



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Abordaje multidimensional del Síndrome de Boca
Ardiente: una exploración de terapias,
biomarcadores salivales y percepción del paciente.*

AUTOR/A D^a. Ana García Martínez

DIRECTOR/ES D^a. María Pía López Jornet
D^a. Asta Tvarijonaviciute

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Abordaje multidimensional del Síndrome de Boca
Ardiente: una exploración de terapias,
biomarcadores salivales y percepción del paciente.*

AUTOR/A D^a. Ana García Martínez
DIRECTOR/ES D^a. María Pía López Jornet
D^a. Asta TvariJonaviciute

2025



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D^a. Ana García Martínez, habiendo cursado el Programa de Doctorado de Envejecimiento y Fragilidad de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Abordaje multidimensional del Síndrome de boca ardiente: Una exploración de terapias, biomarcadores salivales y percepción del paciente

y dirigida por:

D^a.: M^a Pía López Jornet

D^a.: Asta Tvarijonaviciute

D.:

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 28 de junio de 2025

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

AGRADECIMIENTOS:

Mi más sincero agradecimiento a mis directoras de tesis, la Dra. Pía López Jornet y la Dra. Asta Tvarijonaviciute, por haberme acompañado con tanta dedicación, cercanía y paciencia durante todo este proceso. Gracias por su confianza en mí, por su motivación constante y sus palabras de aliento en los momentos más desafiantes.

A Pedro, por ser mi lugar seguro, refugio y calma. Gracias por acompañarme con cariño y creer en mi incluso cuando yo dudaba. Me impulsas a ser mi mejor versión.

A mis padres, que son el pilar sobre el que se construyen mis logros. Por ser ejemplo de esfuerzo y generosidad. Por enseñarme que el compromiso y la perseverancia abren caminos.

A mi hermano Manuel, por estar cuando lo necesito y saber escucharme. Soy muy afortunada de tenerte.

A mis abuelos, por su amor infinito. Su recuerdo es siempre un faro que guía y reconforta.

A los que comenzaron siendo compañeros de carrera en la facultad y se convirtieron en familia. A Yolanda, por compartir el desafío que supone una tesis, por ir caminando a la par y recordándome que no estoy sola en esto. A Fulgen, por simplificarme la vida en dos segundos cuando yo no la veo clara y finalmente, a Juan Pablo, que es el culpable de que diese el primer paso en este camino.

INDICE

1	INTRODUCCIÓN.	1
1.1	SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE (SBA).	2
1.2	EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DE LA SATISFACCIÓN DE TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES.	21
1.3	IMPORTANCIA DE LA SALIVA Y LOS MARCADORES SALIVALES.	22
2	JUSTIFICACIÓN.	24
3	OBJETIVOS.	27
4	MATERIAL Y MÉTODO.	29
4.1	Analizar la eficacia del tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) y clonazepam en pacientes con Síndrome de Boca ardiente y realizar un estudio de los niveles de diferentes biomarcadores salivales antes y después del tratamiento.	30
4.1.1	Diseño del estudio y selección de pacientes:	30
4.1.2	Recogida de datos:	31
4.1.3	Tratamientos aplicados:	32
4.1.4	Recogida de muestras de saliva:	33
4.1.5	Análisis bioquímicos de muestras de saliva:	33
4.1.6	Análisis estadístico:	33
4.2	Estudiar con herramientas psicométricas el impacto de factores clínicos como la edad, la localización y el tiempo de evolución de los síntomas en la mejora del Síndrome de Boca Ardiente.	34
4.2.1	Diseño del estudio y selección de pacientes:	34
4.2.2	Recogida de datos:	36
4.2.3	Análisis estadístico:	37
4.3	Analizar la satisfacción de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (SBA) en relación con distintos tratamientos utilizados durante su enfermedad crónica, mediante la aplicación del cuestionario validado SAT-Q.	38
4.3.1	Diseño del estudio y selección de pacientes:	38
4.3.2	Recogida de datos:	40
4.3.3	Tratamientos utilizados:	40
4.3.4	Análisis estadístico:	42
5	RESULTADOS.	43
5.1	Analizar la eficacia del tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) y clonazepam en pacientes con Síndrome de Boca ardiente y realizar un estudio de los niveles de diferentes biomarcadores salivales antes y después del tratamiento.	44
5.2	Estudiar con herramientas psicométricas el impacto de factores clínicos como la edad, la localización y el tiempo de evolución de los síntomas en la mejora del Síndrome de Boca Ardiente.	48

5.3	Analizar la satisfacción de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (SBA) en relación con distintos tratamientos utilizados durante su enfermedad crónica, mediante la aplicación del cuestionario validado SAT-Q.	51
6	DISCUSIÓN.	55
6.1	Analizar la eficacia del tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) y clonazepam en pacientes con Síndrome de Boca ardiente y realizar un estudio de los niveles de diferentes biomarcadores salivales antes y después del tratamiento.	56
6.2	Estudiar con herramientas psicométricas el impacto de factores clínicos como la edad, la localización y el tiempo de evolución de los síntomas en la mejora del Síndrome de boca ardiente.	61
6.3	Analizar la satisfacción de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (SBA) en relación con distintos tratamientos utilizados durante su enfermedad crónica, mediante la aplicación del cuestionario validada SAT-Q.	65
7	CONCLUSIÓN.	68
7.1	Analizar la eficacia del tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) y clonazepam en pacientes con Síndrome de Boca ardiente y realizar un estudio de los niveles de diferentes biomarcadores salivales antes y después del tratamiento.	69
7.2	Estudiar con herramientas psicométricas el impacto de factores clínicos como la edad, la localización y el tiempo de evolución de los síntomas en la mejora del Síndrome de boca ardiente.	69
7.3	Analizar la satisfacción de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (SBA) en relación con distintos tratamientos utilizados durante su enfermedad crónica, mediante la aplicación del cuestionario validada SAT-Q.	70
8	BIBLIOGRAFÍA.	71
9	ARTÍCULOS Y COMUNICACIONES RELACIONADOS CON LA TESIS.	80
11	ANEXOS.	82

ABREVIATURAS:

AAS: α Amilasa Salival.

ADN: Ácido Desoxiribonucleico

AGM: Ana García Martínez

ALA: ácido α lipóico

ANOVA: Análisis de Varianza

ARN: ácido desoxirribonucleico

ATP: Trifosfato de Adenosina

Ca²⁺: ion de Calcio

CcOx: Citocromo C oxidasa

CPM: Modulación condicionada por el dolor

DE: Desviación Estándar

DEPS: Escala de Depresión

ESS: Escala de Somnolencia de Epworth

EVA: Escala Visual Analógica

fMRI: Imágenes de Resonancia Magnética Funcional

GABA: agonista del receptor del ácido gamma-aminobutínico

H: Prueba de Kruskal-Wallis

HADS: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria

ICHD-3: Clasificación internacional de Cefaleas 3ª edición

ICOP: Clasificación Internacional del Dolor Orofacial

IFN- γ : Interferón gamma

IgA: Inmunoglobulina A

IHS: International Headache Society

IL18: Interleucina 18

IL2: Interleucina 2

IL6: Interleucina 6

IL8: Interleucina 8

IMC: Índice de Masa Corporal

K⁺: ion potasio

LED: Light Emitting Diode/Diodo Emisor de Luz

LLLT: Terapia de laser a baja potencia

m: media

Me: mediana

Mg²⁺: ion magnesio

MIP4: Proteína Inflamatoria de Macrófagos

MNA: Mini Nutritional Assessment

n: frecuencia

Na⁺: ion sodio

NO: Óxido Nítrico

NRS: escala de calificación numérica

OHIP-14: Oral Health Impact Profile-14

p: Valor de significación

PASS: Escala de Síntomas de Ansiedad y Dolor

PSS: Escala de Estrés Percibido

PVA-Q: Cuestionario de Vigilancia y Conciencia del Dolor

QST: Pruebas sensoriales cuantitativas

r: Prueba de Pearson

R: Rango

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno

SAT-Q: Self Assessment of Treatment Questionnaire

SBA: Síndrome de Boca Ardiente

STAI: Inventario de Ansiedad Estado - Riesgo

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology /
Fortalecimiento de la comunicación de Estudios Observacionales en Epidemiología

T: prueba T de Student

TNF- α : Factor de Tumorigenesis alfa

TRPV1: Receptor de Potencial Transitorio Vaniloide 1

U: prueba U de Mann-Whitney

VCE: Variables Centrales de Estudio

ρ : prueba de Spearman

χ^2 : Prueba de Pearson Ji cuadrado

INDICE DE TABLAS:

TABLA 1. PROCESOS QUE PUEDEN ORIGINAR ARDOR ORAL PRODUCIENDO SBA SECUNDARIO Y QUE DEBEMOS TENER EN CUENTA PARA EL DIAGNÓSTICO POR EXCLUSIÓN.	11
TABLA 2. MODALIDADES TERAPÉUTICAS USADAS EN SBA.	12
TABLA 3. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO.	44
TABLA 4. EVALUACIÓN DE DIFERENCIAS ENTRE EL INICIO Y FINAL DE LOS DIFERENTES TEST TRAS EL TRATAMIENTO EN 4 SEMANAS.	45
TABLA 5. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES SALIVALES.	46
TABLA 6. VARIABLES CENTRALES DEL ESTUDIO (VCE).	48
TABLA 7. RESPUESTAS A CUESTIONARIOS DE INTENSIDAD DE SÍNTOMAS (EVA), ANSIEDAD/DEPRESIÓN (HAD), ESTRÉS (PSS) Y SOMNOLENCIA (ESS) DURANTE EL ESTUDIO.	49
TABLA 8. RELACIONES DE LAS VARIABLES CENTRALES DEL ESTUDIO (VCE) RESPECTO DE LA EDAD, RESPECTO AL TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y RESPECTO AL NÚMERO DE ÁREAS AFECTADAS POR EL SBA.	49
TABLA 9. COMPARACIONES DE LAS MEJORÍAS EN LAS VCE EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE EDAD, DEL TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y DEL NÚMERO DE ZONAS AFECTADAS.	50
TABLA 10. COMPARACIÓN DE TRATAMIENTOS RESPECTO A LA MEJORÍA DEL ARDOR, LA EFICACIA PERCIBIDA Y LA ENCUESTA DE SATISFACCIÓN GLOBAL SAT-Q.	52
TABLA 11. ESTUDIO DE LOS TRATAMIENTOS RESPECTO A LOS EFECTOS SECUNDARIOS, LA RECIDIVA Y LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO QUE TUVIERON LOS PACIENTES.	53
TABLA 12. REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE.	53

INDICE DE FIGURAS:

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO.	31
FIGURA 2. DIAGRAMA DE RECOGIDA DE DATOS MEDIANTE CUESTIONARIOS.	38
FIGURA 3. DIAGRAMA DE FLUJO DE RECOPIACIÓN FINAL DE PACIENTES.	39

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Boca Ardiente (SBA) es un trastorno de dolor crónico oral, de etiología multifactorial, que afecta la calidad de vida del paciente. Pese a la variedad de tratamientos propuestos, los resultados no son concluyentes, lo que resalta la importancia de evaluar la satisfacción del paciente para valorar la percepción terapéutica en individuos con dolor crónico.

Objetivos: Evaluar la eficacia de distintos tratamientos para el SBA, incluyendo Láser de diodo a baja potencia (LLLT) y Clonazepam, mediante el análisis de biomarcadores salivales, el impacto de factores clínicos y psicológicos y la satisfacción del paciente a través del cuestionario SAT-Q.

Material y método: Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado simple ciego con un total de 89 pacientes distribuidos en cuatro grupos: Grupo 1 (LLLT + Clonazepam), Grupo 2 (Láser sham placebo), Grupo 3 (LLLT), Grupo 4 (Clonazepam). Se recogieron muestras de saliva antes y después del tratamiento, realizando un seguimiento al inicio, al mes y a los tres meses. Se analizó la saliva para cuantificar biomarcadores salivales. Además, se aplicaron pruebas como la Escala Visual Analógica (EVA) para evaluar la intensidad de los síntomas y su evolución a la vez que diversos cuestionarios validados como la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Perceived Stress Scale (PSS), Escala de Somnolencia de Epworth (ESS), Xerostomia Inventory, Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) y Mini-Nutritional Assessment (MNA). También se realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo en 151 pacientes diagnosticados con SBA, recogiendo datos clínicos y de tratamiento mediante una encuesta telefónica. La mejoría del ardor y la eficacia percibida se evaluó mediante EVA y la satisfacción global con el cuestionario SAT-Q. Se compararon cinco tratamientos: melatonina, ácido α -lipoico, clonazepam, láser de baja intensidad (LLLT) y fitoterapia.

Resultados: Se observó la reducción significativa en la intensidad del ardor mediante EVA tras el tratamiento de los grupos Láser + Clonazepam ($p = 0,029$) y Láser ($p = 0,005$). A nivel bioquímico, el grupo Láser presentó disminuciones relevantes en varias citoquinas proinflamatorias, incluyendo IL7, IL8, IL12, IL17 y TNF α . El grupo Láser + Clonazepam mostró reducciones en IL21 e IL7, mientras que el grupo Clonazepam solo tuvo cambios en IL13, IL2 e IL4. Psicométricamente, se encontró mejoría significativa en el estrés percibido ($p = 0,016$) y una relación entre edad, duración del síndrome y la

intensidad de los síntomas en diferentes momentos del seguimiento. No se hallaron asociaciones significativas con el número de zonas bucales afectadas.

En cuanto a la percepción del tratamiento, el láser obtuvo mejor puntuación en mejoría del ardor, eficacia percibida y satisfacción global ($p < 0,001$), mientras que los efectos secundarios se concentraron en el grupo con clonazepam ($p < 0,001$). Una mejor respuesta clínica, junto con mayor adherencia y percepción de eficacia, se asoció con mayor satisfacción del paciente.

Conclusiones: El tratamiento LLLT se mostró eficaz en la reducción de la sintomatología del SBA y en la disminución de biomarcadores inflamatorios salivales, siendo además el abordaje que reportó mayor nivel de mejoría y satisfacción percibida por los pacientes. La adherencia al tratamiento y la percepción de eficacia estuvieron directamente relacionadas con la satisfacción en el tratamiento, mientras que su disminución se asoció a la recidiva. Variables clínicas como la edad, el tiempo de evolución o el número de zonas afectadas no influyeron en la evolución del cuadro ni del estado psicológico del paciente. Es necesario realizar estudios longitudinales con mayor rigor metodológico, el uso sistemático de herramientas como el SAT-Q para el seguimiento clínico y la estandarización de protocolos terapéuticos de forma multidisciplinar.

Palabras clave: Síndrome de Boca Ardiente, Biomarcadores Salivales, Terapia Láser Baja Potencia, Dolor crónico, Clonazepam.

ABSTRACT

Background: Burning Mouth Syndrome (BMS) is a chronic oral pain disorder of multifactorial origin that significantly affects patients' quality of life. Despite the wide range of therapeutic approaches proposed, results remain inconclusive, emphasizing the importance of assessing patient satisfaction to better understand treatment perception in individuals with chronic pain.

Objectives: To evaluate the efficacy of various treatments for BMS—including low-level laser therapy (LLLT) and clonazepam—by analyzing salivary biomarkers, the impact of clinical and psychological factors, and patient satisfaction through the SAT-Q questionnaire.

Materials and Method: A single-blind randomized clinical trial was conducted involving 89 patients, distributed into four groups: Group 1 (LLLT + Clonazepam), Group 2 (Sham Laser/Placebo), Group 3 (LLLT), and Group 4 (Clonazepam). Saliva samples were collected before and after treatment, with follow-up assessments conducted at baseline, one month, and three months. Saliva was analyzed for inflammatory biomarkers. In addition, instruments such as the Visual Analogue Scale (VAS) were used to assess symptom intensity, along with validated questionnaires including the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Perceived Stress Scale (PSS), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Xerostomia Inventory, Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14), and Mini-Nutritional Assessment (MNA). A complementary cross-sectional, retrospective observational study was also carried out with 151 patients diagnosed with BMS. Clinical and treatment data were collected via structured telephone surveys. Burning sensation relief and perceived efficacy were measured using the VAS, and overall satisfaction was assessed through the SAT-Q. Five treatments were compared: melatonin, α -lipoic acid, clonazepam, LLLT, and phytotherapy.

Results: A significant reduction in burning sensation was observed in the Laser + Clonazepam ($p = 0.029$) and Laser ($p = 0.005$) groups. Biochemically, the Laser group showed marked decreases in several pro-inflammatory cytokines, including IL7, IL8, IL12, IL17, and TNF α . The Laser + Clonazepam group exhibited reductions in IL21 and IL7, while the Clonazepam group showed changes in IL13, IL2, and IL4. Psychometrically, a significant improvement in perceived stress was noted ($p = 0.016$), along with correlations between age, symptom duration, and intensity at different follow-

up points. No significant associations were found regarding the number of affected oral areas. In terms of treatment perception, LLLT received the highest scores for burning relief, perceived efficacy, and overall satisfaction ($p < 0.001$), while adverse effects were most commonly reported in the clonazepam group ($p < 0.001$). Greater clinical response, together with higher adherence and perceived efficacy, were strongly associated with increased patient satisfaction.

Conclusions: LLLT was found to be effective in reducing BMS symptomatology and in lowering inflammatory salivary biomarkers. It also yielded the highest levels of patient-reported improvement and satisfaction. Treatment adherence and perceived efficacy were directly associated with satisfaction, whereas reduced adherence was linked to symptom relapse. Clinical variables such as age, duration of the condition, or the number of affected sites did not influence symptom progression or psychological outcomes. Future research should focus on longitudinal studies with greater methodological rigor, systematic use of tools such as the SAT-Q for clinical follow-up, and the development of standardized, multidisciplinary treatment protocols.

Keywords: Burning Mouth Syndrome, Salivary Biomarkers, Low-Level Laser Therapy, Chronic Pain, Clonazepam.

1 INTRODUCCIÓN.

1.1 SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE (SBA).

A. DEFINICIÓN:

El Síndrome de Boca Ardiente (SBA) a lo largo de la historia ha ido evolucionando tanto en la forma de denominarse como en la de definirse.

Actualmente, el SBA es descrito por la Clasificación Internacional del Dolor Orofacial (ICOP, 2020) como un trastorno doloroso crónico idiopático que afecta a la cavidad oral y se caracteriza por una sensación de ardor y dolor persistente que dura más de tres meses sin cambios patológicos locales ni sistémicos (1).

Se considera un síndrome pues se define como un complejo de síntomas clínicos ya que esta entidad no solo refiere sensación de ardor, escozor, picor o quemazón en la cavidad oral sino que existen otras características que también deben ser incluidas en ella. Este dolor prolongado junto a la dificultad de encontrar un tratamiento eficaz afecta al estado de ánimo, induciendo o reforzando trastornos psiquiátricos como la ansiedad o la depresión disminuyendo la calidad de vida de estos pacientes (2).

B. CLASIFICACIÓN:

La clasificación de SBA sigue siendo motivo de discrepancia debido a su complejidad clínica y etiológica.

Para catalogar el SBA se han propuesto dos clasificaciones:

La primera clasificación sugiere dividirlo en tres tipos basándose en las fluctuaciones de los síntomas durante el día.

- Tipo 1. Los pacientes se levantan sin dolor y este aumenta a lo largo del día. Se relaciona con enfermedades sistémicas, deficiencias nutricionales o diabetes mellitus.

- Tipo 2. Los pacientes presentan síntomas continuos durante el día y tienen dificultad para conciliar el sueño. Generalmente se asocia a trastornos psicológicos.
- Tipo 3. Los síntomas son intermitentes y presentan periodos del día sin dolor (3,4).

La segunda clasificación se basa sobre la etiología de los síntomas. Presentada por Scala et al. (5,6).

- SBA primario o esencial. Es idiopático, hay alteraciones en las vías neuropatológicas centrales/periféricas, pero no se identifican causas locales o sistémicas.
- SBA secundario. Se caracteriza por la presencia de alteraciones locales o sistémicas que pueden explicar los síntomas por lo que es potencialmente sensible a la terapia dirigida por la etiología. Los factores sistémicos que pueden causar SBA secundario incluyen deficiencias (hierro, zinc, vitamina B), alteraciones hormonales (diabetes, trastornos de la tiroides, anemia), uso de ciertos medicamentos (benzodiazepinas, neurolépticos, antihipertensivos).

Esta última clasificación es la más utilizada y extendida. Sin embargo, cabe señalar que tanto la descripción como la clasificación y los criterios diagnósticos siguen un constante cambio y debate debido al desconocimiento de la etiología, la variabilidad de la presentación de síntomas y los criterios de inclusión del profesional. La exclusión de otras condiciones locales o sistémicas que podrían explicar el ardor intraoral es un componente muy importante del diagnóstico de SBA, que sigue siendo un diagnóstico de exclusión y, a menudo, un desafío (7).

C. EPIDEMIOLOGÍA:

La prevalencia de SBA en la población general varía entre el 0,1-3,7%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados. El síndrome se da de 2,5 a 7 veces con más frecuencia en mujeres que en hombres, manifestándose generalmente en la menopausia o posmenopausia, entre los 50-70 años de edad (8). Este síndrome es raro que aparezca antes de los 30 años y no se ha llegado a observar ni en niños ni adolescentes (9).

Debido a la falta de una definición estandarizada y en continuo cambio para el SBA, la descripción de la prevalencia es variable en la literatura y existen pocos estudios epidemiológicos al respecto (10).

D. ETIOPATOGENIA:

La etiopatogenia resulta poco precisa y se ha propuesto un carácter etiológico multifactorial involucrando interacciones entre factores locales, sistémicos y psicológicos (11).

El SBA es una experiencia subjetiva compleja de manejar. Faltan pruebas diagnósticas que tengan máxima fiabilidad a la hora de diagnosticar este síndrome al igual que un tratamiento que sea eficaz en la mayoría de los casos, pues hasta la fecha, ni la farmacoterapia, ni la psicoterapia han podido beneficiar a todos los pacientes con SBA (12).

Minguez y cols. realizaron una búsqueda de las diferentes hipótesis identificando principalmente tres: Factores psicológicos, factores hormonales y trastornos del sistema nervioso tanto periférico como central (13).

a) Factores Psicológicos.

No podemos obviar los factores psicológicos que modulan la percepción de esos síntomas de ardor, dolor y escozor. Diversos estudios han demostrado la asociación entre ansiedad y depresión en pacientes con SBA pues se ha observado que mantener un estado de alteración psicológica puede exacerbar los síntomas en condiciones de dolor crónico. Por otro lado, el uso de fármacos como ansiolíticos o antidepresivos han resultado ser eficaces en el manejo

sintomático del SBA, siendo el clorazepam el tratamiento gold standard y más recurrido para su tratamiento (13).

En estudios que comparan a los pacientes de SBA con un grupo control sin patología se encuentra un mayor número de pacientes con antecedentes de depresión y perfiles psiquiátricos en el grupo de SBA que en el grupo control. Esto refuerza la necesidad de ir más allá de la mera administración de medicación requiriendo un enfoque multidisciplinario con atención psicológica (12).

La mayoría de los estudios sobre el SBA han mostrado una alta frecuencia de morbilidad psiquiátrica (somatización, obsesión-compulsión, cancerofobia, sensibilidad personal, psicoticismo, hostilidad y aislamiento social). Sin embargo, la depresión y la ansiedad parecen ser los trastornos psiquiátricos más prevalentes entre los pacientes con SBA (14).

b) Factores Hormonales.

Otra hipótesis de la etiología del SBA se refiere al factor hormonal, ya que este síndrome se da más en mujeres en etapas de menopausia y post menopausia lo cual tendría relación con las modificaciones hormonales en este grupo. Las mujeres menopáusicas tendrían más riesgo de presentar molestias en la cavidad oral (10). Según Woda y cols. (2009) el SBA es el resultado de los cambios hormonales de las mujeres durante estos periodos junto a los comúnmente asociados como la ansiedad crónica y el estrés. Los exámenes de laboratorio realizados en sus estudios revelaron que en la saliva de pacientes posmenopáusicas existía un aumento de fosfato, proteínas, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} (5).

Por otro lado, fijándonos en el funcionamiento del tiroides, en el estudio de Egido-Moreno y cols. utilizando resonancia magnética se ha demostrado que las hormonas tiroideas desempeñan un papel en la maduración y especialización de las papilas gustativas. Por tanto, la deficiencia de estas hormonas puede desempeñar un papel en la disgeusia y en las neuropatías periféricas/centrales (4).

c) Trastornos del Sistema Nervioso.

Estudios neurofisiológicos sugieren que el SBA es neuropatogénico, indicando una disfunción en las vías del sistema nervioso periférico y central y el procesamiento de la excitación cortical (15). Esta hipótesis se inicia con los estudios de Forssell y cols. estudiando a pacientes con SBA y proporcionando evidencia de una etiología neuropática (10).

Para comprender el posible papel neurológico en la aparición de los síntomas típicos del SBA, es importante partir de la fisiología de la innervación de la cavidad bucal. En particular, el nervio cuerda del tímpano (una rama del nervio facial) es responsable de la sensación gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua. Mientras que la sensación gustativa del tercio posterior de la lengua la proporciona el nervio glosofaríngeo. El nervio lingual, una rama de la división mandibular del nervio trigémino, es responsable de las sensaciones mecánicas y térmicas (16).

Investigaciones biológicas, neurofisiológicas, psicosensoriales y de imágenes cerebrales han documentado cambios tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, lo que sugiere fuertemente mecanismos neuropáticos. Otros estudios han destacado comorbilidades frecuentes con trastornos psicosociales y psiquiátricos, como ansiedad, depresión o ciertos rasgos de personalidad. Ambas teorías aparentemente contradictorias (psicosomática y neuropática) podrían conciliarse, considerando por un lado que el psiquismo se basa en la homeostasis de los neurotransmisores y por el otro que el dolor crónico puede ser el resultado del estrés, incluido en el SBA (17).

La neurofisiología del SBA es compleja y aún no está completamente comprendida, pero involucra mecanismos periféricos y centrales del sistema nervioso.

- Mecanismos periféricos:
 - i. Disfunción de las fibras nerviosas periféricas: Se ha sugerido que el SBA podría estar asociado con una neuropatía de las fibras nerviosas pequeñas en la mucosa oral (18). Estudios

histológicos han encontrado una disminución en la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas en pacientes con SBA, lo que sugiere daño o degeneración de las fibras nerviosas pequeñas, responsables de transmitir la sensación de dolor y temperatura. En un estudio de Lauria y cols. se observó que los pacientes con SBA presentaban una menor densidad de fibras nerviosas en el borde lateral de la lengua que en pacientes sin SBA, además de que los cambios morfológicos son indicativos de degeneración neuronal. Por lo tanto, concluyeron que SBA es una neuropatía sensorial de fibras pequeñas del trigémino (4,19).

- ii. Alteraciones en la modulación de los receptores TRPV1: Los receptores TRPV1, que son sensibles a la capsaicina y están involucrados en la percepción del dolor y el ardor, pueden estar hiperactivados en el SBA. La sobreexpresión o la sensibilidad aumentada de estos receptores podría contribuir a la sensación de ardor (20).

Para obtener más información sobre los mecanismos neuronales del dolor del BMS, Forssell y cols. (21) utilizaron pruebas sensoriales cuantitativas (QST) encontrando alteraciones en aproximadamente el 90% de los pacientes con SBA primario. Entre ellos había una heterogeneidad considerable, algunos pacientes tenían neuropatía de fibras grandes; otros, neuropatía de fibras pequeñas, mientras que alrededor del 20% de los pacientes mostraban desregulación en el sistema trigémino, a veces combinada con alodinia térmica (16).

- Mecanismos centrales

Otros autores, como Albuquerque y cols. defienden la implicación de mecanismos neuropáticos centrales. En su estudio, demuestran alteraciones cualitativas y cuantitativas en los patrones de activación central (4).

- i. Disfunción en la modulación del dolor central: Se ha propuesto que en el SBA hay una alteración en los mecanismos centrales de modulación del dolor. Esto podría incluir disfunción en las vías descendentes inhibitorias del dolor, que normalmente regulan la percepción del dolor a nivel espinal y cerebral (22).
- ii. Alteraciones en la corteza somatosensorial: Imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) han demostrado cambios en la actividad de la corteza somatosensorial y otras áreas del cerebro involucradas en la percepción del dolor en pacientes con SBA. Esto sugiere que la percepción del ardor podría estar relacionada con una disfunción en la integración y procesamiento central de las señales sensoriales (23).
- iii. Factores psicológicos y psiquiátricos: El estrés, la ansiedad y la depresión son comunes en pacientes con SBA y pueden exacerbar la percepción del ardor. Aunque no son la causa primaria, estos factores pueden influir en la experiencia del dolor y la respuesta del sistema nervioso central al dolor crónico (24).

E. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO:

La clínica del SBA primario se compone de un cuadro patológico difícil de clasificar y estudiar puesto que no siempre se dan todos los síntomas descritos en un mismo paciente.

En cuanto a la sintomatología, el término más común que usan estos pacientes para describir el dolor es “ardor”, pero se ha descrito también como alodinia, dolor punzante, hormigueo, descargas eléctricas, entumecimiento y picazón (14).

Este ardor se siente superficialmente en la mucosa oral y se repite diariamente durante más de 2 h al día durante más de 3 meses. En el examen físico, la mucosa oral tiene una apariencia normal y los hallazgos clínicos, incluidas las pruebas sensoriales, son normales. La sensación de ardor afecta predominantemente a la lengua (67,9%), siendo los dos tercios anteriores de la lengua los más afectados seguidamente del paladar duro y

la mucosa del labio inferior siendo referido por el paciente como una sensación de “inflamación y ampollas” (25).

El comienzo suele ser espontáneo, aunque en muchas ocasiones puede empezar tras un hecho concreto que el paciente considera como desencadenante (tratamiento dental, administración de un nuevo medicamento, ingesta de algún alimento o situación estresante y/o traumática) (26). Los síntomas son bilaterales y el malestar suele ser variable, persistente a lo largo del día, no paroxístico, pero se incrementa progresivamente hacia la tarde-noche, aunque no suele interferir en el sueño. En numerosas ocasiones, el paciente muestra un perfil psicopatológico alterado, con irritabilidad y cuadros de ansiedad/estrés/depresión (17). Las comorbilidades psicosociales y psicológicas se manifiestan en el 85% de los casos, siendo especialmente frecuentes los trastornos de ansiedad y la depresión. Los pacientes con SBA suelen informar de una mala calidad del sueño (25) refiriendo dificultad para conciliarlo, despertares frecuentes, somnolencia y cansancio diurno relacionándolo con el desarrollo del SBA junto a ese aumento de estrés y ansiedad (27).

En diferentes estudios tras registrar el dolor percibido por el paciente en diferentes periodos del día se observó un patrón de ritmo circadiano en la intensidad de los síntomas. Estos aumentaban a medida que avanzaba el día y estaban relacionados con el nivel de ansiedad que también va aumentando de mañana a noche (14,28).

Grushka y cols. (29) clasificaron los patrones de dolor del SBA como:

- Tipo 1: caracterizado por despertar sin dolor, una sensación de quemazón que se desarrolla a última hora de la mañana, aumentando gradualmente de intensidad durante el día hasta alcanzar la intensidad máxima por la tarde.
- Tipo 2: caracterizado por síntomas continuos a lo largo del día.
- Tipo 3: caracterizado por síntomas intermitentes del SBA con algunos periodos sin dolor durante el día.

El ardor es generalmente espontáneo; sin embargo, en ciertos pacientes se observó que algunos alimentos picantes o ácidos, podían desencadenar el comienzo del ardor. También hubo pacientes que referían lograr calmar el ardor aplicando frío local. Otros síntomas que se han destacado están representados por parestesia oral, xerostomía subjetiva y alteración del gusto (disgeusia). En particular, la disgeusia y las alteraciones cuantitativas de la salivación se informan comúnmente en SBA; de hecho, la disgeusia está presente en aproximadamente la mitad de esos pacientes. Además, la naturaleza de esas alteraciones en el gusto varía ampliamente entre los pacientes con SBA primario; puede involucrar todas las modalidades gustativas, pero los sabores metálicos, amargos o desagradables se describen con mayor frecuencia (16).

El diagnóstico del SBA primario supone un desafío para el clínico pues no se han pautado pruebas complementarias específicas para su determinación, esta cuestión hace que se establezca por exclusión, descartando todas aquellas afecciones que puedan causarlo (Tabla 1) (23).

Para obtener este diagnóstico hay que basarse en una historia clínica detallada y exhaustiva, en la evaluación del perfil metabólico mediante pruebas hematológicas, para descartar condiciones nutricionales, hormonales y autoinmunes (30).

Realizaremos una exploración de la mucosa oral para confirmar la ausencia de lesiones y descartar atrofia, inflamación o traumatismos. También la eliminación de factores locales como la candidiasis, herpes, xerostomía o lesiones en mucosa. Descartar un mal ajuste protésico o de restauraciones dentales que puedan causar roce, erosión o laceración y la existencia de alergias a materiales odontológicos. Es importante eliminar factores sistémicos que puedan ser causantes de los síntomas como la deficiencia de vitaminas, diabetes, afectación del tiroides, la medicación del paciente o trastornos autoinmunes que puedan cursar con estos síntomas de ardor y escozor en la cavidad oral (31,32). Otro factor que se valorará será la cantidad de saliva para descartar hiposialia. La complejidad de los pacientes con SBA requiere un enfoque multidisciplinario con una fuerte relación de colaboración entre el especialista en dolor orofacial, el médico, el psiquiatra y el neurólogo. Una buena alianza entre el especialista y el paciente, a través del intercambio de información sobre la enfermedad y la tranquilidad sobre su benignidad, es fundamental y debe considerarse una intervención terapéutica (19,33).

Tabla 1. Procesos que pueden originar ardor oral produciendo SBA secundario y que debemos tener en cuenta para el diagnóstico por exclusión (26).

FACTORES LOCALES	FACTORES SISTÉMICOS
Infecciones orales - Bacterianas - Víricas - Micóticas (Candidiasis)	Deficiencias séricas - Vitamina B - Ferritina - Ácido fólico - Zinc
Hábitos parafuncionales o Bruxismo	Anemia
Factores mecánicos e irritativos	Enfermedades gastrointestinales
Reacciones alérgicas	Enfermedades urológicas
Dentaduras mal adaptadas	Enfermedades endocrinas
Alteraciones de la mucosa oral - Liquen plano oral - Lengua geográfica	Xerostomía e hiposialia
Galvanismo intraoral	Fármacos con efectos secundarios de ardor oral o xerostomía

F. TRATAMIENTO:

El tratamiento del SBA sigue siendo una incógnita para el clínico que se enfrenta a él. Se han investigado múltiples terapias obteniendo resultados controvertidos y no concluyen en la elección de un tratamiento eficaz debido a los diversos factores etiológicos que componen este síndrome. Lo que parece ser claro es la necesidad de un tratamiento multifactorial que permita dar atención a todos estos factores. Existen diferentes modalidades terapéuticas que han mostrado mejoría a niveles de control del dolor y calidad de vida del paciente (Tabla 2).

Tabla 2. Modalidades terapéuticas usadas en SBA.

MODIFICACIÓN DE HÁBITOS Y CONDUCTAS.		- Modificación de productos de higiene oral evitando productos irritantes. - Eliminación de hábitos parafuncionales y tics. - Ajuste de prótesis y posibles roces con aristas dentales. - Evitar alimentos picantes o ácidos.
TRATAMIENTO PSICOLÓGICO Y TERAPIA CONDUCTUAL.		- Terapia cognitivo-conductual impartida por profesional de la psicología.
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.	TÓPICO	- Clonazepam - Capsaicina. - Aloe Vera. - Manzanilla.
	SISTÉMICO	- Antidepresivos: Paroxetina, trazodona, sertralina. - Ansiolíticos/antiepilépticos: Clonazepam. - Antipsicóticos: Amisulprida - Melatonina - Ácido alfa lipóico - Estimulación salival (Sialogogos) Pilocarpina. - Suplementos de Vitamina B y/o Zinc.
OTROS TRATAMIENTOS.		- Terapia de láser a baja potencia. - Acupuntura. - Protectores linguales.

a) Tratamiento psicológico y terapia conductual.

El estado psicológico del paciente debe ser evaluado y se le tiene que hacer consciente de la relación que tiene este síndrome con patrones ansioso/depresivos. Se ha demostrado que la terapia cognitivo-conductual individual o en grupos pequeños reduce la intensidad del dolor del SBA en un número significativo de pacientes, ya sea sola o con medicamentos (34).

La terapia cognitivo-conductual es un tratamiento psicológico dirigido, estructurado y de corto plazo destinado a corregir respuestas emocionales como dolor, miedo, vulnerabilidad o agotamiento, mediante el cambio de pensamientos y comportamientos. Numerosos estudios han relacionado a los pacientes que sufren SBA con depresión, ansiedad elevada, hipocondría, carcinofobia e inestabilidad emocional (35).

El fundamento de esta terapia se basa en el concepto de que la cognición, la emoción y el comportamiento están interrelacionados. Por lo tanto, las modificaciones en la cognición y/o el comportamiento disfuncional puede ser beneficiosas para corregir respuestas emocionales irracionales, y la modificación de la cognición puede corregir ese comportamiento disfuncional (36).

Con la terapia cognitivo-conductual se identifican pensamientos dañinos y conductas problemáticas, y se explica al paciente la relación disfuncional entre la causa y la respuesta emocional desordenada. La comprensión de los mecanismos que impulsan las relaciones desreguladas entre el pensamiento, el comportamiento y las emociones puede disminuir el nivel de ansiedad. Sin duda, la terapia cognitivo conductual puede ser una parte eficaz del tratamiento del SBA. Como es evidente que a veces los factores psicógenos están estrechamente asociados con el dolor neuropático del SBA, si es de indicación pautar algún tipo de medicación como antidepresivos, ansiolíticos o anticonvulsivos, el tratamiento debe ser realizado por un psiquiatra (37).

b) Tratamiento farmacológico.

- Tratamiento farmacológico tópico:

Con el fin de reducir efectos secundarios sistémicos o interacciones con la propia medicación del paciente se ha tratado de encontrar tratamientos tópicos efectivos.

i. Clonazepam

Es un fármaco ansiolítico/antiepiléptico perteneciente al grupo de las benzodiacepinas y potencia el efecto del neurotransmisor GABA produciendo la inhibición del Sistema Nervioso Central con efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes y de relajación cuando es administrado de forma sistémica, en la administración tópica ayuda a combatir la sensación de ardor inhibiendo la transmisión de dolor haciendo disminuir los efectos adversos que pueda producir de forma sistémica.

Estudios en los que el Clonazepam se administró en dosis de Rivotril® 2,5 mg/mL solución oral por la mañana y por la noche en forma de enjuague retenido en la boca durante 1,5 min sin ingerir el medicamento los resultados fueron estadísticamente significativos respecto al control (38).

En otro estudio donde compararon dos grupos donde uno de ellos tomó Clonazepam de 1 mg/ml y otro tomó Clonazepam de 0,5 mg/ml respecto a un grupo placebo. Concluyó que ambos grupos tenían diferencias significativas respecto al placebo y que el más efectivo fue el grupo tratado con Clonazepam al 0,5 mg/ml (39).

ii. Capsaicina:

Esta sustancia inhibidora de la transmisión de señales nerviosas en las fibras C al ser pautaada como enjuague al 0,02% ha conseguido obtener diferencias significativas en la disminución de la intensidad de la sintomatología respecto a placebo (40).

iii. Aloe Vera:

Diferentes autores proponen el uso de Aloe Vera tópico al 2% para la disminución de sintomatología, aunque hay estudios donde los resultados del grupo tratado son significativos frente al placebo (41) se necesitan más estudios para demostrar su eficacia (42).

iv. Manzanilla:

El consumo de preparados a base de plantas medicinales como la manzanilla ha sido foco de investigación debido a una variedad de propiedades: actividad antimicrobiana, biocompatibilidad, efectos antiinflamatorios y propiedades antioxidantes dadas estas características nos ofrece efectos terapéuticos beneficiosos sobre los síntomas del SBA, con muy pocos efectos adversos. De esta forma, se obtuvieron buenos resultados a dosis de 0,5 ml de manzanilla al 2% aplicadas dos veces al día durante 1 mes para el tratamiento de pacientes con SBA, comparándola con un placebo (43).

- Tratamiento farmacológico sistémico:

Los fármacos sistémicos utilizados para paliar los síntomas del SBA son los antidepresivos (paroxetina, trazodona o sertralina), los ansiolíticos/antiepilépticos como el Clonazepam siendo este el tratamiento gold standard y más recurrido para su tratamiento (44) o los antipsicóticos (amisulprida).

i. Clonazepam

El uso de clonazepam sistémico ha sido la pauta terapéutica con más consenso en cuanto a eficacia en la mejoría de las

molestias en pacientes con SBA. Con dosis entre 0,5-3mg/día durante un tiempo de aplicación de 2 a 10 semanas ya que revela los mejores resultados en cuanto mejora de síntomas del SBA. Es relativamente seguro y bien tolerado. También se ha administrado en comprimidos chupados hasta deshacerse en la boca, pero sin tragarse la saliva. No se ha encontrado una mayor efectividad en su uso sistémico respecto al tópico, pero sí un aumento de efectos secundarios. El clonazepam no siempre es eficaz pues depende posiblemente del nivel de la alteración neuropática. Se han descrito unos factores predictores de la eficacia este, que dependerían de la gravedad de los síntomas iniciales y la presencia de molestias acompañantes, como la xerostomía y la disgeusia (26).

ii. Melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una molécula que posee múltiples mecanismos de acción contra el dolor crónico y está implicada en la regulación de varios procesos cronobiológicos, como los ritmos circadianos. Además, tiene acciones antioxidantes, neuroprotectoras, antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El efecto de la melatonina en la mejora del estado de ánimo y la ansiedad y en la promoción de la analgesia respalda su potencial para la terapia del dolor crónico (45). La ubicación y actividad de sus receptores se han asociado con los principales centros reguladores del dolor, incluida la vía del trigémino y el núcleo del trigémino, que están íntimamente relacionados con el dolor orofacial. La unión de la melatonina a sus receptores se ha relacionado íntimamente con las vías dopaminérgica y GABAérgica. Así, algunos estudios han sugerido que la aplicación de melatonina actúa de forma similar a determinadas benzodiazepinas, como el clonazepam. Estudios que comparan la melatonina y el

clonazepam demostraron eficacia para reducir la sensación de ardor y mejorar la calidad de vida. Se descubrió que ambos fármacos eran seguros y no presentaban efectos adversos importantes en pacientes con SBA (38).

iii. Ácido alfa lipóico

El ácido alfa lipoico (ALA) es una coenzima mitocondrial que tiene propiedades neuroprotectoras y antioxidantes que pueden estimular la producción de factores de crecimiento neuronal ejerciendo actividad en la reparación de los nervios por lo que se ha utilizado para disminuir la sensación de dolor o ardor en pacientes con SBA (46). Brinda protección a los tejidos nerviosos y al cerebro, atraviesa la barrera hematoencefálica desempeñando un papel de neuroregeneración. En algunos estudios se observaron malestar gástrico y dolor de cabeza como efectos secundarios aunque no son significativos en comparación con el placebo (47).

En una revisión bibliográfica se realizaron búsquedas exhaustivas en diferentes bases de datos electrónicas, incluidas PubMed, Scopus, Embase, Web of Science y Google Scholar, para encontrar estudios relevantes. En la mayoría de los estudios, el ALA se administró en dosis de 600 a 800 mg/día, con hasta dos meses de seguimiento. La mayoría de los estudios indicaron que el ALA fue más eficaz en los pacientes con SBA que en el grupo controlado con placebo pero sería necesario realizar más estudios para obtener resultados concluyentes (48).

iv. Sialogogos (Pilocarpina)

En casos en los que el paciente indica sensación de disminución de flujo salival y síntomas de xerostomía se puede recurrir a estimuladores de la secreción salival como la Pilocarpina aunque estos tratamientos tienen efectos adversos muy frecuentes (49).

v. Suplementos de Vitamina B y/o Zinc:

Ambos métodos de tratamiento al ser sometidos a estudio mostraron datos estadísticamente significativos en la reducción de los niveles sintomatología del SBA. La terapia con suplementos de vitamina B y zinc pueden ser una forma eficaz de disminuir los niveles de sensación de dolor/ardo y ser una opción con la menor cantidad de efectos secundarios posible (50).

c) Tratamiento no farmacológico.

- Acupuntura:

La acupuntura es una antigua técnica curativa utilizada durante siglos en el tratamiento y prevención de enfermedades en China. Esta es cada vez más en los países occidentales como método alternativo para tratar el dolor. Scardina y cols. propusieron que la acupuntura aumenta la microcirculación labial de los pacientes con SBA, lo que a su vez reduce la acumulación localizada de mediadores inflamatorios, proporcionando así un alivio del dolor ardiente (51).

Una revisión sistemática examinó artículos procedentes de China que comparaban el tratamiento de SBA mediante acupuntura, en la mayoría la acupuntura mostró una mejora significativa en los síntomas en comparación con el control. Sin embargo, todos los estudios sólo se

publicaron en revistas locales y tenían metodologías cuestionables (46).

En otro estudio se aplicó el tratamiento de acupuntura durante 8 semanas y consistió en 20 sesiones. Los pacientes informaron una reducción media del dolor que, aunque leve, fue estadísticamente significativa. No se observó una mejora significativa en la calidad de vida, aunque los sujetos que recibieron tratamiento de acupuntura parecieron ser más capaces de afrontar sus síntomas bucales (52).

- Protectores linguales:

Hábitos parafuncionales como empujar la lengua o ciertos tics como el frotamiento continuo de los dientes o de la prótesis, mordisquear los labios, las mejillas o la lengua, los movimientos compulsivos y la hiperactividad de la lengua pueden contribuir a inducir y mantener el síndrome (53). En un estudio en el que se usaron protectores linguales sumados a dar información al paciente sobre la modificación de hábitos mediante el autocontrol, resultó ser efectivo en la reducción de ardor en SBA y mejora de la calidad de vida con respecto a un grupo que solo recibió información (54).

- Terapia de Láser a Baja Potencia:

En los últimos años se han estado investigando tratamientos mínimamente invasivos como la aplicación de Láser de Diodo a Baja Potencia (LLLT) teniendo buena aceptación tanto por el clínico como por el paciente pues es un tratamiento indoloro y numerosos estudios afirman que tras su aplicación hay una mejora en la calidad de vida de los pacientes y lo aceptan como una alternativa terapéutica para el alivio de los síntomas del SBA (9,55,56) Sin embargo se sugiere la necesidad de realizar nuevos estudios clínicos aleatorizados

estableciendo un buen protocolo para entender la eficacia del LLLT sin confundir los efectos de este (57).

LLLT es una terapia que usa la luz, ya sea LED, roja o infraroja, para obtener efectos beneficiosos en las células y tejidos produciendo efecto analgésico, antiinflamatorio y efecto de bioestimulación teniendo como resultado la disminución del dolor y la regeneración de los tejidos (55).

La efectividad de la irradiación de láser a baja potencia en la regeneración de nervios periféricos ha sido demostrada en numerosos estudios tanto in vitro como en animales (58).

Sin embargo, el mecanismo de acción subyacente del LLLT aún no se ha aclarado por completo. La teoría más aceptada es que la luz es absorbida por el citocromo C oxidasa (CcOx) en las mitocondrias, lo que produce un aumento del trifosfato de adenosina (ATP). Mientras tanto, la LLLT puede provocar una explosión transitoria de especies reactivas de oxígeno (ROS), seguida de una disminución del estrés oxidativo. En células estresadas o hipóxicas, el óxido nítrico (NO) reemplaza competitivamente el oxígeno y se une a CcOx, inhibiendo así la respiración celular y reduciendo la producción de ATP. LLLT podría revertir esta inhibición al disociar el NO de sus sitios de unión a CcOx. Otro posible mecanismo de fotobiomodulación podría ser la liberación de Ca^{2+} . La concentración de Ca^{2+} celular regula una serie de reacciones y es importante para la transmisión de señales (59). Además, LLLP induce la síntesis o liberación de muchas moléculas, como factores de crecimiento, interleucinas y citocinas inflamatorias entre otras (60).

G. EL ROL DE LA TERAPIA DE LÁSER A BAJA POTENCIA EN EL MANEJO DEL SINDROME DE BOCA ARDIENTE.

Se han realizado varios estudios sobre la eficacia de fotobiomodulación para SBA. Arduino y cols. (61) observaron que el LLLT tenía mejores resultados frente al clonazepam, uno de los fármacos más utilizados para el SBA. En una revisión sistemática reciente, Zhang y cols. (59) describieron el efecto duradero de la LLLT en la reducción de los síntomas primarios del SBA. Otros estudios observaron 8 semanas de eficacia de PBM después del tratamiento (61,62). La terapia LLLT utiliza radiación no térmica y no ionizante de la luz (LED, roja o infrarroja) absorbida por cromóforos endógenos, particularmente en las mitocondrias, para provocar cambios fotofísicos y fotoquímicos en las vías biológicas que conducen a efectos beneficiosos sobre las células y los tejidos (63). La eficacia del láser depende de la longitud de onda, el sitio, la dosis, la duración y la profundidad del tejido objetivo. Las diferentes longitudes de onda tienen capacidades de penetración específicas a través de la piel humana (64). Las indicaciones del LLLT se correlacionan con la dosimetría utilizada: dosis más bajas (de 2 a 8 J/cm²) son bioestimulantes y promueven la cicatrización de heridas y respuestas antiinflamatorias, mientras que las dosis más altas se asocian con efectos bioinhibitivos como el alivio del dolor. No se conocen efectos secundarios del LLLT cuando se usa correctamente (24,65).

Es necesario optimizar los parámetros de aplicación (longitud de onda, potencia, dosis, tiempo de exposición, tamaño del punto óptico) y las técnicas que hacen que la LLLT sea eficaz en el tratamiento del SBA.

1.2 EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DE LA SATISFACCIÓN DE TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES.

Tanto la farmacoterapia como las terapias psicológicas ofrecen beneficios en algunos pacientes, pero no en todos (66). Esta variabilidad ha impulsado la necesidad de incorporar herramientas que permitan conocer la experiencia del paciente de forma más amplia.

El cuestionario SAT-Q (Self-Assessment of Treatment Questionnaire) ha sido desarrollado y validado para evaluar la satisfacción de pacientes con enfermedades

crónicas, incluyendo dimensiones como la satisfacción general, efectos adversos, eficacia percibida, adherencia, conveniencia y calidad de la atención recibida. Esta herramienta permite valorar de forma más completa el impacto del tratamiento, integrando no solo los aspectos clínicos, sino también la percepción del paciente sobre el proceso terapéutico. (67) Por tanto, se plantea la hipótesis de que aquellos tratamientos que los pacientes perciben como más eficaces, mejor tolerados y con menor recidiva se asocian a un mayor grado de satisfacción global. Esta satisfacción puede estar influida, además, por factores como la adherencia al tratamiento y la calidad del servicio recibido.

1.3 IMPORTANCIA DE LA SALIVA Y LOS MARCADORES SALIVALES.

La saliva es de gran importancia para la salud oral y tiene como función la lubricación y protección de los tejidos orales, ayuda a la remoción de alimentos y bacterias, regula el pH para mantener un entorno neutro, tiene efecto antimicrobiano, participa en la masticación y deglución siendo donde comienza la digestión y tiene función gustativa (68).

La saliva total está compuesta por las secreciones de las glándulas salivales menores y mayores, así como por trasudaciones mucosas, líquido crevicular gingival, suero y algunos derivados sanguíneos, células epiteliales descamadas, bacterias, virus, hongos y restos de alimentos. La saliva es un líquido complejo que también contiene una gran cantidad de hormonas, proteínas, enzimas, anticuerpos, citocinas y componentes antimicrobianos que pueden facilitar su asociación con una variedad de enfermedades sistémicas (69). Numerosos estudios sugieren el uso de la saliva como muestra analítica para detectar o monitorizar el estado fisiopatológico del organismo (70). La saliva presenta varias ventajas frente al suero o las biopsias de tejidos, ya que se trata de una muestra no invasiva que, combinado con la sencillez de su recolección y almacenamiento, la convierte en una herramienta valiosa. Por lo tanto, el uso de saliva como muestra diagnóstica se considera un campo prometedor que puede proporcionar un diagnóstico temprano y preciso, un mejor pronóstico y un seguimiento post terapia de manera no invasiva (11).

Ya que el SBA no cursa con lesiones visibles, la saliva se convierte en una herramienta diagnóstica especialmente útil por la valiosa información que puede aportar a través de su composición. En pacientes con SBA se han encontrado aumento de elementos salivales relacionados con actividad adrenérgica (α -amilasa salival (AAs), inflamación y respuesta inmune (citocinas como Interleukinas (IL2, IL6, IL8, IL18), factor de tumoración alfa (TNF- α), InmunoglobulinaA (IgA) proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-4)) y marcadores de estrés oxidativo (ácido úrico). Algunos estudios han detectado diferencias significativas con respecto a un grupo control (71,72) mientras que en otros señalan la necesidad de realizar investigaciones adicionales con muestras más amplias (73).

Debido a esta ausencia de lesiones clínicas características en el SBA, resulta fundamental identificar marcadores salivales que nos permitan comprender mejor la patogénesis de la enfermedad, establecer un diagnóstico preciso y monitorizar su evolución con el fin de ofrecer tratamiento y seguimiento más adecuados a estos pacientes.

2 JUSTIFICACIÓN.

A pesar del creciente interés en su estudio, la patogenia del SBA continúa siendo un desafío clínico debido a su etiología multifactorial compleja y la ausencia de hallazgos clínicos visibles (74). Esta afectación impacta a la calidad de vida de quienes la padecen afectando no solo aspectos físicos, sino también psicosociales (75). El alto grado de afectación subjetiva que provoca hace que los tratamientos disponibles sigan siendo limitados y con eficacia variable (76).

Entre las opciones terapéuticas estudiadas está el tratamiento con Clonazepam, una benzodiacepina de uso frecuente en el SBA, tanto en administración tópica o por vía sistémica ha mostrado eficacia en numerosos estudios previos (77). Paralelamente, entre las alternativas terapéuticas emergentes, el tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) ha mostrado beneficios potenciales en la modulación del dolor, regeneración tisular y en la microcirculación del área en el que se aplica. (78) Sin embargo, la evidencia comparativa entre ambos es aún escasa tanto de forma aislada como en combinación bajo criterios objetivos y subjetivos en pacientes con SBA (79).

Así mismo, debido a la ausencia de lesiones objetivables es necesaria la búsqueda de biomarcadores salivales específicos relacionados con la sintomatología clínica del paciente pues puede abrir nuevas líneas de entendimiento fisiopatológico del síndrome (80). El análisis de estos biomarcadores antes y después del tratamiento aportaría datos objetivos para entender la respuesta biológica del tratamiento y potencialmente permitiría identificar marcadores asociados al pronóstico clínico (81).

Además, para comprender mejor los perfiles de pacientes que responde favorablemente al tratamiento, resulta necesario considerar variables como la edad, la localización intraoral del ardor y el tiempo de evolución del SBA, así como el empleo de herramientas psicométricas para establecer correlaciones entre las variables clínicas y la percepción subjetiva de mejoría aportando una atención más personalizada y eficaz (82).

Por último, la evaluación de la satisfacción del paciente con los distintos tratamientos utilizados a lo largo del tiempo mediante cuestionarios validados como el SAT-Q permitirá integrar la dimensión subjetiva del tratamiento en el análisis de resultados (67). En una patología crónica con una fuerte carga emocional como es el caso del SBA, la percepción del paciente respecto a la efectividad del tratamiento y su impacto en la calidad de vida hacen que sean indicadores clave para tomar decisiones terapéuticas (83).

Este trabajo de investigación busca no solo evaluar de forma objetiva la eficacia de las intervenciones terapéuticas explorando los posibles marcadores biológicos que permitan un mejor abordaje clínico del SBA, sino también integrar la experiencia subjetiva del paciente en el abordaje integral de esta condición. Los resultados podrán contribuir al diseño de protocolos de actuación más eficaces y personalizados para pacientes con SBA.

3 OBJETIVOS.

OBJETIVOS

- 1**

Analizar la eficacia del tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) y clonazepam en pacientes con Síndrome de Boca Ardiente y realizar un estudio de los niveles de diferentes biomarcadores salivales antes y después del tratamiento.
- 2**

Analizar la eficacia del tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) y clonazepam en pacientes con Síndrome de Boca Ardiente y realizar un estudio de los niveles de diferentes biomarcadores salivales antes y después del tratamiento.
- 3**

Analizar la satisfacción de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (SBA) en relación con distintos tratamientos utilizados durante su enfermedad crónica, mediante la aplicación del cuestionario validado SAT-Q.

4 MATERIAL Y MÉTODO.

4.1 Analizar la eficacia del tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) y clonazepam en pacientes con Síndrome de Boca ardiente y realizar un estudio de los niveles de diferentes biomarcadores salivales antes y después del tratamiento.

4.1.1 Diseño del estudio y selección de pacientes:

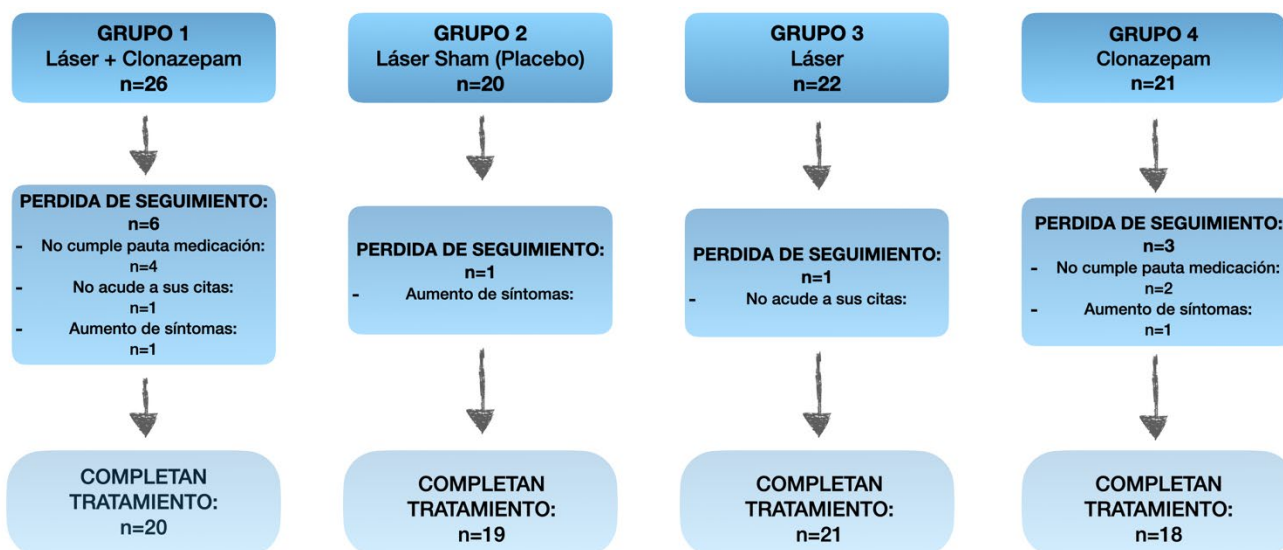
Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, en 89 pacientes (Figura 1), de los cuales 78 completaron el tratamiento en el Hospital Clínico Universitario Morales Meseguer (Murcia, España). El estudio se llevó a cabo siguiendo la Declaración Consort (<http://www.consort-statement.org/>). Todos los participantes fueron informados sobre el estudio y dieron su consentimiento para participar, previa aprobación del ensayo por parte del Comité de Ética y Bioseguridad (ID: 407/2021). También se obtuvo el registro clínico de este estudio (NCT06217731).

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años diagnosticados con SBA siguiendo la definición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD-3) (33), con sintomatología de ardor y escozor de forma continua sin causa que lo justifique durante al menos 6 meses de forma bilateral y sin alteraciones clínicas de la mucosa. Se incluyeron en el estudio pacientes que no padecían anemia ni deficiencias de vitamina B12 o ácido fólico. También se incluyeron pacientes sin enfermedad periodontal y pacientes que no habían recibido ningún tratamiento para los síntomas del SBA en los 3 meses anteriores. Se excluyeron las pacientes embarazadas o lactantes, así como los pacientes oncológicos, las personas que requerían cambios en sus medicamentos sistémicos y los pacientes con enfermedades bucales distintos SBA, como el síndrome de Sjögren, la candidiasis, el liquen plano o las infecciones en curso.

Los pacientes se dividieron en grupos de la siguiente manera: Grupo 1 (n=20) (pacientes sometidos a tratamiento con láser de diodo a baja potencia Helbo® Theralite Laser 3D Pocket Probe una vez a la semana durante un mes y 0,25mg de Clonazepam una vez cada 24 horas durante un mes); Grupo 2 (n=19) (pacientes tratados con el mismo láser una vez a la semana durante un mes, pero con la punta sin activar, como placebo); Grupo 3 (n=21) (pacientes tratados con láser una vez a la semana durante un mes) y Grupo 4 (n=18)

(pacientes tratados solo con 0,25mg de Clonazepam una vez cada 24h durante un mes). Los pacientes no conocían los diferentes grupos en los que se basa este estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.



4.1.2 Recogida de datos:

Los participantes fueron evaluados por un profesional capacitado (AGM) el cual realizó con cada uno una historia clínica con información sociodemográfica y clínica (enfermedades, medicación, índice de masa corporal [IMC]) y hábitos del paciente (alcohol, tabaco). Se realizó una exploración extraoral e intraoral para evaluar los puntos donde cada paciente presentaba esa sensación de ardor y escozor. La intensidad de los síntomas se calificó mediante una Escala Visual Analógica (EVA) de 0 (ausencia de dolor) a 10 (máxima intensidad de síntomas posible). A todos se les sometió a una Sialometría para valorar su salivación. Las muestras de saliva se recogieron durante 5 minutos de reposo y la salivación se clasificó como normal ($\geq 0,4$ mL) o patológica ($\leq 0,4$ mL). Los pacientes a su vez completaron el Test de Severidad Para Xerostomía (Xerostomia Inventory), en el que 11 preguntas exploran la sensación de sequedad bucal, correspondiendo las puntuaciones más altas a una mayor sensación de sequedad bucal (0-55puntos) (84). La percepción de salud oral se basó en el Oral Health Impact Profile-14 (OHIP14), donde respondiendo a serie de preguntas se puede tener una puntuación de 0 a 56 puntos, donde altas puntuaciones corresponden a una percepción de salud oral pobre(85). Por último, evaluamos sus hábitos nutricionales y el IMC con la Mini Nutritional Assessment (MNA) donde puntuaciones de 24-30 puntos indican un estado nutricional normal, puntuaciones entre 17-23.5 indican riesgo de malnutrición y

una puntuación <17 corresponde a malnutrición (86). Estas pruebas se realizaron en cada grupo antes del tratamiento y después de cuatro semanas del tratamiento para comparar las variaciones en la intensidad de los síntomas, la salivación, la salud bucal percibida y los hábitos nutricionales.

4.1.3 Tratamientos aplicados:

El presente ensayo clínico controlado aleatorizado incluyó cuatro grupos de tratamiento. La asignación de pacientes a cada grupo se realizó de forma ciega mediante un programa generador de secuencias aleatorias (<https://www.randomizer.org>) Los sobres sellados y numerados que contenían las asignaciones grupales fueron preparados por un miembro del equipo ajeno a la inscripción ni al tratamiento de los pacientes. Los sobres se abrieron secuencialmente solo después de registrar a cada paciente en el estudio.

- *Láser de Diodo a Baja Potencia (LLLT):*

La aplicación fue con el láser Helbo® Theralite Laser 3D Pocket Probe (Bredent Medical GmbH & Co. KG, Senden, Germany) una vez a la semana durante 1 mes. Siguiendo las instrucciones del fabricante tratamos cada zona con sintomatología incidiendo con la sonda Helbo®2D Spot Probe (Bredent Medical GmbH & Co. KG, Senden, Germany) y dejando actuar 30 segundos por punto de luz (área de superficie activa 19mm^2 , densidad de energía = $30\text{s} \times 200\text{mW/cm}^2 = 6\text{ J/cm}^2$). La localización más frecuente referida por los pacientes fue en la lengua.

- *Láser Sham (placebo):*

La aplicación fue con el cuerpo del láser Helbo® Theralite Laser 3D Pocket Probe, pero con la sonda Helbo®2D Spot Probe desactivada simulando tratar cada zona con sintomatología 30 segundos por “punto de luz”.

- *Clonazepam:*

Se prescribió Rivotril(clonazepam) 0,25 mg con la siguiente pauta: se instruyó a los pacientes a desintegrar la pastilla en la boca antes de acostarse, después de la higiene bucal, moviendo los fragmentos sobre las zonas que presentaban

síntomas. A continuación, se enjuagó durante 30 segundos y después se escupieron los fragmentos de la tableta junto a la saliva.

4.1.4 *Recogida de muestras de saliva:*

Las muestras de saliva se recogieron mediante un método estandarizado. Se pidió a los pacientes que se mantuvieran en reposo una hora antes de la recogida de muestras. La saliva no estimulada se obtuvo mediante el método de drenaje salival durante 5 min. Las muestras se recogieron aproximadamente en la misma franja horaria (9:00-12:00 a.m.). La saliva se centrifugó ($3000\times g$ for 10 min a 4°C) inmediatamente después de la recolección y el sobrenadante se transfirió a tubos de polipropileno y se almacenó a -80°C hasta el análisis (87).

4.1.5 *Análisis bioquímicos de muestras de saliva:*

Los niveles de marcadores salivales de inflamación se midieron analizando los niveles de citocinas con el sistema Milliplex® Map Human High Sensitivity T Cell Panel Premixed 21 siguiendo las instrucciones del fabricante (88).

4.1.6 *Análisis estadístico:*

Para el análisis descriptivo de las muestras se utilizaron métodos descriptivos básicos con cálculo de frecuencias, media (m), mediana (Me), desviación estándar (DE) y rango (R). La normalidad de los datos se evaluó con el test de Shapiro-Wilk.

Se decidió utilizar pruebas no paramétricas tras evaluar la homocedasticidad de la varianza y homogeneidad de la distribución muestral. Se utilizó la prueba chi-cuadrado para explorar las diferencias en las variables sociodemográficas y comparar otras variables de interés clínico, como el consumo de alcohol y el tabaquismo. No se intentó transformar los datos utilizando el logaritmo antes de decidir utilizar una prueba no paramétrica. La anomalía en la distribución no parecía responder a una distribución sesgada negativamente, por lo que no se consideró la mejor opción.

A su vez, se utilizó la prueba U de Mann Whitney para la exploración de las diferencias pre y post intergrupos, mientras que la prueba de Kruskal-Wallis se utilizó para evaluar las diferencias pre-post entre los grupos. El umbral de significación estadística se consideró como $p < 0,05$.

Estudios previos en pacientes con SBA han podido detectar diferencias significativas con 20 o menos individuos en cada grupo. Con base a estos datos asumimos que el estudio tenía potencia para lograr nuestro objetivo (Grupo 1 n=20, Grupo 2 n=19, Grupo 3 n=22, Grupo 4 n=18) (9,61,62).

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó el programa G*Power (ver. 3.1.9.4; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania). El número mínimo de participantes para comparaciones significativas entre grupos 4 fue de 76 pacientes, asumiendo un error α de 0,05.

4.2 Estudiar con herramientas psicométricas el impacto de factores clínicos como la edad, la localización y el tiempo de evolución de los síntomas en la mejora del Síndrome de Boca Ardiente.

4.2.1 *Diseño del estudio y selección de pacientes:*

Este estudio se llevó a cabo en un total de 90 pacientes (95,56% mujeres y 4,44% hombres) que asistieron al Hospital Clínico Universitario Morales Meseguer en la Región de Murcia (Murcia, España) para ser atendidos en el Departamento de Medicina Oral durante el periodo 2021/2023. Todos los participantes fueron informados sobre el estudio y dieron su consentimiento para participar en él tras la aprobación por el Comité Ético y de Bioseguridad de la Universidad de Murcia, España (ID:407/2021). El estudio sigue la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes mayores de 18 años diagnosticados de SBA según la definición del IHS (33), con síntomas de ardor y escozor de forma continua sin causa justificada durante al menos 6 meses de forma bilateral en la cavidad oral y sin alteraciones clínicas de la mucosa oral. Se incluyeron pacientes que no padecían anemia ni deficiencias en vitamina B12 o ácido fólico. También se incluyeron pacientes sin enfermedad periodontal y pacientes que no habían recibido ningún tratamiento para los síntomas SBA en los 3 meses previos al estudio.

Se excluyeron pacientes que requiriesen cambio de alguna de sus medicaciones sistémicas, pacientes embarazadas o lactantes, así como pacientes oncológicos. También quedaron fuera del estudio pacientes con trastornos bucales distintos al SBA como síndrome de Sjögren, candidiasis, liquen plano o alguna infección en curso. Con el fin de controlar el factor hormonal se decidió no incluir el reducido grupo de hombres (n=4).

La asignación de pacientes a cada grupo se realizó de forma ciega utilizando un programa generador de secuencias aleatorias (<https://www.randomizer.org>). Los sobres sellados y numerados que contenían las asignaciones grupales fueron preparados por un miembro del equipo ajeno al registro y al tratamiento de los pacientes. Los sobres se abrieron secuencialmente solo después de registrar a cada paciente en el estudio. A continuación, se detalla el tratamiento de los pacientes a los distintos grupos:

- Grupo 1 (n=24): los pacientes recibieron 0,25 mg de clonazepam (durante un mes, una dosis diaria, tomada por la noche disolviendo el comprimido en la boca durante un minuto y escupiéndolo sin ingerirlo) y, simultáneamente, un tratamiento con láser de diodo de baja intensidad una vez a la semana durante un mes. Para la fototerapia de baja intensidad (LLLT), se utilizó la sonda láser 3D de bolsillo Helbo® Theralite (Bredent Medical GmbH & Co. KG, Senden, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante, y se trató cada zona de la cavidad oral que presentaba síntomas, dejándola actuar durante 30 s por punto de luz (superficie activa: 19 mm²; densidad de energía: 30 s × 200 mW/cm² = 6 J/cm²).
- Grupo 2 (n=20): pacientes recibieron el mismo tratamiento con láser pero como placebo (1 vez por semana durante un mes), la punta del láser no se activó.
- Grupo 3 (n=22): pacientes recibieron únicamente tratamiento con láser (LLLT) una vez por semana durante un mes.
- Grupo 4 (n=20): durante un mes, una vez al día, los pacientes recibieron clonazepam 0,25 mg que tomaban por la noche disolviendo el comprimido en la boca durante un minuto y escupiéndolo sin tragarlo.

A todos se les realizó un seguimiento tras el tratamiento que constaba de dos citas de revisión. La primera cita de revisión tuvo lugar un mes después del tratamiento y la segunda se llevó a cabo tras tres meses de finalizar el tratamiento. Durante esta sesión se pidió de nuevo a los pacientes que completaran los cuestionarios para evaluar la intensidad de la sensación de ardor, estrés, ansiedad, depresión y somnolencia. Los grupos en los que se estructuró el estudio eran desconocidos para los pacientes. Aunque el evaluador no estaba cegado, no influyó en las respuestas de los pacientes a los distintos cuestionarios.

4.2.2 *Recogida de datos:*

Los participantes fueron evaluados por un único profesional cualificado (AGM) que realizó una historia clínica detallada de cada paciente con datos sociodemográficos y clínicos (edad, enfermedades, medicación y primeros signos de los síntomas de SBA).

Se realizó una exploración extraoral e intraoral para determinar los puntos donde cada paciente presentaba la sintomatología de SBA. También se les facilitó esquema para que pudieran identificar y registrar el área de los síntomas más precisamente.

En cada una de las citas se les pasaron los siguientes cuestionarios (Figura 2):

- Escala Visual Analógica (EVA): La intensidad de los síntomas se calificó de forma que 0=ausencia de dolor 10=máximo dolor posible, esta escala es fundamental para calificar de forma objetiva el aumento o disminución de sintomatología (65). Los pacientes indicaron su nivel de intensidad antes de recibir tratamiento, tras finalizar las sesiones del tratamiento y a los 3 meses.
- Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS): La HADS es un cuestionario auto aplicado de 14 ítems con dos subescalas, una referida a depresión (D) y otra a ansiedad (A), de 7 ítems cada una (89). El rango de puntuación de cada subescala es de 0 a 21 puntos. A mayor puntuación mayor depresión y ansiedad. Para cada subescala, puntuaciones >8 se considerarían patología.(90) Los pacientes indicaron el estado de ansiedad y depresión en la primera cita, al finalizar el tratamiento al mes y en su revisión de 3 meses.

- Escala de Estrés Percibido(PSS): Esta escala es un instrumento de autoinforme que evalúa el nivel de estrés percibido durante el último mes (91). Consta de 14 ítems con un formato de respuesta de una escala de cinco puntos (0=nunca, 1=casi nunca, 2=de vez en cuando, 3=a menudo, 4=muy a menudo). La puntuación total de la PSS se obtiene invirtiendo las puntuaciones de los ítems 4, 5, 6, 7, 9, 10 y 13 (en el sentido siguiente: 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 y 4=0) y sumando entonces los 14 ítems. La puntuación directa obtenida indica que a una mayor puntuación corresponde un mayor nivel de estrés percibido (92). Los pacientes respondieron a este cuestionario en la primera cita, una vez terminado el tratamiento al mes y a los 3 meses.
- Escala de Somnolencia de Epworth (ESS): consta de 8 preguntas con 4 respuestas cada pregunta, valoradas de 0 a 3 puntos. La puntuación total puede oscilar de 0 a 24 y los resultados irían de 1-6 puntos=Sueño normal, 7-8=Somnolencia media y 9-24= Somnolencia anómala. Este test también fue contestado por los pacientes en la primera cita, al finalizar el tratamiento al mes y por último a los 3 meses (93) (Figura 2).

Por último, para estudiar las mejorías observadas durante el tratamiento, una vez hecho el recuento de puntuaciones de cada cuestionario (inicial, final y a los 3 meses), se calcularon estas mejorías como diferencias de la siguiente manera:

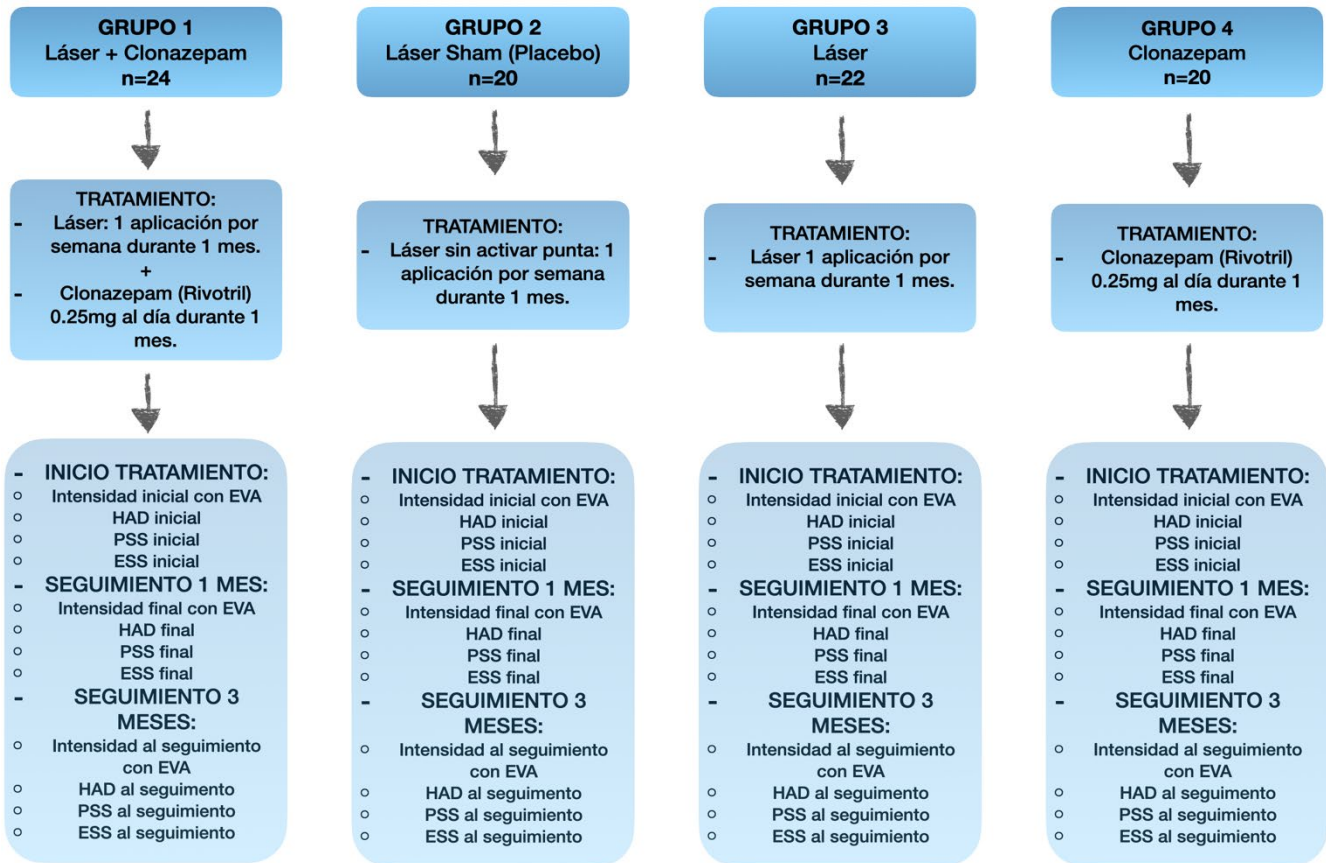
- Mejoría al final: como diferencia entre el valor final (al mes de tratamiento) y el inicial (al comienzo del tratamiento).
- Mejoría al seguimiento: como diferencia entre el valor al seguimiento (a los 3 meses) y el valor inicial (al comienzo del tratamiento).

4.2.3 *Análisis estadístico:*

El programa utilizado para el análisis estadístico fue IBM SPSS Statistics (versión 19, 2010). Las variables se describieron con frecuencias (n) y porcentajes (%) o con valores promedio (M) y desviaciones (DE). Las relaciones entre variables paramétricas se analizaron con la prueba de Pearson (r), la comparación de medias con la prueba T de Student (t) o con ANOVA. En la vía no paramétrica, se analizaron con la prueba de

Spearman (ρ , ρ ho), las comparaciones de medias con la prueba de Mann-Whitney (U) o con la prueba de Kruskal-Wallis (H). El análisis relacional entre variables ordinales o cualitativas se desarrolló con el estadístico de Pearson Ji cuadrado (χ^2). Se consideró en todos los casos un riesgo del 5% ($\alpha = .05$).

Figura 2. Diagrama de recogida de datos mediante cuestionarios.



4.3 Analizar la satisfacción de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (SBA) en relación con distintos tratamientos utilizados durante su enfermedad crónica, mediante la aplicación del cuestionario validado SAT-Q.

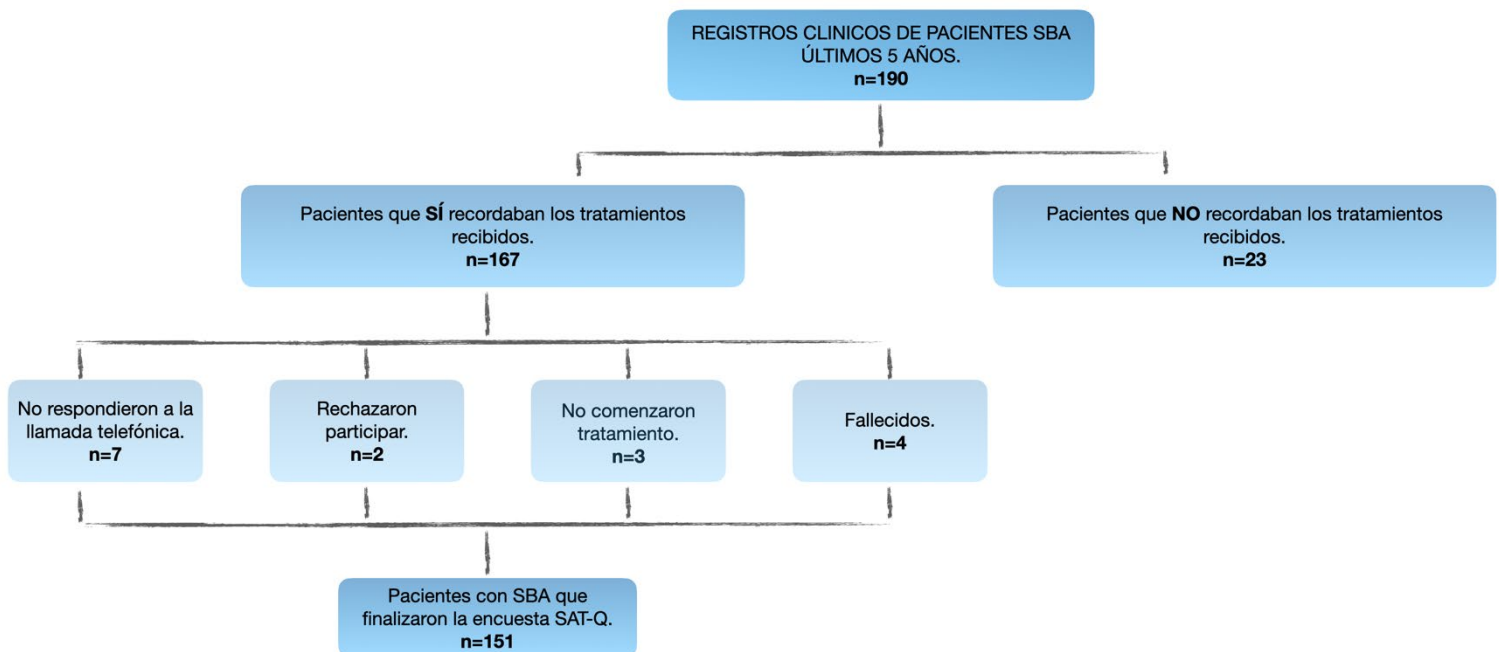
4.3.1 *Diseño del estudio y selección de pacientes:*

Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal y retrospectivo mediante encuestas telefónicas dirigidas a pacientes diagnosticados con SBA. Los pacientes fueron seleccionados a partir de los registros clínicos del Departamento de Medicina Oral de la Clínica Odontológica de la Universidad de Murcia, correspondientes a los últimos cinco

años. El estudio fue realizado de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y aprobado fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Universidad de Murcia (ACTA17/2025/CEI). Todos los participantes fueron informados sobre los objetivos del estudio y dieron su consentimiento informado. El protocolo sigue las recomendaciones de la guía STROBE para asegurar la transparencia y calidad en la presentación de estudios observacionales transversales.

Al tratarse de un estudio retrospectivo exploratorio con enfoque exhaustivo, el tamaño muestral se determinó por la disponibilidad de datos clínicos completos. Del total inicial de 190 pacientes, se excluyeron aquellos que no recordaban con claridad los tratamientos recibidos (n=23), también a los pacientes que no respondieron tras múltiples intentos de contacto telefónico (n=7), quienes rechazaron participar (n=2), aquellos que no iniciaron tratamiento (n=3) y los que habían fallecido (n=4), obteniendo una muestra final de 151 pacientes (90,1% mujeres, 9,9% hombres) que completaron el cuestionario. (Figura 3).

Figura 3. Diagrama de flujo de recopilación final de pacientes.



Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de Síndrome de Boca Ardiente (SBA) según los criterios de la International Classification of Headache Disorders, tercera edición (ICHD-3), que presentaban ardor bucal bilateral, persistente durante al menos seis meses, sin hallazgos clínicos visibles que justificaran los síntomas.(1) Fueron excluidos aquellos pacientes con evidencia clínica o histológica de

otras patologías orales que pudieran explicar los síntomas, tales como candidiasis oral, liquen plano oral, estomatitis protésica o cualquier otra alteración mucosa o sistémica con sintomatología ardorosa. Así como pacientes en tratamiento oncológico activo o historial de trastornos psiquiátricos graves no controlados.

4.3.2 *Recogida de datos:*

Los participantes fueron evaluados por un único profesional cualificado (AGM) que recopiló la historia clínica de cada paciente con datos sociodemográficos y clínicos (edad, sexo, enfermedades y medicación). Se les preguntó también por las recidivas tras los tratamientos recibidos, los posibles efectos secundarios y la adherencia a esos tratamientos.

Se evaluó mediante una Escala Visual Analógica (EVA) la mejoría del ardor y la eficacia percibida donde 0=nada de mejoría o eficacia y 10=máximo mejoría o eficacia (65).

Se finalizó con la evaluación de cada tratamiento que el paciente había recibido y completado mediante el cuestionario de dolor crónico validado al español de satisfacción global SAT-Q. El cuestionario SAT-Q aplicado consistió en 18 preguntas de tipo Likert (5 alternativas de respuesta valoradas de 1 a 5) relativas a la satisfacción del paciente con el tratamiento, efectos adversos sufridos, olvidos en las pautas, efectividad, conveniencia y la evaluación de su satisfacción con la calidad del servicio (67). La interpretación de estos valores es el sumatorio de las respuestas dadas por el paciente donde de 0-20 = Muy baja satisfacción, 21-40 = Baja satisfacción, 41-60= Moderada satisfacción, 61-80= Alta satisfacción y 81-100=Muy alta satisfacción.

4.3.3 *Tratamientos utilizados:*

Durante su atención en la Clínica Odontológica Universitaria, los pacientes fueron tratados con uno o varios de los protocolos terapéuticos descritos a continuación. En los casos con tratamientos combinados, se les solicitó evaluar por separado cada uno, siempre que pudieran distinguir sus efectos de forma independiente.

- Melatonina:

Los pacientes recibieron tiras con 1 mg de melatonina que deberían colocar en el dorso lingual (localización del ardor) una vez al día, durante dos meses (38).

- Ácido α -Lipoico:

Se siguió la pauta recomendada por el fabricante. Tomar 1 comprimido de Chelidon® (Complemento alimenticio a base de ácido α -Lipoico, aminoácidos, vitaminas y oligoelementos) dos veces al día, junto con las principales comidas, durante un mínimo de 2 a 3 meses.

- Clonazepam:

Se prescribió Rivotril® (clonazepam) 0,25 mg comprimidos de la siguiente manera: se instruyó a los pacientes a desintegrar la pastilla en la boca antes de acostarse, después de la higiene bucal, moviendo los fragmentos sobre las zonas que presentaban síntomas. A continuación, se enjuagó durante 30 segundos y después se escupieron los fragmentos de la tableta junto a la saliva. También se dio la opción de utilizar el Rivotril® (clonazepam) 0,25 mg en formato gotas dispensables y utilizarlo de igual manera, realizando enjuagues durante 30 segundos sin tragar el fármaco.

- Terapia de luz de bajo nivel (LLLT):

La aplicación fue con el láser Helbo® Theralite Laser 3D Pocket Probe una vez por semana durante un mes. Siguiendo las instrucciones del fabricante, tratamos cada zona de la cavidad bucal que presentaba síntomas utilizando el Helbo®2D Spot Probe, dejándolo actuar durante 30 segundos por punto de luz (superficie activa 19 mm²; densidad de energía = 30 s x 200 mW /cm² = 6J/cm²).

- Tratamiento fitoterapéutico:

En este grupo aunamos de forma indiferente a pacientes que fueron tratados por este tipo de agentes fitoterapéuticos.

- Gel de manzanilla con Chamaemelum nobile al 2%, suministrado en envases de 250 ml. Las preparaciones se aplicaron en las zonas de ardor uniformemente (0,5 ml) dos veces al día durante 30 s. Se pidió a los pacientes que no comieran ni

bebieran durante 20 minutos después de cada aplicación y que continuaran el tratamiento durante 1 mes (43).

- Gel de aloe vera al 2% aplicado en las zonas de ardor durante 15 minutos, tres veces al día durante 3 meses. Durante la aplicación se les pidió a los pacientes que no comieran ni bebieran durante 20 min después de cada aplicación (41).

4.3.4 *Análisis estadístico:*

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se emplearon los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se obtuvo el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente. Para las variables cuantitativas se calculó el mínimo, máximo, media y desviación típica.

Para las variables cualitativas, las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba Chi-cuadrado.

Para las variables cuantitativas, las comparaciones entre dos grupos se realizaron mediante la prueba ANOVA, efectuando previamente la comprobación de los supuestos paramétricos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk para el supuesto de normalidad; y el test de Levene para el de homogeneidad de varianzas.

En los casos en los que la prueba resultó estadísticamente significativa se realizaron las comparaciones dos a dos mediante el ajuste de Bonferroni.

El modelo de regresión logística univariante se realizó para determinar el posible efecto del tratamiento y las variables mejoría de ardor, eficacia, efectos secundarios y la recidiva en una alta satisfacción con el tratamiento (SATQ >60 puntos).

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 27.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas serán aquellas cuya $p < 0.05$.

5 RESULTADOS.

5.1 Analizar la eficacia del tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) y clonazepam en pacientes con Síndrome de Boca ardiente y realizar un estudio de los niveles de diferentes biomarcadores salivales antes y después del tratamiento.

Tras realizar el análisis descriptivo de los pacientes (Tabla 3) seleccionados en términos demográficos y de hábitos observamos que es una muestra homogénea sin diferencias significativas entre los grupos en términos de edad, sexo, consumo de alcohol, consumo de tabaco e Índice de Masa Corporal (IMC) pero sí se encontró diferencia ($p=0,022$) entre los cuatro grupos en cuanto al tiempo de evolución del síndrome de boca ardiente. En este sentido, el tiempo de evolución comprendido entre los 1-5 años fue más frecuente en los grupos mientras que el tiempo superior a 10 años apenas se dio entre los grupos.

Tabla 3. Descripción de la muestra del estudio.

<i>Variable</i>	<i>Grupo 1 Láser + Clonazepam</i>	<i>Grupo 2 Láser Sham (placebo)</i>	<i>Grupo 3 Láser</i>	<i>Grupo 4 Clonazepam</i>	<i>p</i>
Sexo n (%)					0,569^c
Mujeres	18(90)	19(100)	20(95,2)	17(94,4)	
Hombres	2(10)	0(0)	1(4,8)	1(5,6)	
Edad m(sd)	61,55(11,62)	62,11(10,91)	64,43(11,67)	63,06(11,23)	0,842^a
Tabaco n (%)					0,730^c
1-10 cigarros	2(10)	3(15,8)	2(9,5)	2(11,1)	
11-20 cigarros	1(5)	2(10,5)	0(0)	1(5,6)	
+20 cigarros	1(5)	0(0)	0(0)	0	
exfumador/a	5(25)	3(15,8)	7(33,3)	2(11,1)	
No fumador/a	11(55)	11(57,9)	12(57,1)	13(72,2)	
Alcohol n (%)					0,785^c
1 vez por semana	1(5)	1(5,3)	2(9,5)	0(0)	
Fin de semana	2(10)	2(10,5)	1(4,8)	1(5,6)	
Diario	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	
No bebe	16(80)	16(84,2)	18(85,7)	17(94,4)	
IMC m(sd)	25,74(3,56)	25,67(4,35)	26,53(5,95)	25,78(4,21)	0,975^b
Tiempo de evolución n (%)					0,022^c
1-5 años	11(55)	16(84,3)	13(61,9)	14(77,8)	
6-10 años	7(25)	3(15,9)	6(28,6)	2(11,2)	
>10 años	4(20)		2(9,6)	2(11,2)	
Localización n (%)					0,859^c
1-3 localizaciones	13(65)	11(57,9)	15(71,4)	11(61,1)	
4-6 localizaciones	5(25)	7(36,9)	5(23,8)	6(33,3)	
7-10 localizaciones	2(10)	1(5,3)	1(4,8)	1(5,6)	
a, Test T de Student; b, Test Mann-Whitney; c, Chi cuadrado de Pearson; Tipografía en negrita indica diferencia significativa. N (%), Tamaño de muestra y porcentaje. M (sd) Media y desviación estándar. IMC, Índice de Masa Corporal. p, Valor de probabilidad.					

Al evaluar las diferencias pre y post (Tabla 4) de los diferentes cuestionarios que completaron los pacientes tanto antes como después del tratamiento se observa que en los

EVA hay una reducción significativa de los valores tras recibir el tratamiento en el Grupo 1 Láser+Clonazepam ($p=0,029$) y el Grupo 3 Láser ($p=0,005$). En el resto de test realizados a los pacientes no se obtuvieron diferencias significativas.

Tabla 4. Evaluación de diferencias entre el Inicio y Final de los diferentes test tras el tratamiento en 4 semanas.

		Grupo 1 Láser + Clonazepam	Grupo 2 Láser Sham (placebo)	Grupo 3 Láser	Grupo 4 Clonazepam	p
EVA	<i>Pre m(sd)</i>	7,20 (2,39)	7,52(1,92)	7,28(2,70)	7,05(2,15)	0,922
	<i>Post m(sd)</i>	5,10 (3,37)	6,52(2,31)	4,80(2,73)	5,94(2,43)	0,236
	p	0,029	0,157	0,005	0,156	
Xeros	<i>Pre m(sd)</i>	30,20(12,72)	25,84(10,39)	25,14(14,10)	24,88(10,71)	0,506
	<i>Post m(sd)</i>	28,35(13,33)	24,94(11,63)	23,47(13,51)	22,61(10,45)	0,481
	p	0,656	0,804	0,698	0,523	
OHIP-14	<i>Pre m(sd)</i>	19,95(8,02)	22,00(9,03)	17,19(8,02)	23,94(9,05)	0,102
	<i>Post m(sd)</i>	18,65(9,47)	22,15(10,84)	16,38(8,61)	20,88(8,59)	0,313
	p	0,642	0,961	0,754	0,307	
MNA	<i>Pre m(sd)</i>	25,07(3,55)	23,60(3,89)	24,57(3,75)	24,63(3,49)	0,590
	<i>Post m(sd)</i>	25,10(3,56)	23,65(3,90)	24,57(3,75)	24,55(3,52)	0,633
	p	0,947	0,954	1,00	0,888	
Pre, Resultados antes del tratamiento. Post, Resultados tras aplicar el tratamiento 4 semanas. M (sd) Media y desviación estándar. p, Valor de probabilidad. Tipografía en negrita indica diferencia significativa. EVA, Escala Visual Analógica. Xeros, Xerostomia Inventory. OHIP-14, Oral Health Impact Profile-14. MNA, Mini Nutritional Assessment						

En la Tabla 5 presenta los resultados de los marcadores salivales. En la citocina GM-CSF se observan diferencias posteriores ($p=0,010$) en los grupos, con niveles medios mas bajos en el grupo 1 (láser y clonazepam), seguido del grupo 2 (láser sham placebo), el grupo 3 (láser) y finalmente el grupo 4 (clonazepam).

En el Grupo 3 (Láser) se observó con diferencia significativa la reducción en saliva de la producción de Fractalkina($p=0,025$), de las Interleucinas IL 10 ($p=0,057$), IL 12 ($p=0,048$), IL17($p=0,020$), IL1 β ($p=0,054$), IL21($p=0,008$), IL7($p=0,001$), IL8($p=0,007$), de las proteínas infamatorias de macrófagos Mip1 α ($p=0,048$), MIP1 β ($p=0,047$) y del TNF α ($p=0,047$).

Mientras en el Grupo 1 Láser + Clonazepam 0,25mg sólo se vieron diferencias significativas tras el tratamiento en IL21 ($p=0,045$) e IL7 ($p=0,009$).

A su vez, en el Grupo 4 Clonazepam se observaron diferencias significativas en las interleucinas IL13 ($p=0,036$), IL2 ($p=0,020$) e IL4($p=0,001$), pero si observamos las medias antes y después vemos que postratamiento aumenta esa media.

Por último, en el Grupo 2 donde se utilizó el Láser sham (placebo) no se encontró diferencias significativas en ninguno de los marcadores tras el tratamiento.

Tabla 5. Análisis de Biomarcadores Salivales.

		Grupo 1 Láser + Clonazepam	Grupo 2 Láser Sham (placebo)	Grupo 3 Láser	Grupo 4 Clonazepam	P
ITAC	<i>Pre Me(R)</i>	31,30(124,24±3,40)	31,03(310,96±19,03)	35,75(192,96±7,52)	35,24(208,95±8,52)	0,893
	<i>Post Me(R)</i>	29,74 (93,03±3,40)	39,59(13,04±1,08)	18,55(187,79±5,57)	36,29(276,95±10,74)	0,066
	<i>p</i>	0,134	0,281	0,309	0,571	
GM_CSF	<i>Pre Me(R)</i>	1,65(5,27±0,86)	1,97(13,04±1,08)	2,35(13,37±1,20)	2,13(6,80±0,86)	0,456
	<i>Post Me(R)</i>	1,35(4,45±0,65)	1,47(7,10±0,99)	1,54(13,04±0,97)	3,27(6,80±0,99)	0,010
	<i>p</i>	0,265	0,337	0,131	0,091	
Fractalkina	<i>Pre Me(R)</i>	394,89(3537±38,74)	367,79(1379±93,96)	442,14(4895±55,91)	500,13(1827±44,44)	0,901
	<i>Post Me(R)</i>	139,36(1278±38,74)	283,50(1040±86,70)	226,9(974,81±67,45)	222,72(1471±53,27)	0,338
	<i>p</i>	0,060	0,118	0,025	0,331	
IFNγ	<i>Pre Me(R)</i>	7,38(34,11±4,63)	10,54(315,90±3,59)	11,62(105,80±4,63)	9,10(26,45±5,78)	0,264
	<i>Post Me(R)</i>	7,38(32,54±2,44)	6,38(28,84±2,44)	10,65(161,41±2,44)	9,21(19,96±2,44)	0,106
	<i>p</i>	0,951	0,244	0,630	0,774	
IL10	<i>Pre Me(R)</i>	6,24(25,01±3,09)	8,90(126,96±3,94)	8,90(265,17±3,70)	6,74(20,95±3,09)	0,170
	<i>Post Me(R)</i>	4,86(19,06±4,86)	6,74(44,17±2,84)	5,9(36,14±3,09)	8,79(18,39±3,93)	0,093
	<i>p</i>	0,190	0,557	0,057	0,544	
MIP3α	<i>Pre Me(R)</i>	21,56(93,92±1,25)	32,85(432,47±14,42)	40,35(216,23±8,73)	32,88(61,56±3,55)	0,248
	<i>Post Me(R)</i>	15,39(103,53±1,68)	32,85(65,94±9,34)	11,87(62,91±3,26)	42,86(184,79±2,44)	0,008
	<i>p</i>	0,541	0,277	0,022	0,070	
IL12	<i>Pre Me(R)</i>	0,98(2,97±0,65)	1,08(2,32±0,65)	1,24(3,95±0,65)	1,10(2,72±0,65)	0,335
	<i>Post Me(R)</i>	0,98(1,78±0,52)	0,98(1,95±0,65)	1,13(1,78±0,71)	1,13(2,32±0,94)	0,024
	<i>p</i>	0,117	0,185	0,048	0,709	
IL13	<i>Pre Me(R)</i>	1,05(7,17±0,49)	1,31(119,70±0,61)	1,98(229,25±0,76)	1,33(6,86±0,48)	0,176
	<i>Post Me(R)</i>	0,76(3,10±0,36)	1,11(96,39±0,33)	0,93(29,28±0,33)	3,34(5,29±0,33)	0,001
	<i>p</i>	0,081	0,887	0,338	0,036	
IL17	<i>Pre Me(R)</i>	2,41(13,35±1,49)	2,75(31,06±1,77)	3,07(16,58±1,77)	2,57(7,25±1,77)	0,129
	<i>Post Me(R)</i>	1,91(10±1,49)	2,57(8,02±1,48)	2,57(5,64±1,61)	2,56(5,93±1,61)	0,031
	<i>p</i>	0,249	0,223	0,020	0,592	
IL1β	<i>Pre Me(R)</i>	42,35(2090±0,42)	119,70(2780±2,41)	192,78(2290±3,95)	103,46(662,62±10,80)	0,387
	<i>Post Me(R)</i>	18,89(1189±0,18)	63,18(1610±2,32)	75,95(557,19±0,62)	136,15(1874±2,61)	0,053
	<i>p</i>	0,360	0,479	0,054	0,178	
IL2	<i>Pre Me(R)</i>	0,22(1,16±0,08)	0,32(0,99±0,07)	3,80(0,98±0,10)	0,34(0,75±0,03)	0,242
	<i>Post Me(R)</i>	0,21(0,47±0,08)	0,28(0,98±0,05)	0,28(0,59±0,08)	0,51(1,03±0,04)	0,001
	<i>p</i>	0,148	0,865	0,097	0,020	
IL21	<i>Pre Me(R)</i>	2,54(9,50±0,38)	2,83(6,99±0,52)	2,98(14,62±0,70)	2,26(6,03±0,70)	0,222
	<i>Post Me(R)</i>	1,37(4,65±0,27)	1,99(5,22±0,38)	1,99(4,35±0,27)	2,46(6,03±0,38)	0,316
	<i>p</i>	0,045	0,222	0,008	0,921	
IL4	<i>Pre Me(R)</i>	5,26(23,20±3,54)	6,60(2955±4,17)	8,15(2045±2,45)	6,44(12,20±3,54)	0,521
	<i>Post Me(R)</i>	5,26(49,2±2,45)	6,60(788,34±3,54)	5,26(234,38±3,54)	14,40(32,60±5,26)	0,001
	<i>p</i>	0,763	0,492	0,381	0,001	
IL23	<i>Pre Me(R)</i>	37,78(301,9±16,06)	44,19(2634±16,06)	52,88(7370±16,06)	37,78(191,59±16,06)	0,303
	<i>Post Me(R)</i>	27,23(336,4±16,06)	37,78(169,52±16,06)	37,78(749,95±19,51)	50,75(200,07±27,23)	0,002
	<i>p</i>	0,337	0,303	0,329	0,195	
IL5	<i>Pre Me(R)</i>	1,04(1,76±0,87)	1,04(24,10±0,79)	1,35(31,59±0,87)	1,04(2,17±0,64)	0,115
	<i>Post Me(R)</i>	0,88(1,57±0,72)	1,04(8,90±0,75)	1,18(6,05±0,72)	1,04(1,7±0,96)	0,067
	<i>p</i>	0,063	0,507	0,307	0,807	
IL6	<i>Pre Me(R)</i>	2,44(17,1±0,29)	3,64(218,20±0,79)	2,80(102,24±0,61)	4,10(20,14±0,79)	0,617
	<i>Post Me(R)</i>	1,54(5,49±0,16)	4,32(54,55±0,62)	2,44(35,37±0,42)	4,24(14,87±0,58)	0,007
	<i>p</i>	0,064	0,370	0,156	0,727	
IL7	<i>Pre Me(R)</i>	7,61(34,6±0,62)	7,94(38,57±3,28)	8,84(30,72±1,20)	7,28(19,71±1,46)	0,527
	<i>Post Me(R)</i>	4,43(11,2±0,62)	8,52(21,93±2,82)	4,88(11,22±0,83)	8,52(94,77±1,46)	0,001
	<i>p</i>	0,009	0,379	0,001	0,126	

IL8	<i>Pre Me(R)</i>	1416(7373±0,60)	2025(6364±376,21)	2350(9923±156,25)	1610(5921±471,61)	0,372
	<i>Post Me(R)</i>	676,10(3440±0,51)	1464(5474±370,55)	1203(2861±159,67)	2320(8962±235,81)	0,015
	<i>p</i>	0,104	0,314	0,007	0,320	
MIP1α	<i>Pre Me(R)</i>	8,03(102,42±0,23)	5,21(17,18±0,23)	9,79(114,13±0,68)	5,49(25,41±0,17)	0,106
	<i>Post Me(R)</i>	2,27(26,08±0,20)	3,14(22,46±0,20)	5,67(16,76±0,17)	7,66(29,68±0,27)	0,553
	<i>p</i>	0,310	0,787	0,048	0,828	
MIP1β	<i>Pre Me(R)</i>	2,86(50,35±1,47)	2,82(62,53±1,47)	3,85(57,34±1,11)	2,99(24,63±0,89)	0,893
	<i>Post Me(R)</i>	1,87(26±0,60)	2,99(26,29±2,48)	2,13(23,85±1,07)	2,71(20,27±1,55)	0,082
	<i>p</i>	0,302	0,458	0,047	0,687	
TNFα	<i>Pre Me(R)</i>	10,69(187,98±0,31)	19,34(447,08±2,48)	33,96(254,57±1,79)	18,4(96,05±3,82)	0,104
	<i>Post Me(R)</i>	6,71(392,59±0,24)	22,02(138,80±1,73)	15,24(168,68±1,49)	17,07(116,72±1,01)	0,005
	<i>p</i>	0,976	0,508	0,047	0,785	
Pre, Resultados antes del tratamiento. Post, Resultados tras aplicar el tratamiento 4 semanas. <i>Me(R)</i> Mediana y rango. <i>p</i> , Valor de probabilidad. Tipografía en negrita indica diferencia significativa. ITAC, Interferón inductor de Células-Ta quimioatrayente. GM-CSF, Citocina multifactorial que regula respuestas inflamatorias. IFNγ, <i>Interferón gamma</i> . IL, Interleucinas. MIP1α, proteínas inflamatorias de macrófagos alfa. MIP1β, proteínas inflamatorias de macrófagos beta. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral alfa.						

5.2 Estudiar con herramientas psicométricas el impacto de factores clínicos como la edad, la localización y el tiempo de evolución de los síntomas en la mejora del Síndrome de Boca Ardiente.

En la Tabla 6 se indican los aspectos identitarios del estudio: edad, tiempo de seguimiento de la enfermedad y localización de la sintomatología. La localización de los síntomas mayoritariamente señalada por los pacientes fue la lengua (90.7%).

Tabla 6. Variables Centrales del Estudio (VCE).

VARIABLES CENTRALES DEL ESTUDIO			
Edad (años) m ± sd		63.0 ⁽¹⁾ ± 10.7 ⁽²⁾	
Duración media de las enfermedades (años) m ± sd		4.9 ⁽¹⁾ ± 3.1 ⁽²⁾	
Localización de la sintomatología			
Lengua n (%)		Paladar n (%)	
No	8(9.3)	No	44(51.2)
Si	78(90.7)	Si	42(48.8)
Labios n (%)		Encías n (%)	
No	40(46.5)	No	55(64.0)
Si	46(53.5)	Si	31(36.0)

Nota: n = Frecuencia, % = Porcentaje, ⁽¹⁾- Promedio, ⁽²⁾- Desviación estándar, m±(sd)= media ± desviación típica.

En la Tabla 7 se describen las respuestas a los diferentes cuestionarios donde podemos evidenciar que los niveles de intensidad de la sintomatología percibida (EVA) al inicio del tratamiento son elevados y van descendiendo paulatinamente en la revisión al mes, sin embargo, a los 3 meses se evidencia un ligero aumento. Al relacionar las medias se observa que existe una diferencia significativa ($p=0.000$) entre las intensidades indicadas en las diferentes citas.

Hubo una diferencia significativa ($p=0.016$) entre los tres periodos de evaluación del estrés percibido (PSS), observándose mejoras en las evaluaciones al final de la terapia y en la fase de seguimiento a los tres meses.

Por otro lado, los niveles de ansiedad, depresión y somnolencia no sufren mucha variación.

Tabla 7. Respuestas a cuestionarios de Intensidad de síntomas (EVA), Ansiedad/Depresión (HAD), Estrés (PSS) y Somnolencia (ESS) durante el estudio.

RESPUESTAS A CUESTIONARIOS				
Variables	Inicial (m ± SD)	Final (m ± SD)	Revisión 3 meses (m ± SD)	p
Intensidad (EVA)	8.1 ± 1.5	5.7 ± 2.9	6.0 ± 2.9	.000
Ansiedad (HAD)	7.2 ± 5.5	7.2 ± 5.9	6.6 ± 5.6	.489
Depresión (HAD)	10.0 ± 4.2	9.8 ± 5.0	9.9 ± 5.6	.454
Estrés (PSS)	28.8 ± 9.3	26.7 ± 10.4	26.2 ± 11.0	.016
Somnolencia (ESS)	6.4 ± 4.7	6.4 ± 4.5	6.0 ± 4.4	.891

Nota: p = valor de significación, figuras en negrita indican diferencias significativas, m±(sd)= media ± desviación típica.

Los resultados del análisis de correlación entre las variables centrales del estudio (VCE) se muestran en la Tabla 8. Estos provienen de un estudio conjunto, sin diferenciar tipos de tratamiento.

Se encontró que la edad y el tiempo de progresión se relacionaron más con la intensidad del dolor percibido (EVA) que otras variables. La ansiedad se ve significativamente influenciada por el tiempo de progresión; una mayor duración podría estar asociada con niveles de ansiedad mas bajos al inicio y a los tres meses.

Parece que ninguna de las variables medidas se ve afectada significativamente por el número de áreas afectadas.

Tabla 8. Relaciones de las Variables Centrales del Estudio (VCE) respecto de la Edad, respecto al Tiempo de Evolución y respecto al Número de Áreas afectadas por el SBA.

Variables Centrales del Estudio	Edad ρ (p)	Tiempo de Evolución ρ (p)	Número de Áreas Afectadas ρ (p)
EVA, Sesión 1	.45 <.001	.25 .026	.06 .597
EVA, seguimiento de un mes	.29 .009	.32 .005	-.02 .860
EVA, seguimiento de tres meses	.35 .002	.35 .002	-.01 .930
Ansiedad inicial (HAD)	-.06 .576	-.25 .027	.05 .636
Ansiedad final (HAD)	-.08 .461	-.21 .062	<.01 .994
Ansiedad en el seguimiento de tres meses (HAD)	-.03 .775	-.24 .042	-.02 .857
Depresión inicial (HAD)	<-.01 .970	-.17 .128	.04 .724
Depresión final (HAD)	-.05 .656	-.12 .279	.07 .534
Depresión en el seguimiento de tres meses (HAD)	.02 .876	-.10 .395	.03 .824
Estrés inicial (PSS)	-.15 .170	-.19 .089	.09 .424
Estrés final (PSS)	-.17	-.15	.08

	.134	.204	.503
Estrés en el seguimiento de tres meses (PSS)	-.14 .233	-.15 .215	.01 .955
Somnolencia inicial (ESS)	-.08 .453	.02 .831	.16 .138
Somnolencia final (ESS)	-.05 .663	.04 .756	.17 .140
Somnolencia en el seguimiento de tres meses (ESS)	-.07 .536	.07 .554	.15 .191

Nota: ρ = Índice de Correlación de Spearman, p = valor de significación, figuras en negrita indican diferencias significativas.
Riesgo α = .05

En la Tabla 9, se analizan las posibles diferencias de las mejorías de las VCE en función de los niveles de edad. Se hicieron dos grupos de edad referenciándonos en la mediana para segmentarlos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las VCE en función a la edad. En cuanto a las mejoras de EVA (final y deseguimiento), la edad no fue un factor diferenciador significativo. Las mejoras en ambos grupos de edad fueron comparables, con una ligera tendencia hacia una mayor mejoría en el grupo de ≤ 64 años, aunque no fue suficiente para ser estadísticamente significativa.

Tabla 9. Comparaciones de las Mejorías en las VCE en función de los Niveles de Edad, del Tiempo de Evolución y del Número de Zonas Afectadas.

Variables Centrales del Estudio	Edad				Tiempo de Evolución				Número de Zonas Afectadas			
	Niveles	m	sd	U (p)	Niveles	m	sd	U (p)	Niveles	m	sd	U (p)
Mejoría EVA final	≤ 64 años	-1.94	2.28	615.00	≤ 4 años	-2.13	2.42	547.00	≤ 2 años	-	2.35	574.00
	> 64 años	-1.82	2.28	.740	> 4 años	-1.72	2.19	.483	> 2 años	-	2.17	.734
Mejoría EVA al seguimiento	≤ 64 años	-2.00	2.29	578.00	≤ 4 años	-2.26	2.39	495.00	≤ 2 años	-	2.33	606.50
	> 64 años	-1.55	2.24	.348	> 4 años	-1.48	2.11	.135	> 2 años	-	2.21	.841
Mejoría Ansiedad final	≤ 64 años	-0.15	1.87	828.50	≤ 4 años	-0.24	2.13	694.50	≤ 2 años	-	1.80	800.00
	> 64 años	0.14	1.98	.925	> 4 años	0.07	1.76	.477	> 2 años	0.06	2.12	.878
Mejoría Ansiedad al seguimiento	≤ 64 años	< 0.01	2.25	713.50	≤ 4 años	-0.32	1.92	651.00	≤ 2 años	-	2.13	627.50
	> 64 años	0.02	2.20	.821	> 4 años	< 0.01	2.12	.861	> 2 años	0.45	2.29	.361
Mejoría Depresión final	≤ 64 años	0.00	1.76	743.50	≤ 4 años	-0.29	1.84	731.00	≤ 2 años	-	1.68	672.00
	> 64 años	-0.30	1.99	.369	> 4 años	-0.09	1.99	.732	> 2 años	0.21	2.13	.168
Mejoría Depresión al seguimiento	≤ 64 años	0.06	2.90	0.27 ⁽¹⁾	≤ 4 años	-0.26	3.09	-	≤ 2 años	-	2.44	-
	> 64 años	-0.12	2.80	.788	> 4 años	0.02	2.70	0.42 ⁽¹⁾	> 2 años	0.13	3.36	0.49 ⁽¹⁾
Mejoría Estrés final	≤ 64 años	-1.69	3.75	732.50	≤ 4 años	-2.97	4.25	597.00	≤ 2 años	-	4.36	715.50
				322				.095		2.46		.342

	>64 años	-2.42	4.42		>4 años	-1.58	3.98		>2 años	-	3.74	
Mejoría Estrés al seguimiento	≤64 años	-1.94	4.41	-0.68 ⁽¹⁾ .496	≤ 4 años	-2.84	4.94	1.08 ⁽¹⁾ .286	≤2 años	-	4.97	0.32 ⁽¹⁾ .753
	>64 años	-2.05	4.94		>4 años	-1.66	4.49		>2 años	-	4.23	
Mejoría Somnolencia final	≤64 años	0.03	.78	733.00 .245	≤ 4 años	0.21	0.91	715.00 .562	≤2 años	0.10	0.93	789.00 .763
	>64 años	0.23	1.04		>4 años	0.09	0.97		>2 años	0.18	0.94	
Mejoría Somnolencia al seguimiento	≤64 años	-0.08	.97	732.00 .765	≤ 4 años	-0.06	1.15	634.50 .531	≤2 años	-	1.01	681.00 .547
	>64 años	0.07	1.07		>4 años	0.05	0.96		>2 años	0.10	1.04	

Nota: U = Prueba de Mann-Whitney, p = valor de significación, figuras en negrita indican diferencias significativas, m(sd)= media y desviación típica.

⁽¹⁾- Prueba de Student (t)

Riesgo $\alpha = .05$

Al estudiar las posibles diferencias de las mejorías de las VCE en función de los niveles del tiempo de evolución de la enfermedad (Tabla 4) no se observan diferencias de significativas en ninguna de las mejorías de las VCE en función de los niveles del tiempo de evolución de la enfermedad.

Por último, al evaluar las posibles diferencias de las mejorías de las VCE en función del número de zonas bucales afectadas (Tabla 4) tampoco observamos diferencias significativas en ninguna de las mejorías de las VCE en función del número de zonas bucales afectadas por síntomas.

5.3 Analizar la satisfacción de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (SBA) en relación con distintos tratamientos utilizados durante su enfermedad crónica, mediante la aplicación del cuestionario validado SAT-Q.

La muestra final del estudio consistió en 151 pacientes de los cuales un 90,1% (n = 136) son mujeres y un 9,9% (n = 15) hombres, con edades comprendidas entre los 32 y 95 años, con un promedio de 66,7 años (SD = 12,5). El promedio de enfermedades padecidas por los pacientes fue de 1,75 enfermedades (SD=1,31). El promedio de medicamentos que tomaban en el momento de la encuesta fueron 2,05 medicamentos (SD=1,95). El promedio de tratamientos recibidos para la sintomatología de SBA por paciente fueron 2,12 tratamientos (SD=1,21) y el promedio de recidiva que hubo de esos tratamientos fue de 2,10 (SD1,28).

En la Tabla 10 se comparan los tratamientos estudiados fijándonos en la mejoría de ardor que experimentaron los pacientes, la eficacia percibida tras estos tratamientos y el resultado del cuestionario de satisfacción global validado SAT-Q. Se puede observar que, al comparar las medias, la puntuación más elevada de todas las variables se encuentra en el tratamiento de Láser.

En la mejoría de ardor, el láser muestra una diferencia significativa ($p < 0,001$) respecto con el resto de los tratamientos.

En la eficacia percibida por los pacientes, existe diferencia significativa ($p < 0,001$) también entre el láser y los demás, siendo en el que más eficacia se percibió. También existe diferencia entre la eficacia del clonazepam frente al agente fitoterapéutico, siendo el clonazepam de mayor eficacia.

Al evaluar los tratamientos con la encuesta de satisfacción SAT-Q se observa también diferencia significativa ($p < 0,001$) entre ellos, siendo el láser el que mayor puntuación con 73,91 puntos que obtiene el nivel de “Alta satisfacción” por estar entre 61-80 puntos.

Tabla 10. Comparación de tratamientos respecto a la mejoría del ardor, la eficacia percibida y la encuesta de satisfacción global SAT-Q.

	Tratamiento, <i>mean (SD)</i>					<i>p</i>
	MELATONINA	ÁC. ALFA LIPOICO	CLONAZEPAM	LÁSER	AGENTE FITOTERAPEUTICO	
Mejoría ardor	2,50 (1,92)a	2,07 (1,64)a	2,65 (1,87)a	4,21 (2,44)b	1,69 (1,22)a	< 0,001
Eficacia percibida	2,93 (2,51)ac	2,29 (1,92)ac	3,25 (2,56)c	5,02 (2,97)b	1,94 (1,58)ac	< 0,001
SAT-Q	64,81(17,60)a	60,44 (11,66)a	63,44 (14,92)a	73,91 (16,05)b	57,58 (11,77)a	< 0,001

Nota: a-c. Comparaciones dos a dos (ajuste Bonferroni) mean (sd)= media (desviación típica). p = valor de significación, figuras en negrita indican diferencias significativas

En la Tabla 11 se evaluaron los tratamientos recibidos por los pacientes respecto a los efectos secundarios, la recidiva y la adherencia que tuvieron los pacientes.

Si nos fijamos en los efectos secundarios, existe una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre los tratamientos pues los pacientes que fueron tratados con ácido α -Lipoico y laser no presentaron ningún efecto secundario, sin embargo, los que más efectos secundarios padecieron fueron los tratados con clonazepam.

Respecto a las recidivas no se encontraron diferencias significativas entre estos tratamientos.

Sin embargo, en la adherencia sí se vieron diferencias significativas ($p=0,002$) siendo el agente fitoterapéutico el que menos adherencia mostró frente al clonazepam que mostró más adherencia.

Tabla 11. Estudio de los tratamientos respecto a los efectos secundarios, la recidiva y la adherencia al tratamiento que tuvieron los pacientes.

	Tratamiento, n (%)					p
	MELATONINA	ÁC. ALFA LIPOICO	CLONAZEPAM	LÁSER	AGENTE FITOTERAPEUTICO	
Efectos secundarios						< 0,001
No	33a(78,6)	75(100)	33a(68,8)	56(100)	71b(98,6)	
Sí	9a(21,4)		15a(31,3)		1b(1,4)	
Recidiva						0,203
No	5(11,9)	4(5,3)	5(10,4)	8(14,3)	3(4,2)	
Sí	37(88,1)	71(94,7)	43(89,6)	48(85,7)	69(95,8)	
Adherencia						0,002
No	3a(7,1)	15ab(20)	3a(6,3)	7ab(12,5)	22b(30,6)	
Sí	39a(92,9)	60ab(80)	45a(93,8)	49ab(87,5)	50b(69,4)	

Nota: a-b. Comparaciones dos a dos (ajuste Bonferroni) n = Frecuencia, % = Porcentaje. p = valor de significación, figuras en negrita indican diferencias significativas

En la Tabla 12 se muestran los resultados de los modelos de regresión logística univariantes realizados para determinar las posibles variables del tratamiento se relacionarían a una alta satisfacción con el tratamiento (SATQ >60 puntos) fijándonos en la mejoría de ardor, eficacia percibida por el paciente, los efectos secundarios y la recidiva sufrida.

El tratamiento con láser ha tenido 3,07 veces más probabilidad de obtener una alta satisfacción que el tratamiento con melatonina.

También se observa que a medida que aumenta la mejoría del ardor y la eficacia percibida por el paciente, aumenta la probabilidad de tener una alta satisfacción con el tratamiento. Por otra parte, los pacientes con recidiva tienen menor probabilidad de tener alta satisfacción, mientras que los pacientes con buena adherencia al tratamiento tienen 3,81 veces más probabilidad de tener una alta satisfacción con el tratamiento.

Tabla 12. Regresión logística univariante.

	SATQ		Regresión logística	
	≤ 60 (n = 134)	> 60 (n = 159)	OR (IC95%)	p-valor
Tratamiento n(%)				
Melatonina	18 (42,9)	24 (57,1)	1	

Ác. Alfa lipoico	43 (57,3)	32 (42,7)	0,56 (0,26 - 1,20)	0,134
Clonazepam	18 (37,5)	30 (62,5)	1,25 (0,54 - 2,91)	0,605
Láser	11 (19,6)	45 (80,4)	3,07 (1,25 - 7,54)	0,015
Agente fitoterapéutico	44 (61,1)	28 (38,9)	0,48 (0,22 - 1,03)	0,061
Mejoría ardor m(SD)	1,36 (0,80)	3,54 (2,17)	2,64 (2,03 - 3,44)	< 0,001
Eficacia percibida m(SD)	1,48 (1,12)	4,24 (2,67)	2,07 (1,71 - 2,50)	< 0,001
Efectos secundarios n(%)				
No	122 (45,5)	146 (54,5)	1	
Sí	12 (48,0)	13 (52,0)	0,91 (0,40 - 2,06)	0,812
Recidiva n(%)				
No	1 (4,0)	24 (96,0)	1	
Sí	133 (49,6)	135 (50,4)	0,04 (0,01 - 0,32)	0,002
Adherencia n(%)				
No	36 (72,0)	14 (28,0)	1	
Sí	98 (40,3)	145 (59,7)	3,81 (1,95 - 7,42)	< 0,001

Nota: n = Frecuencia, % = Porcentaje, m(sd)= media (desviación típica) p = valor de significación, figuras en negrita indican diferencias significativas

6 DISCUSIÓN.

6.1 Analizar la eficacia del tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) y clonazepam en pacientes con Síndrome de Boca ardiente y realizar un estudio de los niveles de diferentes biomarcadores salivales antes y después del tratamiento.

Actualmente, las estrategias terapéuticas para el tratamiento del Síndrome de Boca Ardiente (SBA) se centran en intentar reducir la sintomatología de dolor y mejorar la calidad de vida y reducir niveles ansiedad o estrés del paciente. Sin embargo, ninguna de las opciones de tratamiento existentes es verdaderamente efectiva. Por lo tanto, el presente estudio se realizó para evaluar la eficacia de la terapia de laser de diodo a baja potencia (LLLT) como medio alternativo para el manejo del SBA junto al Clonazepam, examinando los niveles de diferentes citocinas en muestras de saliva recolectadas antes y después del tratamiento. Encontramos que el tratamiento con LLLT resultó en una disminución en 8 de los 21 marcadores evaluados en nuestro estudio (Fractalkina, IL12, IL17, IL21, IL7, MIP1 α , MIP1 β y del TNF α). En comparación, el tratamiento con LLLT + Clonazepam resultó en una disminución en solo dos biomarcadores (IL21, IL7) mientras que el tratamiento con Clonazepam solo resulto en un aumento en la concentración de IL13, IL2 e IL4.

En relación con los mecanismos de acción subyacentes, el clonazepam es una benzodiazepina y un agonista del receptor de ácido γ -aminobutírico (GABA). Este receptor está ampliamente presente en el sistema nervioso central y en tejidos periféricos. El clonazepam al actuar sobre este receptor puede tener resultados positivos en el tratamiento del SBA. La neuropatía periférica pura de las fibras pequeñas puede ser mejor controlada con clonazepam local y los mecanismos centrales pueden beneficiarse más del clonazepam sistémico (35). Por otro lado, la terapia con LLLT es una tecnología de rápido crecimiento que se está utilizando para tratar una multitud de afecciones que requieren de la estimulación de tejidos para regeneración, alivio del dolor e inflamación y restauración de la función. La mucosa responde bien a las longitudes de onda de estos láseres pues los fotones son absorbidos por los cromóforos mitocondriales en las células de la mucosa aumentando el transporte de electrones, la liberación de óxido nítrico trifosfato de adenosina, el flujo sanguíneo y las especies reactivas de oxígeno. Las células se pueden activar, lo que permite una mayor reparación y curación de los tejidos. La naturaleza no

invasiva de esta técnica y la ausencia casi total de efectos secundarios alientan a realizar este tipo de tratamiento. En el caso de la LLLT, no se han descrito efectos secundarios.(94)

El presente estudio muestra que el uso de LLLT Helbo® Theralite Laser 3D Pocket Probe $6\text{J}/\text{cm}^2=200\text{mW}/\text{cm}^2$ durante 30 segundos en cada punto de la mucosa donde hay sintomatología, una vez a la semana y durante un mes en pacientes con SBA, resultó en una disminución significativa de la intensidad del dolor ($p=0,005$) en el Grupo 3(láser). Las puntuaciones de EVA mostraron mejores resultados que en el Grupo 1 (Láser+ Clonazepam 0,25mg) donde también hay diferencias significativas ($p=0,029$) pero con menor disminución de la sintomatología. En el Grupo 1 y el Grupo 3 la disminución de los síntomas tras el tratamiento fue mayor que en el Grupo 2 (Placebo) y al Grupo 4 (Clonazepam).

Las EVA son la principal fuente de datos con los que los estudios pueden medir la sintomatología de dolor en pacientes con SBA. En el estudio de Arbabi-kalati y cols. utilizaron LLLT irradiación 630nm/30mW 10 seg por zona dos veces a la semana durante 4 semanas en pacientes con SBA dividiéndolos en dos grupos, uno de ellos placebo obteniendo resultados significativos en EVA con referencia a la mejora de la sensación de ardor y se vio también diferencia significativa en el OHIP14 tras la aplicación del láser (56). Lo mismo pasó en el estudio de Bardellini y cols. donde se utilizó el K Laser Cube 3, 1 vez a la semana durante 10 semanas a 660-970nm/6.4nW en 90 pacientes repartidos aleatoriamente en un grupo placebo y otro donde sí recibían el tratamiento láser. Obtuvieron diferencias significativas en las escalas visuales analógicas bajando la sensación de dolor y ardor y disminuyendo significativamente la puntuación del OHIP14 viéndose una mejora en la calidad de vida oral del paciente (95). Sin embargo, en el estudio de Sikora y cols. donde se aplicó el láser Gallium Aluminum Arsenide $12\text{J}/\text{cm}^2=830\text{nm}/100\text{mW}$ 5 min 10 sesiones en 2 semanas, mejoró significativamente el ardor en los parámetros EVA pero no hubo diferencias significativas en la calidad de vida de estos pacientes medida con el OHIP14 (96). Por otro lado en los estudios de Suguya y cols. y de Spanemberg y cols. no se encontraron diferencias significativas en las escalas EVA tras el tratamiento respecto del grupo donde se aplicó láser activo y el láser sham viéndose así el gran efecto placebo que puede tener el LLLT (62,97).

Por tanto, el estudio de los niveles de citoquinas en la saliva puede revelar información sustancial sobre los procesos en curso. En los estudios realizados comparando los

marcadores de inflamación salival de pacientes de SBA con pacientes sanos nos encontramos con diferencias significativas en el aumento de IL1 β en pacientes con SBA comparados con el grupo control(98). En una reciente revisión sistemática reciente, donde se incluyeron 8 estudios de calidad evaluando los marcadores en saliva de un grupo sano y otro con SBA concluyen que IL6 muestra niveles más altos en pacientes con SBA que el grupo de pacientes sanos, aunque también existen otros estudios que no han encontrado diferencia significativa en este parámetro. Consideraciones similares se aplican a IL2, mientras que en el caso de la IL10 los estudios seleccionados no registraron diferencias significativas (99).

En este estudio, al analizar los biomarcadores de las muestras de saliva se observó que en el Grupo 1 Láser + Clonazepam tras el tratamiento las interleucinas IL21 e IL7 disminuyeron, estas son citocinas proinflamatorias por lo que el decrecimiento de su concentración tras el tratamiento se traduce en una disminución en la inflamación. En el Grupo 3 Láser, tras el tratamiento, hubo una disminución de la Fractalkina, de las interleucinas IL12, IL17, IL21, IL7, IL8, de las proteínas MIP1 α , MIP1 β y del TNF α . Mientras, en el Grupo 4 Clonazepam la concentración de IL13, IL2 e IL4 aumentó. IL13 e IL4 pertenecen al grupo de citocinas antiinflamatorias, ambas inducen a la diferenciación de linfocitos β y actúan juntos a los macrófagos reduciendo los efectos de las citocinas proinflamatorias IL1, IL6 e IL8, por lo que su aumento favorece el componente antiinflamatorio, sin embargo, IL2 pertenece a las citocinas proinflamatorias haciendo que el incremento en su concentración empeore la inflamación. Estos resultados concuerdan con estudios previos en pacientes con SBA tratados con LLT (5 sesiones a la semana durante un mes con aplicaciones de 7 minutos a 1J/cm²=30mW) que al analizar su saliva mostraron reducciones significativas en IL6, TNF α tras el tratamiento (100). Además en el meta-análisis de Lu y cols. se compararon diferentes láseres con rango espectral entre 600 y 1100nm. En estudios anteriores de longitudes de onda más largas de 780 a 950nm que penetran más se usaron para tejidos profundos y para superficiales de 600 a 700nm. Los resultados de esta comparación es que ambos tienen una efectividad parecida a la hora de reducir la sensación de dolor y ardor. Estas longitudes influyen en la mejora de niveles de citoquinas inflamatorias promoviendo la recuperación nerviosa y mostrando el éxito del tratamiento. Después del tratamiento, la expresión de citocinas inflamatorias (IL1 β , IL6, IL8 y TNF α) disminuye para lograr un efecto biomodulador beneficioso (101). En general estos datos sugieren que las citocinas desempeñan un papel

muy importante en el dolor, actuando a través de diferentes mecanismos en varios sitios de las vías de transmisión del dolor (102).

Las reducciones significativas en el mayor número de biomarcadores salivales parecieron corresponder al Grupo 3 (Láser), seguida del Grupo 1 (Láser+Clonazepam); sin embargo, todos los marcadores en los que la terapia láser combinada con clonazepam produjo resultados positivos también respondieron favorablemente al tratamiento con láser solo. Por lo tanto, la aplicación de Clonazepam no parece ser importante en relación con ninguno de los marcadores analizados a excepción de IL2, IL13 e IL4, donde se observó un aumento de los niveles postratamiento. En el Grupo 2 (placebo) no se registraron diferencias después del tratamiento para ninguno de los biomarcadores salivales.

Según estos datos anteriores, el Clonazepam como terapia única puede aumentar la inflamación. Al combinarse con Láser, el efecto reductor de biomarcadores de este último disminuye, ya que la terapia Láser como terapia única muestra resultados superiores en cuanto a disminución de biomarcadores que la combinación de Láser + Clonazepam. Estos resultados se podrían deber al cumplimiento con el tratamiento por parte del paciente, pues la toma de Clonazepam sólo depende del paciente y la aplicación del Láser involucra un compromiso por parte del paciente con el clínico que lo aplica en consulta y se encarga de la buena ejecución del tratamiento. No obstante, se requieren estudios a gran escala para confirmar estas observaciones.

Generalmente el tratamiento del SBA está dirigido de forma parecida a otras afecciones con condiciones de dolor neuropático. El clonazepam es un tratamiento utilizado para disminuir la sintomatología en SBA. En un estudio que se realizó en 60 pacientes con SBA dividiéndolos en dos grupos en uno se administraba Clonazepam 0,5mg disuelto en lengua y en otro un protector lingual (placebo), se dieron diferencias significativas tras el tratamiento siendo el grupo al que se administró el medicamento el que obtuvo mejoría tras 1 mes de tratamiento viéndose disminución en los valores de EVA (35).

En la revisión sistemática de Tan y cols. se habla de estudios en los que el Clonazepam utilizado de manera tópica disminuye la sintomatología de ardor en los pacientes pero que en otros estudios no hay diferencias significativas respecto al grupo control (66).

Uno de los efectos de la LLLT es la mejora de la circulación periférica, la oxigenación de la sangre y ayuda a eliminar productos nocivos. Scardina y cols. aplicaron LLLT a una intensidad de 800nm/60mW durante 8 sesiones, 2 a la semana durante 4 semanas contiguas a 40 pacientes con SBA divididos aleatoriamente en dos grupos donde se aplicó LLLT en uno y el otro placebo teniendo como resultado tras evaluar los capilares con videocapilaroscopia que existía diferencia significativa entre los capilares antes y después del tratamiento correspondiendo mejora sintomatológica con la disminución del tamaño de estos mientras que en el grupo placebo no existía ninguna diferencia antes y después (103).

En el meta-análisis realizado por Comolesi y cols. con estudios realizados en pacientes con SBA y tratados con LLLT resultan mejorar tanto en sintomatología (EVA) de dolor como en calidad de vida (OHIP14) (55).

Sin embargo, cabe mencionar que los estudios publicados muestran una importante heterogeneidad en cuanto a protocolos utilizados, con diferencias entre los parámetros operativos de la LLLT, en la duración y en la forma de aplicar el tratamiento. Esto dificulta especialmente la comparación entre los diferentes estudios.

La limitación principal de este estudio es la propia etiopatogenia compleja y multifactorial del SBA, lo que requiere una investigación más exhaustiva. Los resultados terapéuticos de la LLLT parecen ser ligeramente más consistentes que los del clonazepam, con ausencia de efectos secundarios, aunque aún faltan datos sólidos. Se necesitan más estudios clínicos que comparen la LLLT con placebos para definir con mayor claridad el papel de la primera en el manejo del SBA y estandarizar los protocolos para obtener datos más concluyentes. Por otro lado, dada la evidencia científica de la relación entre el SBA y los niveles de diferentes citoquinas estas últimas podrían utilizarse como biomarcadores de la enfermedad para evaluar la efectividad del tratamiento (71). Otra limitación del estudio fue el tiempo; el periodo de seguimiento fue corto por lo que el estudio debe continuar a largo plazo. Los autores tienen la intención de realizar el estudio durante un periodo más largo y reconocemos que el número de pacientes incluidos podría considerarse bajo, lo que podría afectar la generalización de los hallazgos. Se recomienda realizar estudios adicionales con muestras más grandes para validar estos resultados.

6.2 Estudiar con herramientas psicométricas el impacto de factores clínicos como la edad, la localización y el tiempo de evolución de los síntomas en la mejora del Síndrome de boca ardiente.

El Síndrome de Boca Ardiente es una condición de dolor crónico que predominantemente afecta a mujeres (104). Debido a su etiología multifactorial, que implica la interacción de factores locales, sistémicos y psicológicos; los tratamientos que se aplican tienen una respuesta limitada y no suele ser eficaz globalmente (66).

Se sabe que el SBA se asocia a acontecimientos vitales estresantes, depresión y ansiedad y tratar esto pueden mejorar o reducir la percepción del dolor (105).

En este artículo realizamos un seguimiento a los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente que están siendo tratados para evaluar si el impacto de factores clínicos como la edad, el tiempo de evolución de la sintomatología o localizan el ardor influyen en la capacidad de sentir mejoría a nivel de intensidad sintomatológica, estrés, ansiedad, depresión y estado de somnolencia.

Cuando evaluamos entre sí las respuestas a los diferentes cuestionarios de este estudio durante el inicio del tratamiento, al mes y a los tres meses se observó una diferencia significativa ($p=0.000$) entre las intensidades de la sintomatología medidas con EVA en las diferentes citas y también hubo diferencia significativa ($p=0,016$) entre los parámetros indicados de estrés percibido (PSS) entre los tres periodos de evaluación. No obteniendo ninguna diferencia en ansiedad, depresión ni en la somnolencia del paciente durante el tiempo de estudio. Sin embargo, el estudio de Tan y cols. muestra diferencias significativas en la intensidad de los síntomas (medidos con EVA) y en factores psicológicos como el estrés, ansiedad o depresión, encontrando diferencias significativas entre antes y después del tratamiento, destacando los resultados con Clonazepam y pregabalina (66).

Por otra parte, en este estudio observamos que la edad tiene una relación significativa y directa con la intensidad síntomas percibidos antes del tratamiento ($p<0.001$), al mes ($p=0.009$) y a los tres meses ($p=0.002$). Siendo que, a mayor edad, mayor intensidad percibida por el paciente. En el estudio de Okayasu y cols. donde estudiaron la sensibilidad al dolor en la lengua en grupos de mujeres de diferente edad, registrando la intensidad con una escala de calificación numérica (NRS), se observó que no hubo

diferencias significativas entre la sensación en mujeres jóvenes como en mujeres de edad más avanzada (106).

Existen estudios como el de Mathur y cols. donde se habla de las experiencias de estigma y discriminación que viven pacientes con SBA que se agravan en contextos clínicos. Sumándose a esto, está la evidencia previa de que el dolor de las mujeres está estigmatizado y esto contribuye a un manejo inferior e inadecuado del dolor de estas. Concluyendo que este estigma está internalizado y puede influir en la experiencia del dolor (107).

Actualmente, se da la controversia sobre si los factores psicológicos son primarios o secundarios al SBA porque las condiciones de dolor psicológico pueden afectar y alterar el perfil psicológico del sujeto. Aunque la ansiedad y la depresión pueden desempeñar un papel en la fisiopatología del SBA, algunos debatieron que el SBA en sí mismo puede causar síntomas psiquiátricos posteriores. El estudio de Schiavone et al. tuvo como resultado diferencias significativas en pacientes con SBA frente a voluntarios sanos. Los pacientes con SBA tuvieron más puntuación en somatización y en dimensiones de hostilidad frente al grupo control. Además, plantea que una afección psiquiátrica subestimada o mal diagnosticada puede presentarse con dolor como característica predominante (108).

Al relacionar la edad con las mejorías que se encuentran en las variables a lo largo del tratamiento, no hay relación significativa ni en la intensidad, ni en las variables psicológicas ni en la somnolencia. En el estudio retrospectivo de Chimenos-Küstner y cols. aunque no aclara una relación directa entre la edad y la mejoría, el artículo destaca la influencia de los factores psicológicos y de calidad del sueño en el pronóstico (109).

Por otro lado, observamos que el tiempo de evolución se ve relacionado positiva y directamente con la intensidad del dolor percibida por el paciente en la primera sesión antes del tratamiento ($p=0.026$), en el seguimiento al mes ($p=0.005$) y a los tres meses (0.002). Cuanto más tiempo de evolución lleva el paciente, mayor es la intensidad percibida. En el estudio de Canfora et al. donde se estudia el uso de cuestionarios de autoinforme para analizar los aspectos del dolor y correlacionarlo con el perfil psicológico de pacientes con SBA explican que debido al retraso en el diagnóstico de este síndrome

y la persistencia del dolor de larga duración no tratado o con tratamientos que no aportan mejoría, pacientes con altos tiempos de evolución informan de mayor intensidad percibida (83).

También se observa hay relación de significación e inversa entre la ansiedad (medida inicialmente ($p=0.027$) y al seguimiento de tres meses ($p=0,42$)) y el tiempo de duración de la enfermedad. Personas con más antigüedad en la enfermedad tienen menos cantidad de ansiedad, esto es llamado fenómeno de habituación. Los pacientes más jóvenes, al no conocer el funcionamiento de los síntomas y no estar habituados a ellos, sienten más ansiedad (110).

Al relacionar el tiempo de evolución con las mejorías que se encuentran en las variables centrales del estudio desde el principio hasta la revisión de los 3 meses, no encontramos ninguna relación significativa ni en la intensidad, ni en la ansiedad, depresión, estrés percibido ni en la somnolencia. En el estudio de Adamo y cols. existe una relación entre la depresión y la ansiedad teniendo estos un papel importante en el sueño, aunque explica que la somnolencia debe tratarse como un factor independiente pues puede tener un inicio anterior al de los síntomas del SBA. Además, la somnolencia evaluada con ESS encuentra una diferencia significativa entre el grupo con SBA y el control, siendo más evidente en los pacientes con patología (111).

El número de zonas afectadas por la sintomatología no obtuvo diferencias significativas en ninguna de las comparaciones realizadas. Los pacientes reaccionan igual teniendo mayor o menor número de zonas afectadas, toman la cavidad oral como una única fuente de síntomas y les afecta de igual forma en su relación con la intensidad percibida, la ansiedad, la depresión, el estrés y la somnolencia. En el estudio de Ozasa y cols. donde se estudió el poder predictivo con el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) de la depresión y la ansiedad para la modulación condicionada del dolor (CPM) donde se aplicaba un estímulo térmico doloroso en la lengua, sugirió que el rasgo de ansiedad afectó negativamente al sistema endógeno de modulación del dolor haciendo que pacientes con SBA tuvieran puntuaciones más altas que el control (112).

En el artículo de Kim y cols. Se realiza un estudio comparativo entre pacientes con SBA con y sin problemas psicológicos. Respecto a la edad se observa que el grupo con

patología psicológica son de edades más avanzadas que los que no tienen patología. También fueron los pacientes con trastornos psicológicos los que asignaron puntuaciones más altas de niveles de intensidad en las escalas visuales analógicas.

Por otro lado, la media del tiempo de evolución fue mayor en el grupo con problemas psicológicos que el que no tiene. Por último, los pacientes con mayor número de zonas bucales afectadas fue también el grupo con trastornos psicológicos (113).

En un artículo de Forsell y cols. se estudia la asociación del estado psicológico del paciente y la gravedad de sus síntomas evaluando a los pacientes mediante la Escala de Depresión (DEPS), la Escala de Síntomas de Ansiedad y Dolor (PASS) y el cuestionario de Vigilancia y Conciencia del Dolor (PVAQ) teniendo como resultado que los pacientes que sentían mayor intensidad sintomatológica informaron también de más grado de depresión, también de síntomas de ansiedad por dolor y mostraron mayor preocupación que los pacientes con intensidades sintomatológicas bajas (114).

Tanto la naturaleza del tema como las limitaciones de los métodos de investigación actuales imponen ciertas restricciones a esta investigación. En este estudio no estratificamos los resultados según el tipo de tratamiento. En cambio, nuestro objetivo fue evaluar la respuesta psicológica general de los pacientes simplemente al recibir atención de un profesional. Como se señala en la revisión bibliográfica de Khemiss M y cols., el efecto placebo por sí solo puede, en ocasiones, producir beneficios comparables a los de los tratamientos activos (115). Por otro lado, el uso de instrumentos subjetivos como cuestionarios o escalas de ansiedad, depresión o somnolencia depende de la autoevaluación del paciente, lo que puede introducir sesgos de respuesta. La falta de estandarización de los estudios que utilizan diferentes métodos para evaluar el componente psicológico y la intensidad del dolor dificulta la comparación de los resultados. Además, faltan estudios longitudinales que realicen un análisis exhaustivo de la progresión del SBA. Finalmente, el tamaño de la muestra y las limitaciones en el reclutamiento de pacientes que se comprometieron a asistir a las citas de seguimiento, incluso sin obtener resultados óptimos, dificultaron la validez estadística. Si bien la población más afectada por el SBA son las mujeres (116), una limitación del estudio fue la exclusión de los participantes masculinos tras una revisión inicial. Esto se hizo para uniformizar la muestra. Sin embargo, un enfoque más acertado podría haber sido

estratificar los grupos por sexo o emparejarlos por edad. En consecuencia, la posibilidad de aplicar los hallazgos a una población más amplia es limitada.

6.3 Analizar la satisfacción de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (SBA) en relación con distintos tratamientos utilizados durante su enfermedad crónica, mediante la aplicación del cuestionario validado SAT-Q.

El presente estudio analiza la satisfacción de los pacientes con SBA en relación con distintos tratamientos empleados durante su evolución clínica, mediante el cuestionario validado SAT-Q. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas alternativas terapéuticas, destacando LLLT como el tratamiento mejor valorado en términos de satisfacción global, eficacia percibida y mejoría de ardor.

El tratamiento con LLLT ha sido objeto de creciente interés en la literatura reciente debido a su carácter no invasivo y a la ausencia de efectos adversos reportados. Su acción antiinflamatoria, analgésica y regeneradora ha demostrado ser eficaz en la reducción de los síntomas del SBA, así como la mejoría de la calidad de vida, el estrés y la ansiedad (61,65,101,117–119). Nuestros hallazgos son coherentes con dichos estudios: los pacientes tratados con láser no solo mostraron mayor mejoría sintomática, sino también elevada adherencia y una percepción de eficacia significativamente superior, lo cual podría explicar el alto nivel de satisfacción alcanzado (SAT-Q).

En cuanto al clonazepam, su efectividad ha sido ampliamente documentada en la literatura (35,61) y en nuestra cohorte también se observó una respuesta clínica positiva, especialmente en términos de adherencia. No obstante, se asoció a una mayor frecuencia de efectos secundarios, lo que podría haber afectado su valoración global. Algunos pacientes indicaron síntomas como somnolencia, alteraciones del equilibrio, sequedad de mucosa oral o molestias tras su uso tópico, consistentes con lo descrito para este tipo de benzodiacepinas (77).

La melatonina y el ácido α -lipoico obtuvieron puntuaciones intermedias en cuanto a eficacia y satisfacción. En el caso del ácido α -lipoico, otros estudios han descrito un beneficio inicial con reducción del ardor, aunque su eficacia tiende a disminuir con el tiempo (45,46,66,120). Por otro lado, los tratamientos fitoterapéuticos mostraron menor

adherencia y menor percepción de eficacia, lo que puede haber influido en los niveles más bajos de satisfacción.

Los efectos secundarios también fueron un factor diferenciador. El clonazepam presentó la mayor frecuencia de efectos adversos (31,3 %), seguido por la melatonina y los tratamientos fitoterapéuticos, aunque en menor proporción. En cambio, ni el LLLT ni el ácido α -lipoico se asociaron a eventos adversos relevantes ($p < 0,001$).

En cuanto a la adherencia, se observó que fue significativamente mayor en los pacientes que utilizaron clonazepam (93,8 %) y LLLT (87,5 %) ($p = 0,002$). Esto puede deberse a que, al requerir seguimiento clínico o administración supervisada, estos tratamientos favorecen el compromiso terapéutico. En cambio, los tratamientos fitoterapéuticos, de administración domiciliaria y sin supervisión, mostraron menor adherencia. Adicionalmente, el potencial adictivo del clonazepam podría explicar su uso prolongado en algunos casos, dada su acción sobre el sistema nervioso central (121).

Respecto a las recaídas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,203$), de acuerdo con Kim et al., donde se destaca la importancia del seguimiento a largo plazo para evitar la reaparición de síntomas y se sugiere que la atención continuada puede influir en el mantenimiento de los resultados obtenidos (122).

Uno de los hallazgos clave del estudio fue la asociación entre la mejoría del ardor, la percepción de eficacia y la adherencia con una mayor probabilidad de satisfacción (SAT-Q > 60). En cambio, la presencia de recaída se relacionó con una menor satisfacción, lo que refuerza la necesidad de valorar no solo los resultados clínicos objetivos, sino también la experiencia global del paciente durante el tratamiento.

El SAT-Q es un cuestionario validado en español, específicamente diseñado para medir de forma integral la satisfacción de pacientes con enfermedades crónicas (67). Evalúa distintos aspectos del tratamiento, como la satisfacción general, los efectos adversos, olvidos, eficacia percibida, conveniencia y atención sanitaria recibida. Su validación se llevó a cabo mediante un estudio observacional y transversal en centros de salud de Asturias, demostrando una buena fiabilidad (alfa de Cronbach) y validez de criterio al compararse con el cuestionario de calidad de vida SF-12 (123,124). En este estudio, su aplicación permitió identificar factores clave asociados a una mejor experiencia terapéutica, reforzando su utilidad en el contexto clínico del SBA.

Una de las principales limitaciones fue el diseño retrospectivo, basado en entrevistas telefónicas, lo cual introduce la posibilidad de sesgo de memoria, especialmente dada la edad avanzada de muchos pacientes. Sin embargo, se excluyeron del análisis los casos en los que los pacientes ($n=23$) no pudieron identificar con claridad los efectos de un tratamiento específico, conservando solo valoraciones válidas. No se realizó ningún ajuste estadístico para este sesgo.

Adicionalmente, algunos participantes recibieron más de un tratamiento en diferentes etapas de su evolución clínica, lo que, aunque refleja el manejo real del SBA, puede dificultar el análisis aislado de efectos. Tampoco se incluyeron tratamientos como gabapentina o pregabalina debido a su baja representación. Otro aspecto para considerar es que las variables emocionales no fueron reevaluadas durante la encuesta, y el análisis se limitó a modelos univariantes, sin ajuste por posibles variables de confusión.

Aunque cabría mencionar que este estudio presenta varios puntos fuertes. En primer lugar, incluye una muestra relativamente amplia y representativa de una afección poco frecuente como el SBA, lo que permite comparar múltiples estrategias de tratamiento en la práctica clínica. A diferencia de los ensayos clínicos aleatorizados, este estudio refleja la práctica clínica real, lo que refuerza su validez externa. Además, el uso del SAT-Q (una herramienta de satisfacción multidimensional validada) proporciona información que va más allá del control de los síntomas, incorporando la adherencia, la tolerabilidad y el beneficio percibido por el paciente.

7 CONCLUSIÓN.

7.1 Analizar la eficacia del tratamiento con Láser de Diodo a baja potencia (LLLT) y clonazepam en pacientes con Síndrome de Boca ardiente y realizar un estudio de los niveles de diferentes biomarcadores salivales antes y después del tratamiento.

El propósito fundamental de la investigación fue evaluar la eficacia del tratamiento con LLLT, clonazepam y su combinación en pacientes diagnosticados con SBA, tanto desde una perspectiva clínica como biológica (modulación de biomarcadores salivales). Los hallazgos obtenidos confirman que el tratamiento con LLLT, aplicado de forma exclusiva, fue el que mostro una mayor efectividad, evidenciando una reducción significativa en la intensidad de los síntomas percibidos, así como una disminución notable en los niveles de varias citoquinas proinflamatorias en saliva. Esto posiciona la terapia láser como una alternativa terapéutica eficaz y segura en el manejo del SBA. Esos hallazgos respaldan la necesidad de seguir investigando esta modalidad terapéutica con estudios clínicos de mayor escala y con seguimiento a largo plazo a fin de estandarizar protocolos y optimizar su aplicabilidad.

7.2 Estudiar con herramientas psicométricas el impacto de factores clínicos como la edad, la localización y el tiempo de evolución de los síntomas en la mejora del Síndrome de boca ardiente.

El objetivo de este estudio fue analizar la influencia de factores clínicos como la edad, la duración de la enfermedad y la localización de los síntomas en la evolución del ardor y los factores psicológicos de los pacientes con SBA obteniendo como resultado que ni la edad, ni el tiempo de evolución, ni el número de zonas afectadas influyen significativamente en la mejora de la intensidad de los síntomas, el estado psicológico ni la somnolencia percibida por los pacientes durante el tratamiento o el seguimiento posterior. Dichas variables clínicas no determinaron la respuesta terapéutica y refuerza la necesidad de adoptar un enfoque integral e individualizado en el manejo del SBA. Asimismo, hay que destacar la importancia de incorporar herramientas más objetivas, como estudios de biomarcadores salivales relacionados con el estrés o investigaciones neurofisiológicas, y de ampliar el tamaño muestral en futuros estudios longitudinales. Del mismo modo subrayar la necesidad de estandarizar mejores diseños metodológicos en los que la evaluación y el tratamiento

de los aspectos psicológicos del paciente con SBA tenga un papel fundamental dentro de un enfoque verdaderamente multidisciplinario.

7.3 Analizar la satisfacción de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (SBA) en relación con distintos tratamientos utilizados durante su enfermedad crónica, mediante la aplicación del cuestionario validada SAT-Q.

Esta investigación tuvo como propósito analizar el nivel de satisfacción de los pacientes con SBA respecto a los distintos tratamientos recibidos, utilizando herramientas validadas como el cuestionario SAT-Q y EVA. Los resultados mostraron que la satisfacción de los pacientes está estrechamente relacionada con la mejoría clínica percibida, la eficacia que percibieron del tratamiento y la adherencia a este. La LLLT obtuvo las puntuaciones más altas en todas estas dimensiones, con una alta percepción de eficacia y sin presentar efectos adversos. En contraste, el clonazepam mostró una buena eficacia y alta adherencia, pero también una mayor frecuencia de efectos secundarios, lo cual afectó negativamente a la satisfacción global del paciente. Por esto, los hallazgos sugieren que la experiencia subjetiva del paciente (más allá de la eficacia clínica) es un componente clave en la evaluación de tratamientos para el SBA. Es importante incluir la satisfacción del paciente pues no solo refleja la eficacia clínica sino también el impacto general del tratamiento en la vida diaria del paciente. Involucrar a los pacientes en la evaluación del tratamiento mejora su compromiso y bienestar. Las investigaciones futuras deberían explorar la fisiopatología del SBA y desarrollar nuevas modalidades terapéuticas que consideren las preferencias del paciente y su calidad de vida a largo plazo.

8 BIBLIOGRAFÍA.

1. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). Cephalalgia. febrero de 2020;40(2):129-221.
2. 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.
3. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sanchez-Siles M, Gomez-Garcia F. Burning mouth syndrome: An update. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 2010;e562-8.
4. Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Perez-Sayans M, Blanco-Carrión A, Jane-Salas E, López-López J. Role of thyroid hormones in burning mouth syndrome. Systematic review. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 2023;e81-6.
5. Coculescu E, Țovaru Ș, Coculescu B. Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. J Med Life. noviembre de 2014;7(3):305-9.
6. Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: Overview and patient management. Crit Rev Oral Biol Med. julio de 2003;14(4):275-91.
7. Goncalves S, Carey B, Farag AM, Kuten-Shorrer M, Natto ZS, Ariyawardana A, et al. WWOM VII: Effectiveness of topical interventions in the management of burning mouth syndrome: A systematic review. Oral Dis. noviembre de 2023;29(8):3016-33.
8. De Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G. Effects of photobiomodulation with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. Oral Dis. noviembre de 2020;26(8):1764-76.
9. Spanemberg JC, López JL, De Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. J Biomed Opt. 11 de septiembre de 2015;20(9):098001.
10. Vicencio S. D, Reyes S. G, Alvo V. A, García C. K. Síndrome de la boca ardiente: revisión de la literatura. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. marzo de 2022;82(1):86-94.
11. 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. 17 de febrero de 2019;2019:1-11.
12. Tu TTH, Watanabe M, Suga T, Hong C, Takao C, Takenoshita M, et al. Personality Traits in Burning Mouth Syndrome Patients With and Without a History of Depression. Front Psychiatry. 29 de julio de 2021;12:659245.
13. Minguez-Sanz Mp, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat Fj. Etiology of burning mouth syndrome: A review and update. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 2011;e144-8.
14. Lopez-Jornet P, Molino Pagan D, Andujar Mateos P, Rodriguez Agudo C, Pons-Fuster A. Circadian rhythms variation of pain in burning mouth syndrome. Geriatr Gerontol Int. abril de 2015;15(4):490-5.
15. Hanna R, Bensadoun RJ, Beken SV, Burton P, Carroll J, Benedicenti S. Outpatient Oral Neuropathic Pain Management with Photobiomodulation Therapy: A Prospective Analgesic Pharmacotherapy-Paralleled Feasibility Trial. Antioxidants. 10 de marzo de 2022;11(3):533.
16. Russo M, Crafa P, Guglielmetti S, Franzoni L, Fiore W, Mario FD. Burning Mouth Syndrome Etiology: A Narrative Review. J Gastrointestin Liver Dis. 12 de junio de 2022;31(2):223-8.
17. Porporatti AL, Schroder ÂGD, Lebel A, Moreau N, Misery L, Alajbeg I, et al. Is burning mouth syndrome associated with stress? A meta-analysis. J Oral Rehabil. noviembre de 2023;50(11):1279-315.

18. 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*. mayo de 2016;87-98.
19. Adamo D, Spagnuolo G. Burning Mouth Syndrome: An Overview and Future Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 30 de diciembre de 2022;20(1):682.
20. Seol SH, Chung G. Estrogen-dependent regulation of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and P2X purinoceptor 3 (P2X3): Implication in burning mouth syndrome. *J Dent Sci*. enero de 2022;17(1):8-13.
21. Kolkka-Palomaa M, Jääskeläinen S, Laine M, Teerijoki-Oksa T, Sandell M, Forssell H. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. *Oral Dis*. noviembre de 2015;21(8):937-48.
22. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*. enero de 2012;123(1):71-7.
23. Thoppay J, Desai B. Oral burning: local and systemic connection for a patient-centric approach. *EPMA J*. marzo de 2019;10(1):1-11.
24. Madariaga VI, Tanaka H, Ernberg M. Psychophysical characterisation of burning mouth syndrome—A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. diciembre de 2020;47(12):1590-605.
25. Palmer A, Hamann T, Liese J, Müller B, Kropp P, Jürgens TP, et al. Efficacy of cranial electrotherapy stimulation in patients with burning mouth syndrome: a randomized, controlled, double-blind pilot study. *Front Neurol*. 14 de febrero de 2024;15:1343093.
26. Silvestre FJ, Silvestre Rangil J, López Jornet P. Síndrome de boca ardiente: revisión y puesta al día. *Rev Neurol*. 2015;60(10):457.
27. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*. junio de 2017;37(7):627-47.
28. Knezevic NN, Nader A, Pirvulescu I, Pynadath A, Rahavard BB, Candido KD. Circadian pain patterns in human pain conditions – A systematic review. *Pain Pract*. enero de 2023;23(1):94-109.
29. Grushka M, Epstein J.B, Gorsky M. Burning Mouth Syndrome. [Internet]. [citado 27 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2002/0215/p615.pdf>
30. Wu YH, Jin YT, Wu YC, Yu-Fong Chang J, Chiang CP, Sun A. Anemia, hematinic deficiencies, and hyperhomocysteinemia in male and female burning mouth syndrome patients. *J Dent Sci*. abril de 2022;17(2):935-41.
31. Gu Y, Baldwin S, Canning C. Hypovitaminosis D, objective oral dryness, and fungal hyphae as three precipitating factors for a subset of secondary burning mouth syndrome. *Heliyon*. septiembre de 2023;9(9):e19954.
32. Shahbaz M, Kazmi F, Majeed HA, Manzar S, Qureshi FA, Rashid S. Oral Manifestations: A Reliable Indicator for Undiagnosed Diabetes Mellitus Patients. *Eur J Dent*. julio de 2023;17(03):784-9.
33. Gobel H. ICHD-3. [citado 9 de marzo de 2024]. 13.11 Burning mouth syndrome (BMS). Disponible en: <https://ichd-3.org/13-painful-cranial-neuropathies-and-other-facial-pains/13-11-persistent-idiopathic-facial-pain-pifp/>
34. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. marzo de 2017;37(3):265-77.
35. Zborowski J, Konopka T. Comparison of Clonazepam and Tongue Protector in the Treatment of Burning Mouth Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 24 de julio de 2022;19(15):8999.

36. Miziara ID, Filho BCA, Oliveira R, Rodrigues Dos Santos RM. Group psychotherapy: An additional approach to burning mouth syndrome. *J Psychosom Res.* noviembre de 2009;67(5):443-8.
37. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAG, Ballyram R, Lemmer J. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. *Pain Res Manag.* 2017;2017:1-6.
38. Castillo-Felipe C, Tvarijonaviciute A, López-Arjona M, Pardo-Marin L, Pons-Fuster E, López-Jornet P. Response to Treatment with Melatonin and Clonazepam versus Placebo in Patients with Burning Mouth Syndrome. *J Clin Med.* 29 de abril de 2022;11(9):2516.
39. Kuten-Shorrer M, Treister N, Stock S, Kelley J, Ji Y, Woo SB, et al. Topical Clonazepam Solution for the Management of Burning Mouth Syndrome: A Retrospective Study. *J Oral Facial Pain Headache.* julio de 2017;31(3):257-63.
40. Silvestre Fj, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafe C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2012;e1-4.
41. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molino-Pagan D. Prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation of Aloe vera *Barbadensis*, applied in combination with a tongue protector to treat burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* abril de 2013;42(4):295-301.
42. Nair GR. Clinical Effectiveness of Aloe Vera in the Management of Oral Mucosal Diseases- A Systematic Review. *J Clin Diagn Res [Internet].* 2016 [citado 12 de junio de 2024]; Disponible en: http://jcd.r.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=8&page=ZE01&issn=0973-709x&id=8222
43. Valenzuela S, Pons-Fuster A, López-Jornet P. Effect of a 2% topical chamomile application for treating burning mouth syndrome: a controlled clinical trial. *J Oral Pathol Med.* agosto de 2016;45(7):528-33.
44. Antoun Reyad A, Mishriky R, Girgis E. Pharmacological and non-pharmacological management of burning mouth syndrome: A systematic review. *Dent Med Probl.* 30 de septiembre de 2020;57(3):295-304.
45. Varoni E, Lo Faro A, 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.* abril de 2018;32(2):178-88.
46. Miziara I, Chagury A, Vargas C, Freitas L, Mahmoud A. Therapeutic Options in Idiopathic Burning Mouth Syndrome: Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 9 de julio de 2014;19(01):086-9.
47. Alqahtani SS. The efficiency of alpha-lipoic acid in the treatment of burning mouth syndrome: a systematic review. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2021;25:6585-91.
48. Banik S, Ghosh A, Sato H, Onoue S. The efficacy of alpha-lipoic acid in the management of burning mouth syndrome: An updated systematic review of randomized controlled clinical trials. *Health Sci Rep.* abril de 2023;6(4):e1186.
49. Tanaka A, Nakano H, Yoneto K, Yoneto C, Furubayashi T, Suzuki K, et al. Topical Xerostomia Treatment with Hyaluronate Sheets Containing Pilocarpine. *Biol Pharm Bull.* 1 de abril de 2022;45(4):403-8.
50. Jankovskis V, Selga G. Vitamin B and Zinc Supplements and Capsaicin Oral Rinse Treatment Options for Burning Mouth Syndrome. *Medicina (Mex).* 17 de abril de 2021;57(4):391.
51. Scardina GA, Ruggieri A, Provenzano F, Messina P. Burning mouth syndrome:

- is acupuncture a therapeutic possibility? *Br Dent J.* julio de 2010;209(1):E2-E2.
52. Sardella A, Lodi G, Tarozzi M, Varoni E, Franchini R, Carrassi A. Acupuncture and Burning Mouth Syndrome: A Pilot Study. *Pain Pract.* noviembre de 2013;13(8):627-32.
 53. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Burning mouth syndrome, oral parafunctions, and psychological profile in a longitudinal case study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* marzo de 2009;23(3):363-5.
 54. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P. A prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* abril de 2011;17(3):277-82.
 55. Camolesi GCV, Marichalar-Mendía X, Padín-Iruegas ME, Spanemberg JC, López-López J, Blanco-Carrión A, et al. Efficacy of photobiomodulation in reducing pain and improving the quality of life in patients with idiopathic burning mouth syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 5 de febrero de 2022;37(4):2123-33.
 56. Arbabi-Kalati F, Bakhshani N, Rasti M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent.* 2015;e524-7.
 57. Matos Al, Silva Pu, Paranhos Lr, Santana It, Matos Fr. Efficacy of the laser at low intensity on primary burning oral syndrome: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2021;e216-25.
 58. Romeo U, Vecchio AD, Capocci M, Maggiore C, Ripari M. The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. *Ann Stomatol (Roma).* 2010;1(1):14-8.
 59. Zhang W, Hu L, Zhao W, Yan Z. Effectiveness of photobiomodulation in the treatment of primary burning mouth syndrome—a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* marzo de 2021;36(2):239-48.
 60. Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J Biomed Sci.* 2009;16(1):4.
 61. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E, et al. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Lasers Med Sci.* mayo de 2016;31(4):811-6.
 62. Spanemberg J, Segura-Egea J, Rodriguez-de Rivera-Campillo E, Jane-Salas E, Salum F, Lopez-Lopez J. Low-level laser therapy in patients with Burning Mouth Syndrome: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent.* 2019;e162-9.
 63. Hamblin MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem Photobiol.* marzo de 2018;94(2):199-212.
 64. Alayat MSM, Elsodany AM, El Fiky AAR. Efficacy of high and low level laser therapy in the treatment of Bell's palsy: A randomized double blind placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci.* enero de 2014;29(1):335-42.
 65. De Pedro M, López-Pintor R, De La Hoz-Aizpurua J, Casañas E, Hernández G. Efficacy of Low-Level Laser Therapy for the Therapeutic Management of Neuropathic Orofacial Pain: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache.* enero de 2020;34(1):13-30.
 66. Tan HL, Smith JG, Hoffmann J, Renton T. A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome. *Cephalalgia.* febrero de 2022;42(2):128-61.
 67. Rebollo P, Cuervo J, Villa G, Barreda MJ, Tranche S, Sánchez-Baragaño MA, et al. Desarrollo y validación de un cuestionario genérico para la evaluación de la

satisfacción de los pacientes crónicos: Cuestionario SAT-Q. *Aten Primaria*. diciembre de 2010;42(12):612-9.

68. Podzimek S, Vondrackova L, Duskova J, Janatova T, Broukal Z. Salivary Markers for Periodontal and General Diseases. *Dis Markers*. 2016;2016:1-8.
69. Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary Diagnostics: A Brief Review. *ISRN Dent*. 29 de enero de 2014;2014:1-8.
70. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: A new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta*. agosto de 2007;383(1-2):30-40.
71. Simcic D, Pezelj-Ribaric S, Gržic R, Horvat J, Brumini G, Muhvic-Urek M. Detection of Salivary Interleukin 2 and Interleukin 6 in Patients With Burning Mouth Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2006;2006:1-4.
72. Chen Q, Xia J, Lin M, Zhou H, Li B. Serum Interleukin-6 in Patients with Burning Mouth Syndrome and Relationship with Depression and Perceived Pain. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:1-4.
73. 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. *Mol Pain*. enero de 2017;13:174480691668679.
74. De Lima-Souza RA, Pérez-de-Oliveira ME, Normando AGC, Louredo BVR, Mariano FV, Farag AM, et al. Clinical and epidemiological profile of burning mouth syndrome patients following the International Headache Society classification: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. febrero de 2024;137(2):119-35.
75. Santos-Silva AR, Villa A. The multidimensional impact of burning mouth syndrome on patients and their families. *Oral Dis*. noviembre de 2024;30(8):4819-20.
76. Zhang Q, Tan Z, Ma Q, Guo J, Yang Y. Analysis of pain prognosis, medication efficacy, treatment willingness and influencing factors in patients with burning mouth syndrome: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*. 24 de febrero de 2025;25(1):300.
77. Shin HI, Bang JI, Kim GJ, Kim MR, Sun DI, Kim SY. Therapeutic effects of clonazepam in patients with burning mouth syndrome and various symptoms or psychological conditions. *Sci Rep*. 4 de mayo de 2023;13(1):7257.
78. Okuhara MR, Trevisani VFM, Macedo CR. Effects of Photobiomodulation on Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Rehabil*. abril de 2025;52(4):540-53.
79. Changes in salivary biomarkers of burning mouth syndrome patients after clonazepam treatment. *J Oral Facial Pain Headache [Internet]*. 2024 [citado 16 de julio de 2025]; Disponible en: <https://www.jofph.com/articles/10.22514/jofph.2024.019>
80. He M, Huoshen W, Li X, Sun C. Salivary and serum biomarkers to evaluate psychological disorders in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. marzo de 2024;53(3):182-92.
81. Ju HM, Ahn YW, Ok SM, Jeong SH, Na HS, Chung J. Distinctive salivary oral microbiome in patients with burning mouth syndrome depending on pain intensity compared to healthy subjects. *J Dent Sci*. enero de 2025;20(1):462-9.
82. Adamo D, Pecoraro G, Fortuna G, Amato M, Marenzi G, Aria M, et al. Assessment of oral health-related quality of life, measured by OHIP-14 and GOHAI, and psychological profiling in burning mouth syndrome: A case-control clinical study. *J Oral Rehabil*. enero de 2020;47(1):42-52.
83. Canfora F, Calabria E, Pecoraro G, D'Aniello L, Aria M, Marenzi G, et al. The use of self-report questionnaires in an analysis of the multidimensional aspects of pain

- and a correlation with the psychological profile and quality of life in patients with burning mouth syndrome: A case-control study. *J Oral Rehabil.* septiembre de 2022;49(9):890-914.
84. Thomson WM, Van Der Putten GJ, De Baat C, Ikebe K, Matsuda K ichi, Enoki K, et al. Shortening the Xerostomia Inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* septiembre de 2011;112(3):322-7.
 85. Montero-Martín J, Bravo-Pérez M, Albaladejo-Martínez A, Hernández-Martín LA, Rosel-Gallardo EM. Validation the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;
 86. MNA-spanish.pdf [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.mna-elderly.com/sites/default/files/2021-10/MNA-spanish.pdf>
 87. Lopez-Jornet P, Castillo Felipe C, Pardo-Marin 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.* 28 de marzo de 2020;9(4):929.
 88. Juncal-Ruiz M, Riesco-Dávila L, De La Foz VOG, Ramírez-Bonilla M, Martínez-García O, Irure-Ventura J, et al. The effect of excess weight on circulating inflammatory cytokines in drug-naïve first-episode psychosis individuals. *J Neuroinflammation.* diciembre de 2018;15(1):63.
 89. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res [Internet].* noviembre de 2011 [citado 26 de agosto de 2024];63(S11). Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20561>
 90. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* marzo de 2003;107(3):216-21.
 91. Harris KM, Gaffey AE, Schwartz JE, Krantz DS, Burg MM. The Perceived Stress Scale as a Measure of Stress: Decomposing Score Variance in Longitudinal Behavioral Medicine Studies. *Ann Behav Med.* 13 de septiembre de 2023;57(10):846-54.
 92. Remor E. Psychometric Properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol.* mayo de 2006;9(1):86-93.
 93. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1 de noviembre de 1991;14(6):540-5.
 94. Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Pam Z, Pam N, Hamblin MR. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. 2014;
 95. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 2019;0-0.
 96. Sikora M. The Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome – A Pilot Study. *Acta Clin Croat [Internet].* 2018 [citado 5 de diciembre de 2023];57(2). Disponible en: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=304935
 97. Sugaya NN, Silva EFPD, Kato IT, Prates R, Gallo CDB, Pellegrini VD. Low Intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Braz Oral Res [Internet].* 2016 [citado 5 de septiembre de 2023];30(1). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242016000100297&lng=en&tlng=en
 98. Campello CP, Pellizzer EP, Vasconcelos BCDE, Moraes SLD, Lemos CAA,

- Muniz MTC. Evaluation of IL-6 levels and +3954 polymorphism of IL-1 β in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* noviembre de 2020;49(10):961-8.
99. Kishore J, Shaikh F, Mirza S, Raffat MA, Ikram S, Akram Z. Cytokine levels and their role in the etiopathogenesis of Burning Mouth Syndrome: A systematic review. *Cephalalgia.* octubre de 2019;39(12):1586-94.
 100. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G, Urek MM, Antonić R, Kuiš D, et al. Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers Med Sci.* enero de 2013;28(1):297-301.
 101. Lu C, Yang C, Li X, Du G, Zhou X, Luo W, et al. Effects of low-level laser therapy on burning pain and quality of life in patients with burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 9 de octubre de 2023;23(1):734.
 102. de Oliveira C, Sakata S, Issy A, Gerola L. Cytokines and Pain. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61(2).
 103. Scardina GA, Casella S, Bilello G, Messina P. Photobiomodulation Therapy in the Management of Burning Mouth Syndrome: Morphological Variations in the Capillary Bed. *Dent J.* 1 de septiembre de 2020;8(3):99.
 104. 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.
 105. Komiyama O, Nishimura H, Makiyama Y, Iida T, Obara R, Shinoda M, et al. Group cognitive-behavioral intervention for patients with burning mouth syndrome. *J Oral Sci.* 2013;55(1):17-22.
 106. Okayasu I, Tachi M, Ayuse T, Wake H, Komiyama O, De Laat A. Age differences in pain sensitivity and effect of topical lidocaine on the tongue in healthy female subjects. *J Oral Sci.* 2024;66(1):26-9.
 107. Mathur VA, Payano Sosa JS, Keaser ML, Meiller TF, Seminowicz DA. The social context of burning mouth syndrome: an exploratory pilot study of stigma, discrimination, and pain. *Pain Med.* 2 de noviembre de 2023;24(11):1213-8.
 108. Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, Morlino M, De Notaris EB, Ravel MG, et al. Anxiety, Depression, and Pain in Burning Mouth Syndrome: First Chicken or Egg? *Headache J Head Face Pain.* junio de 2012;52(6):1019-25.
 109. Chimenos-Küstner E, De Luca-Monasterios F, Schemel-Suárez M, Rodríguez De Rivera-Campillo ME, Pérez-Pérez AM, López-López J. Síndrome de boca ardiente y factores asociados: estudio retrospectivo de casos y controles. *Med Clínica.* febrero de 2017;148(4):153-7.
 110. Van Der Miesen MM, Joosten EA, Kaas AL, Linden DEJ, Peters JC, Vossen CJ. Habituation to pain: self-report, electroencephalography, and functional magnetic resonance imaging in healthy individuals. A scoping review and future recommendations. *Pain [Internet].* 17 de octubre de 2023 [citado 27 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000003052>
 111. Adamo D, Sardella A, Varoni E, Lajolo C, Biasotto M, Ottaviani G, et al. The association between burning mouth syndrome and sleep disturbance: A case-control multicentre study. *Oral Dis.* mayo de 2018;24(4):638-49.
 112. Ozasa K, Noma N, Kobayashi M, Takizawa K, Young A, Eliav E, et al. Association Between Anxiety and Descending Pain Modulation of Thermal Stimuli in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Cross-Sectional Study. *J Oral Facial Pain Headache.* enero de 2022;36(1):67-77.

113. Kim MJ, Kim J, Kho HS. Comparison between burning mouth syndrome patients with and without psychological problems. *Int J Oral Maxillofac Surg.* julio de 2018;47(7):879-87.
114. Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Puukka P, Estlander A. Symptom severity in burning mouth syndrome associates with psychological factors. *J Oral Rehabil.* junio de 2020;47(6):713-9.
115. Khemiss M. Place of placebo therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Dent Med Probl.* 22 de diciembre de 2022;59(4):603-16.
116. Calabria E, Canfora F, Leuci S, Coppola N, Pecoraro G, Giudice A, et al. Gender differences in pain perception among burning mouth syndrome patients: a cross-sectional study of 242 men and 242 women. *Sci Rep.* 9 de febrero de 2024;14(1):3340.
117. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation Dose Parameters in Dentistry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dent J.* 6 de octubre de 2020;8(4):114.
118. Finfter O, Kizel L, Czerninski R, Heiliczzer S, Sharav Y, Cohen R, et al. Photobiomodulation alleviates Burning Mouth Syndrome pain: Immediate and weekly outcomes explored. *Oral Dis.* 23 de febrero de 2024;odi.14900.
119. Li X, Li Q, Li J, Wang X, Zou H, Wang S, et al. The improvement of pain symptoms in patients with burning mouth syndrome through combined laser and medication therapy. *Technol Health Care.* 31 de mayo de 2024;32:501-9.
120. Serra MPM, Llorca CS, Donat FJS. Pharmacological treatment of burning mouth syndrome: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*
121. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int.* 10 de noviembre de 2021;13(4):594-607.
122. Kim MJ, Choi JH, Kho HS. Long-term prognosis of burning mouth syndrome following treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1 de diciembre de 2022;51(12):1538-44.
123. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: Cronbach's alpha. *BMJ.* 22 de febrero de 1997;314(7080):572-572.
124. Martínez-Pérez JE, Abellán-Perpiñán JM, Sánchez-Martínez FI, Ruiz-López JJ. A Spanish value set for the SF-6D based on the SF-12 v1. *Eur J Health Econ.* noviembre de 2024;25(8):1333-43.

9 ARTÍCULOS Y COMUNICACIONES RELACIONADOS CON LA TESIS.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS:

TÍTULO	AUTORES	JORNADAS/CONGRESOS	LUGAR	FECHA
“Láser de baja intensidad en pacientes con síndrome de boca ardiente: estudio multidisciplinar.”	Garcia Martinez A, Lopez-Jornet P, Tvarijonaviciute A.	VI Jornadas Doctorales de la Universidad de Murcia	Murcia	2021
"Evolución de la Intensidad de sintomatología en pacientes con Síndrome de Boca Ardiente en tratamiento con Láser de Diodo a Baja Potencia."	Garcia Martinez A, Lopez-Jornet P, Tvarijonaviciute A.	XVII Congreso de la Sociedad Española de Medicina (SEMO)	Santiago de Compostela	2023

ARTÍCULOS:

REFERENCIA 1	Garcia Martinez A, Lopez-Jornet P, Pardo Marin L, Pons-Fuster E, Tvarijonaviciute A. Burning Mouth Syndrome Treated with Low-Level Laser and Clonazepam: A Randomized, Single-Blind Clinical Trial. Biomedicines. 2024 May 9;12(5):1048. doi: 10.3390/biomedicines12051048. PMID: 38791010; PMCID: PMC11118462.
REFERENCIA 2	Garcia-Martinez A, Tvarijonaviciute A, López-Jornet P. Psychometric Assessment of Clinical Factors in Burning Mouth Syndrome Progression. Int Dent J. 2025 May 30;75(4):100838. doi: 10.1016/j.identj.2025.100838. Epub ahead of print. PMID: 40449129; PMCID: PMC12166677.
REFERENCIA 3	PENDIENTE

Article

Burning Mouth Syndrome Treated with Low-Level Laser and Clonazepam: A Randomized, Single-Blind Clinical Trial

Ana Garcia Martinez ^{1,*}, Pia Lopez-Jornet ^{1,*}, Luis Pardo Marin ², Eduardo Pons-Fuster ³ and Asta Tvarijonaviciute ²

¹ Department of Dermatology, Stomatology, Radiology and Physical Medicine, Faculty of Medicine, University of Murcia, Hospital Morales Meseguer Clinica Odontologica Marques Velez S/N, 30008 Murcia, Spain; ana.garcia27@um.es

² Interdisciplinary Laboratory of Clinical Analysis, Interlab-UMU, Regional Campus of International Excellence 'Campus Mare Nostrum', University of Murcia, Espinardo, 30100 Murcia, Spain; lpm1@um.es (L.P.M.); asta@um.es (A.T.)

³ Department Anatomy, Faculty of Medicine, University of Murcia, El Palmar, 30120 Murcia, Spain; eduardo.p.f@um.es

* Correspondence: majornet@um.es

Abstract: Objective: Burning mouth syndrome (BMS) is a chronic pain disorder characterized by intraoral burning or dysaesthetic sensation, with the absence of any identifiable lesions. Numerous treatments for BMS have been investigated, though without conclusive results. An analysis was conducted of the efficacy of treatment with a low-level diode laser and clonazepam in patients with BMS, and a study was carried out on the levels of different salivary biomarkers before and after treatment. Material and methods: A randomized, single-blind clinical trial was carried out involving 89 patients divided into the following groups: group 1 (laser, The Helbo[®] Theralite Laser 3D Pocket Probe + clonazepam) (n = 20), group 2 (sham laser placebo) (n = 19), group 3 (laser) (n = 21) and group 4 (clonazepam) (n = 18). Symptom intensity was scored based on a visual analogue scale (VAS). Sialometry was performed before and after treatment, and the Xerostomia Inventory, Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) and Mini-Nutritional Assessment (MNA) questionnaires were administered. The following markers were measured in saliva samples: interleukins (IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL1 β , IL10, IL12, IL13, IL17, IL21 and IL23), proteins (MIP-3 α , MIP-1 α and MIP-1 β), GM-CSF, interferon gamma (IFN γ), interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant (ITAC), fractalkine and tumor necrosis factor α (TNF α). Results: A significant decrease in the VAS scores was observed after treatment in group 1 (laser + clonazepam) ($p = 0.029$) and group 3 (laser) ($p = 0.005$). In turn, group 3 (laser) showed a decrease in the salivary concentration of fractalkine ($p = 0.025$); interleukins IL12 ($p = 0.048$), IL17 ($p = 0.020$), IL21 ($p = 0.008$), IL7 ($p = 0.001$) and IL8 ($p = 0.007$); proteins MIP1 α ($p = 0.048$) and MIP1 β ($p = 0.047$); and TNF α ($p = 0.047$) versus baseline. Following treatment, group 1 (laser + clonazepam) showed significant differences in IL21 ($p = 0.045$) and IL7 ($p = 0.009$) versus baseline, while group 4 (clonazepam) showed significant differences in IL13 ($p = 0.036$), IL2 ($p = 0.020$) and IL4 ($p = 0.001$). No significant differences were recorded in group 2 (sham laser placebo). Conclusions: The low-level diode laser is a good treatment option in BMS, resulting in a decrease in patient symptoms and in salivary biomarkers. However, standardization of the intervention protocols and laser intensity parameters is needed in order to draw more firm conclusions.

Keywords: burning mouth syndrome; saliva; interleukins; low-level light therapy; clonazepam



Citation: Garcia Martinez, A.; Lopez-Jornet, P.; Pardo Marin, L.; Pons-Fuster, E.; Tvarijonaviciute, A. Burning Mouth Syndrome Treated with Low-Level Laser and Clonazepam: A Randomized, Single-Blind Clinical Trial. *Biomedicines* **2024**, *12*, 1048. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051048>

Academic Editor: Naoki Katase

Received: 16 April 2024

Revised: 30 April 2024

Accepted: 7 May 2024

Published: 9 May 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Burning mouth syndrome (BMS) is a chronic disorder defined by the International Headache Society (IHS) as an intraoral burning or dysaesthetic sensation without visible lesions capable of accounting for the patient discomfort. The symptoms manifest during

at least two hours a day and persist over time for over three months with no apparent lesions [1]. The burning sensation is usually found in the anterior two-thirds or tip of the tongue [2]. The chronic pain, together with the lack of efficacy of the prescribed treatments, has an impact upon the mood state of the patient, giving rise to or worsening psychiatric disorders such as anxiety or depression and adversely affecting quality of life [3].

The prevalence of BMS in the general population varies between 0.1 and 3.9%, depending on the diagnostic criteria used. The syndrome is more common in women than in men, generally manifesting in menopause or post-menopause, between 50 and 70 years of age [4].

The exclusion of other local or systemic conditions that could account for intraoral burning is a very important component of the diagnosis of BMS, which remains a diagnosis of exclusion and often a diagnostic challenge [2].

The underlying etiopathogenesis is not clear, though a multifactorial etiology has been suggested, involving interactions between local, systemic and psychological factors [5]. On one hand, neurophysiological studies suggest that BMS is neuropathogenic, involving dysfunction of the peripheral and central nervous pathways [6,7]. Another etiological hypothesis refers to hormonal status, since BMS is more frequent in menopausal or post-menopausal women [8]. In turn, mention must be made of the psychological factors that modulate patient perception of the burning, itching and pain symptoms. In this regard, studies have evidenced an association between anxiety and depression in patients with BMS, since psychological alterations have been seen to exacerbate the symptoms in the context of chronic pain [9].

The management of BMS remains a challenge for clinicians. A range of therapies have been evaluated, with controversial results, and no clear conclusions have been drawn as to what constitutes effective treatment. What does seem clear is that a multifactorial therapeutic approach is needed, with the aim of adequately addressing all the factors involved. A number of pharmacological and non-pharmacological strategies have been found to improve patient pain and quality of life. In this context, drugs such as anxiolytics or antidepressants have been shown to be effective in managing the symptoms of BMS, with clonazepam being the most widely used drug [10].

In relation to the non-pharmacological strategies, minimally invasive treatments have been investigated in recent years, including low-level diode laser (light) therapy (LLLT). This technique is well accepted by both patients and clinicians, as it is a painless procedure, and many studies have reported improvements in patient quality of life following its use as an alternative for producing BMS symptom relief. The fundamental principle underlying LLLT is the acceleration of tissue regeneration and wound healing, with a decrease in inflammation and pain [11–14]. The use of LLLT reduces the concentration of different biomarkers, such as nuclear factor kappa B (NF- κ B), tumor necrosis factor alpha (TNF α), cyclooxygenase-2 (COX-2) and interleukin IL1 β [15].

Saliva is a body fluid that reflects the physiological condition of the body. The sampling of saliva is easily achieved, noninvasive and proves relatively inexpensive; it therefore constitutes a good indicator for obtaining further data on BMS [5]. Many salivary markers can be used to assess physiological responses. The most widely analyzed are cytokines, which are proteins and glycoproteins produced by different types of cells and that fundamentally act as regulators of immune responses. Other markers are growth factors corresponding to different types of cells, particularly hematopoietic cells. Studies of saliva in patients with BMS have reported increases in different biomarkers, such as interleukins (IL2, IL6, IL1 β) and TNF α [16,17]. Cytokines are associated with nociceptive signaling and are usually increased in nociceptive pain disorders including BMS [18,19]. The meta-analysis by Porporatti et al. suggests more stress factors in questionnaire-based studies, and higher levels of cortisol, α -amylase, IgA and IL8 biomarkers were found in patients with BMS than in the control group [20].

Considering the above, the working hypothesis of the present study was that the use of LLLT and clonazepam is able to reduce both the pain symptoms and burning sensation

in patients with BMS and the concentration of different salivary biomarkers. Specifically, an analysis was conducted on the efficacy of treatment with LLLT and clonazepam in patients with BMS, along with an evaluation of the biomarkers present in the saliva of these individuals.

2. Material and Methods

2.1. Study Design and Patient Selection

A randomized, single-blind clinical trial was carried out in 89 patients (Figure 1), of which 78 completed the treatment in Hospital Clínico Universitario Morales Meseguer (Murcia, Spain). The study was carried out following the Consort Statement (<http://www.consort-statement.org/>). All the participants were informed about the study and gave consent to participation following approval of the trial by the local Ethics and Biosafety Committee (ID: 407/2021). The clinical registry of this study was also obtained (NCT06217731).

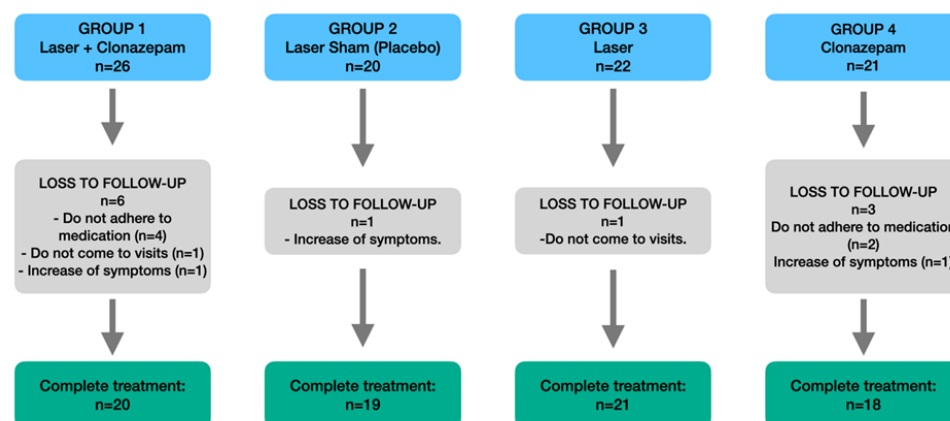


Figure 1. Study flow chart.

The following inclusion criteria were established: patients over 18 years of age diagnosed with BMS according to the definition of the IHS [1], with continuous burning and itching symptoms in the absence of any justifying cause for a minimum of 6 months, with bilateral presentation in the oral cavity and no clinical alterations of the oral mucosa. Patients who did not suffer from anemia or deficiencies of vitamin B12 or folic acid were included in the study. Patients without periodontal disease and patients who had not received any treatment for BMS symptoms in the previous 3 months were also included. Pregnant or nursing patients were excluded, as were oncological patients, individuals requiring changes in their systemic medications and patients with oral disorders other than BMS, such as Sjögren's syndrome, candidiasis, lichen planus or ongoing infections.

The patients were divided into groups as follows: group 1 (n = 20) (patients subjected to low-level diode laser treatment [Helbo® Theralite Laser 3D Pocket Probe] once a week for one month and with clonazepam 0.25 mg once every 24 h for one month); group 2 (n = 19) (patients treated with the same laser once a week for one month but without activating the laser tip, as a placebo); group 3 (n = 21) (patients treated only with the laser once a week for one month); and group 4 (n = 18) (patients treated only with clonazepam 0.25 mg once every 24 h for one month). The patients were unaware of the different groups on which the study was based.

2.2. Data Collection

The participants were evaluated by a single qualified professional (AGM) who compiled a case history of each patient, with sociodemographic and clinical data (diseases, medications, body mass index [BMI]) and information on habits (alcohol, smoking). An extraoral and intraoral examination was carried out to assess the points where the patients experienced burning and itching sensation. The intensity of these symptoms was scored using a visual analogue scale (VAS) from 0 (absence of the symptom) to 10 (maximum

symptom intensity possible), in order to assess increases or decreases in the intensity of the symptoms. All patients underwent sialometry to assess salivation. The saliva samples were collected for 5 min under resting conditions, and salivation was classified as normal (≥ 0.4 mL) or pathological (≤ 0.4 mL). The patients in turn completed the Xerostomia Inventory, in which 11 questions explore dry mouth sensation, with higher scores corresponding to greater dry mouth sensation (0–55 points) [21]. Perceived oral health was assessed using the Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14), based on a series of questions that yielded a net total score of 0–56 points, where higher scores corresponded to poorer perceived oral health [22]. Lastly, nutritional habits and BMI were explored with the Mini-Nutritional Assessment (MNA), where a score of 24–30 points indicated normal nutritional status, 17–23.5 points risk of malnutrition and <17 points corresponded to malnutrition [23]. These tests were performed in each group before treatment and after four weeks of treatment to compare variations in the intensity of symptoms, salivation, perceived oral health and nutritional habits.

2.3. Treatments Applied

The present randomized, controlled clinical trial involved four treatment groups. Patient assignment to each group was performed on a blind basis using a random sequence-generating program (<https://www.randomizer.org>). The sealed and numbered envelopes containing the group assignments were prepared by a team member not involved in patient inscription or treatment. The envelopes were opened sequentially only after each patient was registered in the study.

- Low-level light therapy (LLLT):

The Helbo[®] Theralite Laser 3D Pocket Probe (Bredent Medical GmbH & Co. KG, Senden, Germany) was applied once a week for one month. Following the instructions of the manufacturer, we treated each zone of the oral cavity that presented symptoms using the Helbo[®] 2D Spot Probe (Bredent Medical GmbH & Co. KG, Senden, Germany), allowing it to act for 30 s per light spot (active surface area 19 mm²; energy density = $30 \text{ s} \times 200 \text{ mW/cm}^2 = 6 \text{ J/cm}^2$). The location that was most frequently reported in the patient was the tongue.

- Sham laser (placebo):

The Helbo[®] Theralite Laser 3D Pocket Probe was applied but without activating the Helbo[®] 2D Spot Probe, as the sham treatment of each zone of the oral cavity that presented symptoms, for 30 s per light spot.

- Clonazepam:

Rivotril (clonazepam) 0.25 mg was prescribed as follows: the patients were instructed to disintegrate the tablet in the mouth at bedtime, after oral hygiene, moving the fragments over the zones that presented symptoms. Despite this rinse, some small tablet fragments were not completely dissolved and therefore remained in the saliva. This residue was subsequently expelled by the participants.

2.4. Saliva Collection

The saliva samples were collected using a standardized technique. The patients remained under resting conditions for one hour before sampling. The unstimulated saliva was collected using the drainage method for 5 min; ensuring that all saliva produced was systematically collected for analysis. The samples were obtained in approximately the same time window (9:00–12:00 a.m.) and were centrifuged (3000 rpm for 10 min at 4 °C) immediately after collection. The supernatant was transferred to polyethylene tubes and stored at -80 °C until analysis [24].

2.5. Biochemical Testing of the Saliva Samples

Salivary inflammatory markers were measured by analyzing cytokine levels with the Milliplex® Map Human High Sensitivity T Cell Panel Premixed 21 system following the manufacturer's instructions [25].

2.6. Statistical Analysis

Basic descriptive statistics were recorded in the form of frequencies and the mean (m), median (Me), standard deviation (sd) and range (R). The normality of the data was assessed with the Shapiro–Wilk test.

The use of nonparametric tests was decided after assessing homoscedasticity of variance and homogeneity of the sample distribution. The chi-square test was applied to explore differences in the sociodemographic variables and to compare other variables of clinical interest such as alcohol consumption and smoking. No attempt was made to transform the data using the logarithm before deciding to use a nonparametric test. The distribution abnormality did not seem to respond to a negatively skewed distribution, so it was not considered the best option. The Mann–Whitney U-test in turn was used to explore pre–post differences within groups, while the Kruskal–Wallis test was used to assess pre–post differences between groups. The threshold for statistical significance was considered as $p < 0.05$.

Previous studies in patients with BMS have been able to detect statistically significant differences with ≤ 20 patients per group. Considering these data, we assumed that our study had sufficient statistical power to meet its objectives (groups 1, 2, 3 and 4 with $n = 20$, $n = 19$, $n = 22$ and $n = 18$, respectively) [11,26–28]. Sample size calculation was carried out using G*Power (version 3.1.9.4; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany). The minimum number of participants for significant comparisons between the four groups was 76 subjects, assuming an alpha error of 0.05.

3. Results

In Figure 1, the flowchart of the study is shown. The descriptive analysis (Table 1) showed the study groups to be homogeneous, with no significant differences in terms of age or gender distribution, alcohol consumption, smoking or BMI. However, the differences among the groups in terms of the duration (evolution) of BMS were statistically significant ($p = 0.022$). Specifically, a duration of the syndrome of 1–5 years was seen to predominate, while evolutive periods of over 10 years were practically not observed among the groups.

Table 1. Description of the study sample.

Variable	Group 1 Laser + Clonazepam	Group 2 Sham Laser (Placebo)	Group 3 Laser	Group 4 Clonazepam	<i>p</i>
Gender n (%)					0.569 ^c
Females	18 (90)	19 (100)	20 (95.2)	17 (94.4)	
Males	2 (10)	0 (0)	1 (4.8)	1 (5.6)	
Age m (sd)	61.55 (11.62)	62.11 (10.91)	64.43 (11.67)	63.06 (11.23)	0.842 ^a
Smoking n (%)					0.730 ^c
1–10 cigarettes	2 (10)	3 (15.8)	2 (9.5)	2 (11.1)	
11–20 cigarettes	1 (5)	2 (10.5)	0 (0)	1 (5.6)	
+20 cigarettes	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0	
Ex-smoker	5 (25)	3 (15.8)	7 (33.3)	2 (11.1)	
Non-smoker	11 (55)	11 (57.9)	12 (57.1)	13 (72.2)	

Table 1. Cont.

Variable	Group 1 Laser + Clonazepam	Group 2 Sham Laser (Placebo)	Group 3 Laser	Group 4 Clonazepam	<i>p</i>
Alcohol n (%)					0.785 ^c
Once a week	1 (5)	1 (5.3)	2 (9.5)	0 (0)	
Weekends	2 (10)	2 (10.5)	1 (4.8)	1 (5.6)	
Daily	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
None	16 (80)	16 (84.2)	18 (85.7)	17 (94.4)	
BMI m (sd)	25.74 (3.56)	25.67 (4.35)	26.53 (5.95)	25.78 (4.21)	0.975 ^b
Evolution n (%)					0.022 ^c
1–5 years	11 (55)	16 (84.3)	13 (61.9)	14 (77.8)	
6–10 years	7 (25)	3 (15.9)	6 (28.6)	2 (11.2)	
>10 years	4 (20)		2 (9.6)	2 (11.2)	
Locations n (%)					0.859 ^c
1–3 locations	13 (65)	11 (57.9)	15 (71.4)	11 (61.1)	
4–6 locations	5 (25)	7 (36.9)	5 (23.8)	6 (33.3)	
7–10 locations	2 (10)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (5.6)	

^a, Student's *t*-test; ^b, Mann–Whitney U-test; ^c, Pearson's chi-square test; figures in boldface indicate significant differences. n (%), sample size and percentage. m (sd), mean and standard deviation. BMI, body mass index. *p*, probability value.

The comparison of the pre–post treatment parameters of the different questionnaires (Table 2) showed a significant decrease in the VAS scores after treatment in group 1 (laser and clonazepam) ($p = 0.029$) and group 3 (laser) ($p = 0.005$). The parameters corresponding to the rest of the questionnaires showed no significant differences.

Table 2. Evaluation of differences (pre–post) after four weeks of treatment.

		Group 1 Laser + Clonazepam	Group 2 Sham Laser (Placebo)	Group 3 Laser	Group 4 Clonazepam	<i>p</i>
VAS	Pre m (sd)	7.20 (2.39)	7.52 (1.92)	7.28 (2.70)	7.05 (2.15)	0.922
	Post m (sd)	5.10 (3.37)	6.52 (2.31)	4.80 (2.73)	5.94 (2.43)	0.236
	<i>p</i>	0.029	0.157	0.005	0.156	
Xeros	Pre m (sd)	30.20 (12.72)	25.84 (10.39)	25.14 (14.10)	24.88 (10.71)	0.506
	Post m (sd)	28.35 (13.33)	24.94 (11.63)	23.47 (13.51)	22.61 (10.45)	0.481
	<i>p</i>	0.656	0.804	0.698	0.523	
OHIP-14	Pre m (sd)	19.95 (8.02)	22.00 (9.03)	17.19 (8.02)	23.94 (9.05)	0.102
	Post m (sd)	18.65 (9.47)	22.15 (10.84)	16.38 (8.61)	20.88 (8.59)	0.313
	<i>p</i>	0.642	0.961	0.754	0.307	
MNA	Pre m (sd)	25.07 (3.55)	23.60 (3.89)	24.57 (3.75)	24.63 (3.49)	0.590
	Post m (sd)	25.10 (3.56)	23.65 (3.90)	24.57 (3.75)	24.55 (3.52)	0.633
	<i>p</i>	0.947	0.954	1.00	0.888	

Pre, results before treatment. Post, results after four weeks of treatment. m (sd), mean and standard deviation. *p*, probability value. Kruskal–Wallis for between-group differences and the Mann–Whitney U-test for within-group differences. Figures in boldface indicate significant differences. VAS, visual analogue scale. Xeros, Xerostomia Inventory. OHIP-14, Oral Health Impact Profile-14. MNA, Mini-Nutritional Assessment.

Table 3 presents the results for the salivary biomarkers. Cytokine GM-CSF showed post differences ($p = 0.010$) between groups, with lower mean levels in group 1 (laser and clonazepam), followed by group 2 (sham laser), group 3 (laser) and finally group 4 (clonazepam).

Table 3. Analysis of salivary biomarkers.

		Group 1 Laser + Clonazepam	Group 2 Sham Laser (Placebo)	Group 3 Laser	Group 4 Clonazepam	<i>p</i>
ITAC	Pre Me (R)	31.30 (124.24 ± 3.40)	31.03(310.96 ± 19.03)	35.75(192.96 ± 7.52)	35.24(208.95 ± 8.52)	0.893
	Post Me (R)	29.74 (93.03 ± 3.40)	39.59(13.04 ± 1.08)	18.55(187.79 ± 5.57)	36.29(276.95 ± 10.74)	0.066
	<i>p</i>	0.134	0.281	0.309	0.571	
GM-CSF	Pre Me (R)	1.65(5.27 ± 0.86)	1.97(13.04 ± 1.08)	2.35(13.37 ± 1.20)	2.13(6.80 ± 0.86)	0.456
	Post Me (R)	1.35(4.45 ± 0.65)	1.47(7.10 ± 0.99)	1.54(13.04 ± 0.97)	3.27(6.80 ± 0.99)	0.010
	<i>p</i>	0.265	0.337	0.131	0.091	
Fractalkine	Pre Me (R)	394.89(3537 ± 38.74)	367.79(1379 ± 93.96)	442.14(4895 ± 55.91)	500.13(1827 ± 44.44)	0.901
	Post Me (R)	139.36(1278 ± 38.74)	283.50(1040 ± 86.70)	226.9(974.81 ± 67.45)	222.72(1471 ± 53.27)	0.338
	<i>p</i>	0.060	0.118	0.025	0.331	
IFN γ	Pre Me (R)	7.38(34.11 ± 4.63)	10.54(315.90 ± 3.59)	11.62(105.80 ± 4.63)	9.10(26.45 ± 5.78)	0.264
	Post Me (R)	7.38(32.54 ± 2.44)	6.38(28.84 ± 2.44)	10.65(161.41 ± 2.44)	9.21(19.96 ± 2.44)	0.106
	<i>p</i>	0.951	0.244	0.630	0.774	
IL10	Pre Me (R)	6.24(25.01 ± 3.09)	8.90(126.96 ± 3.94)	8.90(265.17 ± 3.70)	6.74(20.95 ± 3.09)	0.170
	Post Me (R)	4.86(19.06 ± 4.86)	6.74(44.17 ± 2.84)	5.9(36.14 ± 3.09)	8.79(18.39 ± 3.93)	0.093
	<i>p</i>	0.190	0.557	0.057	0.544	
MIP3 α	Pre Me (R)	21.56(93.92 ± 1.25)	32.85(432.47 ± 14.42)	40.35(216.23 ± 8.73)	32.88(61.56 ± 3.55)	0.248
	Post Me (R)	15.39(103.53 ± 1.68)	32.85(65.94 ± 9.34)	11.87(62.91 ± 3.26)	42.86(184.79 ± 2.44)	0.008
	<i>p</i>	0.541	0.277	0.022	0.070	
IL12	Pre Me (R)	0.98(2.97 ± 0.65)	1.08(2.32 ± 0.65)	1.24(3.95 ± 0.65)	1.10(2.72 ± 0.65)	0.335
	Post Me (R)	0.98(1.78 ± 0.52)	0.98(1.95 ± 0.65)	1.13(1.78 ± 0.71)	1.13(2.32 ± 0.94)	0.024
	<i>p</i>	0.117	0.185	0.048	0.709	
IL13	Pre Me (R)	1.05(7.17 ± 0.49)	1.31(119.70 ± 0.61)	1.98(229.25 ± 0.76)	1.33(6.86 ± 0.48)	0.176
	Post Me (R)	0.76(3.10 ± 0.36)	1.11(96.39 ± 0.33)	0.93(29.28 ± 0.33)	3.34(5.29 ± 0.33)	0.001
	<i>p</i>	0.081	0.887	0.338	0.036	
IL17	Pre Me (R)	2.41(13.35 ± 1.49)	2.75(31.06 ± 1.77)	3.07(16.58 ± 1.77)	2.57(7.25 ± 1.77)	0.129
	Post Me (R)	1.91(10 ± 1.49)	2.57(8.02 ± 1.48)	2.57(5.64 ± 1.61)	2.56(5.93 ± 1.61)	0.031
	<i>p</i>	0.249	0.223	0.020	0.592	
IL1 β	Pre Me (R)	42.35(2090 ± 0.42)	119.70(2780 ± 2.41)	192.78(2290 ± 3.95)	103.46(662.62 ± 10.80)	0.387
	Post Me (R)	18.89(1189 ± 0.18)	63.18(1610 ± 2.32)	75.95(557.19 ± 0.62)	136.15(1874 ± 2.61)	0.053
	<i>p</i>	0.360	0.479	0.054	0.178	
IL2	Pre Me (R)	0.22(1.16 ± 0.08)	0.32(0.99 ± 0.07)	3.80(0.98 ± 0.10)	0.34(0.75 ± 0.03)	0.242
	Post Me (R)	0.21(0.47 ± 0.08)	0.28(0.98 ± 0.05)	0.28(0.59 ± 0.08)	0.51(1.03 ± 0.04)	0.001
	<i>p</i>	0.148	0.865	0.097	0.020	
IL21	Pre Me (R)	2.54(9.50 ± 0.38)	2.83(6.99 ± 0.52)	2.98(14.62 ± 0.70)	2.26(6.03 ± 0.70)	0.222
	Post Me (R)	1.37(4.65 ± 0.27)	1.99(5.22 ± 0.38)	1.99(4.35 ± 0.27)	2.46(6.03 ± 0.38)	0.316
	<i>p</i>	0.045	0.222	0.008	0.921	
IL4	Pre Me (R)	5.26(23.20 ± 3.54)	6.60(2955 ± 4.17)	8.15(2045 ± 2.45)	6.44(12.20 ± 3.54)	0.521
	Post Me (R)	5.26(49.2 ± 2.45)	6.60(788.34 ± 3.54)	5.26(234.38 ± 3.54)	14.40(32.60 ± 5.26)	0.001
	<i>p</i>	0.763	0.492	0.381	0.001	
IL23	Pre Me (R)	37.78(301.9 ± 16.06)	44.19(2634 ± 16.06)	52.88(7370 ± 16.06)	37.78(191.59 ± 16.06)	0.303
	Post Me (R)	27.23(336.4 ± 16.06)	37.78(169.52 ± 16.06)	37.78(749.95 ± 19.51)	50.75(200.07 ± 27.23)	0.002
	<i>p</i>	0.337	0.303	0.329	0.195	

Table 3. Cont.

		Group 1 Laser + Clonazepam	Group 2 Sham Laser (Placebo)	Group 3 Laser	Group 4 Clonazepam	<i>p</i>
IL5	Pre Me (R)	1.04(1.76 ± 0.87)	1.04(24.10 ± 0.79)	1.35(31.59 ± 0.87)	1.04(2.17 ± 0.64)	0.115
	Post Me (R)	0.88(1.57 ± 0.72)	1.04(8.90 ± 0.75)	1.18(6.05 ± 0.72)	1.04(1.7 ± 0.96)	0.067
	<i>p</i>	0.063	0.507	0.307	0.807	
IL6	Pre Me (R)	2.44(17.1 ± 0.29)	3.64(218.20 ± 0.79)	2.80(102.24 ± 0.61)	4.10(20.14 ± 0.79)	0.617
	Post Me (R)	1.54(5.49 ± 0.16)	4.32(54.55 ± 0.62)	2.44(35.37 ± 0.42)	4.24(14.87 ± 0.58)	0.007
	<i>p</i>	0.064	0.370	0.156	0.727	
IL7	Pre Me (R)	7.61(34.6 ± 0.62)	7.94(38.57 ± 3.28)	8.84(30.72 ± 1.20)	7.28(19.71 ± 1.46)	0.527
	Post Me (R)	4.43(11.2 ± 0.62)	8.52(21.93 ± 2.82)	4.88(11.22 ± 0.83)	8.52(94.77 ± 1.46)	0.001
	<i>p</i>	0.009	0.379	0.001	0.126	
IL8	Pre Me (R)	1416(7373 ± 0.60)	2025(6364 ± 376.21)	2350(9923 ± 156.25)	1610(5921 ± 471.61)	0.372
	Post Me (R)	676.10(3440 ± 0.51)	1464(5474 ± 370.55)	1203(2861 ± 159.67)	2320(8962 ± 235.81)	0.015
	<i>p</i>	0.104	0.314	0.007	0.320	
MIP1α	Pre Me (R)	8.03(102.42 ± 0.23)	5.21(17.18 ± 0.23)	9.79(114.13 ± 0.68)	5.49(25.41 ± 0.17)	0.106
	Post Me (R)	2.27(26.08 ± 0.20)	3.14(22.46 ± 0.20)	5.67(16.76 ± 0.17)	7.66(29.68 ± 0.27)	0.553
	<i>p</i>	0.310	0.787	0.048	0.828	
MIP1β	Pre Me (R)	2.86(50.35 ± 1.47)	2.82(62.53 ± 1.47)	3.85(57.34 ± 1.11)	2.99(24.63 ± 0.89)	0.893
	Post Me (R)	1.87(26 ± 0.60)	2.99(26.29 ± 2.48)	2.13(23.85 ± 1.07)	2.71(20.27 ± 1.55)	0.082
	<i>p</i>	0.302	0.458	0.047	0.687	
TNFα	Pre Me (R)	10.69(187.98 ± 0.31)	19.34(447.08 ± 2.48)	33.96(254.57 ± 1.79)	18.4(96.05 ± 3.82)	0.104
	Post Me (R)	6.71(392.59 ± 0.24)	22.02(138.80 ± 1.73)	15.24(168.68 ± 1.49)	17.07(116.72 ± 1.01)	0.005
	<i>p</i>	0.976	0.508	0.047	0.785	

Pre, results before treatment. Post, results after four weeks of treatment. Me (R), Median and range. *p*, probability value. Figures in boldface indicate significant differences. Kruskal–Wallis for between-group differences and the Mann–Whitney U-test for within-group differences. ITAC, interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant. GM-CSF, granulocyte multifactorial colony stimulating factor. IFNγ, interferon gamma. IL, interleukin. MIP1α, macrophage inflammatory protein alpha. MIP1β, macrophage inflammatory protein beta. TNFα, tumor necrosis factor alpha.

Group 3 (laser) showed significant salivary reductions in fractalkine ($p = 0.025$); interleukins IL10 ($p = 0.057$), IL12 ($p = 0.048$), IL17 ($p = 0.020$), IL1β ($p = 0.054$), IL21 ($p = 0.008$), IL7 ($p = 0.001$) and IL8 ($p = 0.007$); MIP1α ($p = 0.048$) and MIP1β ($p = 0.047$); and TNFα ($p = 0.047$).

Group 1 (laser and clonazepam 0.25 mg) only showed significant differences in IL21 ($p = 0.045$) and IL7 ($p = 0.009$) after treatment. In turn, group 4 (clonazepam) showed significant differences in interleukins IL13 ($p = 0.036$), IL2 ($p = 0.020$) and IL4 ($p = 0.001$), with a decrease in mean values after treatment. Lastly, group 2 (sham laser) showed no significant differences in any of the salivary markers after treatment.

4. Discussion

At present, the management strategies for burning mouth syndrome (BMS) seek to reduce pain and improve quality of life and reducing patient anxiety or stress. Nevertheless, none of the existing treatment options are truly effective. The present study was therefore carried out to evaluate the efficacy of low-level diode laser (light) therapy (LLLT) as an alternative for the management of BMS along with clonazepam, assessing the levels of different cytokines in saliva samples collected before and after treatment. We found that treatment with LLLT resulted in a decrease in 8 of the 21 biomarkers evaluated in our study (fractalkine, IL12, IL17, IL21, IL7, MIP1α, MIP1β and TNFα). In comparison, treatment with LLLT and clonazepam resulted in a decrease in only two biomarkers (IL21 and IL7), while treatment with clonazepam alone resulted in an increase in the concentration of IL13, IL2 and IL4.

In relation to the underlying mechanisms of action, clonazepam is a benzodiazepine and a γ-aminobutyric acid (GABA) receptor agonist. This receptor is widely distributed in

the central nervous system and in peripheral tissues. The action of clonazepam upon these receptors may have beneficial effects for patients with BMS. Pure, small-fiber peripheral neuropathy may be better controlled with local clonazepam, while the central mechanisms may benefit more from systemic clonazepam [29]. Benzodiazepines have quite a few and significant side effect profiles. One of the debilitating side effects is their addictive potential along with dizziness, drowsiness, prolonged reaction time, impaired muscle coordination, tiredness or fatigue, among others [30]. On the other hand, LLLT is a rapidly growing technology that is being used to treat a range of disorders that require tissue stimulation for regeneration, the reduction in pain and inflammation and the restoration of function. The mucosa responds well to the operating wavelength of LLLT, as the photons are absorbed by the mitochondrial chromophores in the mucosal cells, incrementing electron transport, the release of nitric oxide and adenosine triphosphate, blood flow and the generation of reactive oxygen species. The cells are thus activated, which results in improved tissue repair and healing. The noninvasive nature of this technique and the almost total lack of side effects encourage its use in treatments of this kind. In the case of LLLT, no side effects are described [31].

The present study showed that LLLT using the Helbo® Theralite Laser 3D Pocket Probe at a setting of $6 \text{ J/cm}^2 = 200 \text{ mW/cm}^2$ for 30 s at each point of the oral mucosa presenting symptoms, applied once a week for one month in patients with BMS, resulted in a significant decrease in pain intensity ($p = 0.005$) in group 3 (laser). The VAS scores evidenced better outcomes than in group 1 (laser with clonazepam 0.25 mg), where significant differences were also recorded ($p = 0.029$), though with a less pronounced decrease in symptom intensity. In both group 1 and group 3, the decrease in symptoms after treatment was greater than in group 2 (placebo) and group 4 (clonazepam).

Visual analogue scales are the main tools used by studies designed to measure pain symptoms in patients with BMS. Arbabi-Kalati used low-level laser irradiation at 630 nm/30 mW for 10 s per target zone twice a week for four weeks in patients with BMS. The patients were divided into two groups (including a placebo group), and significant improvements were recorded in the VAS scores corresponding to burning sensation. Likewise, significant differences in the OHIP-14 scores were observed after laser application [13]. Similar results were obtained by Bardellini et al. using the K Laser Cube 3 once a week for 10 weeks at 660–970 nm/6.4 mW in 90 patients randomized to the placebo or active laser treatment. Significant reductions were observed in the VAS scores corresponding to pain and burning sensation, associated with a significant decrease in the OHIP-14 scores, with improved patient quality of life [32]. In contrast, Sikora et al., using a Gallium Aluminum Arsenide laser at $12 \text{ J/cm}^2 = 830 \text{ nm/100 mW}$ for 5 min in the form of 10 sessions over two weeks, documented significant improvement of burning sensation as evidenced by the VAS scores, but no significant differences in patient quality of life were observed according to the OHIP-14 [33]. On the other hand, Suguya et al. and Spanemberg et al. recorded no significant differences in the VAS scores after treatment on comparing the active laser and the sham laser groups, thus evidencing the great placebo effect which LLLT may have [26,34].

The study of cytokine levels in saliva thus may reveal substantial information on the ongoing processes. Studies comparing salivary biomarkers in patients with BMS versus healthy controls have reported significant increases in IL1 β among the individuals with BMS versus the controls [35]. A recent systematic review including 8 quality studies on salivary markers in healthy individuals and in patients with BMS has concluded that the salivary IL6 levels are higher among the patients with BMS, though other studies have reported no significant differences in terms of this parameter. Similar considerations apply to IL2, while in the case of IL10 the selected studies failed to record significant differences [18].

In the present study, upon analyzing the biomarkers in saliva, we recorded a decrease in the levels of IL21 and IL7 after treatment in group 1 (laser with clonazepam). These are proinflammatory cytokines, and a lowering of their concentration after treatment thus

evidences a decrease in inflammation. In group 3 (laser), treatment resulted in a decrease in fractalkine and in interleukins IL12, IL17, IL21, IL7 and IL8; in proteins MIP1 α and MIP1 β ; and in TNF α . In contrast, the concentrations of IL13, IL2 and IL4 increased in group 4 (clonazepam). In this regard, IL13 and IL4 are anti-inflammatory cytokines; both induce the differentiation of B lymphocytes and act jointly with the macrophages, reducing the effects of the proinflammatory cytokines IL1, IL6 and IL8. Consequently, the anti-inflammatory component is favored, though contrarily IL2 is a proinflammatory cytokine, and an increase in the concentration of this molecule thus worsens inflammation. These results are in accordance with previously reported studies in which patients with BMS treated with LLLT (5 sessions a week for one month, in the form of 7-min applications at 1 J/cm² = 30 mW) reported significant reductions in salivary IL6 and TNF α ($p > 0.001$) [36]. Furthermore, Lu et al. conducted a meta-analysis comparing different lasers with operating wavelengths between 600 and 1100 nm. Longer wavelengths of 780–950 nm have greater penetration and were used for deep tissues, while wavelengths of 600–700 nm were used for superficial tissues. Both approaches were seen to be of similar effectiveness in reducing pain and burning sensation. These wavelengths favor improvement of cytokine levels, promoting nerve recovery and leading to treatment success, with a decrease in cytokine expression (IL1 β , IL6, IL8 and TNF α) and the induction of a beneficial biomodulation effect [37]. Overall, these data suggest that cytokines play a very important role in pain, acting through different mechanisms at various sites in the pain transmission pathways [38].

Significant reductions in the largest number of salivary biomarkers appeared to correspond to group 3 (laser), followed by group 1 (laser with clonazepam); however, all the markers where laser therapy combined with clonazepam produced positive results also responded favorably to laser treatment alone. The administration of clonazepam therefore does not seem to be important in relation to any of the analyzed markers, with the exception of IL2, IL13 and IL4, where the post-treatment levels were seen to increase. In group 2 (placebo), no differences were recorded after treatment for any of the salivary biomarkers.

Based on the above data, clonazepam as sole treatment can increase inflammation, and when the drug is used in combination with laser treatment, the biomarker-reducing effect of the latter decreases, since laser therapy as a sole treatment shows superior results in terms of the reduction in biomarkers to the combination of laser therapy with clonazepam. These data could be conditional on patient adherence to treatment, since clonazepam use was solely dependent upon the patient, while laser therapy implied patient agreement with the clinician in the correct application of the therapy in the clinic. Nevertheless, further large-scale studies should be performed to confirm these observations.

In general, the treatment of BMS is focused in the same way as that of other neuropathic pain conditions. Clonazepam is used to reduce the symptoms of burning mouth syndrome. In a study of 60 patients with BMS divided into two groups (clonazepam 0.5 mg dissolved under the tongue versus a group using a tongue protector [placebo]), significant differences were observed after treatment, with the clonazepam group showing improvement after one month as assessed by the VAS scores [29].

In the systematic review carried out by Tan et al., studies using topical clonazepam reported a decrease in burning sensation, though other studies failed to record significant differences versus the control group [4].

One of the effects of LLLT is the improvement of peripheral circulation and blood oxygenation and the elimination of toxic products. Scardina et al. applied LLLT at a setting of 800 nm/60 mW for 8 sessions twice a week for four consecutive weeks. Forty patients with BMS were randomly assigned to LLLT or the placebo. The capillaries were evaluated using capillaroscopy, with the observation of significant differences after treatment; a reduction in capillary size was associated with improvement of the symptoms, while the placebo group showed no differences between baseline and post-treatment [39].

The meta-analysis carried out by Camolesi et al. involving studies in patients with BMS subjected to LLLT showed improvements in both pain (VAS score) and in patient quality of life (OHIP-14 score) [12].

However, it should be mentioned that the studies found in the literature show important heterogeneity in terms of the protocols used, with differences in the LLLT operating parameters and in the duration and form of application of the treatments. This makes it particularly difficult to establish comparisons between the different studies.

The main limitation of this study is the complex and multifactorial etiopathogenesis of BMS, which requires the conduction of more in-depth research. The therapeutic outcomes of LLLT appear to be slightly more consistent than those afforded by clonazepam, with the absence of side effects, though solid data remain lacking. Further clinical studies comparing LLLT and placebos are needed to more clearly define the role of the former in the management of BMS, with the standardization of protocols in order to obtain more conclusive data. On the other hand, in view of the scientific evidence of the relationship between BMS and the levels of different cytokines, the latter could be used as biomarkers of the disease with which to evaluate treatment effectiveness [16]. Another limitation of the study was time; the follow-up period was short, and the study should continue in the long term. The authors intend to conduct the study for a longer period, and we recognize that the number of patients included in this study could be considered low, which could affect the generalizability of the findings. Further studies with larger sample sizes are recommended to validate these results.

5. Conclusions

The results of the present study suggest that LLLT is a good treatment option, reducing pain and burning sensation in patients with BMS and lowering the levels of salivary inflammatory markers. Further large-scale studies would be needed to confirm these findings.

Author Contributions: Conceptualization, A.G.M., P.L.-J. and A.T.; Methodology, A.G.M. and P.L.-J.; Software, E.P.-F.; Validation, A.G.M., P.L.-J., L.P.M. and A.T.; Formal analysis, A.G.M., L.P.M. and A.T.; Investigation, A.G.M. and L.P.M.; Resources, P.L.-J. and E.P.-F.; Data curation, A.G.M.; Writing—original draft, A.G.M.; Writing—review & editing, A.G.M., P.L.-J., L.P.M., E.P.-F. and A.T.; Supervision, P.L.-J. and A.T.; Project administration, P.L.-J. and A.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was carried out in line with the recommendations of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the University of Murcia (ID: 407/2021).

Informed Consent Statement: Written informed consent was obtained from all the patients (Clinical-Trials.gov Identifier: (NCT06217731)).

Data Availability Statement: The datasets generated and/or analyzed during the current study are not publicly available due contains sensitive data that can identify but are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Gobel, H. 13.11 Burning Mouth Syndrome (BMS). ICHD-3. Available online: <https://ichd-3.org/13-painful-cranial-neuropathies-and-other-facial-pains/13-11-persistent-idiopathic-facial-pain-pifp/> (accessed on 9 March 2024).
2. Goncalves, S.; Carey, B.; Farag, A.M.; Kuten-Shorrer, M.; Natto, Z.S.; Ariyawardana, A.; Mejia, L.M.; Chmieliauskaite, M.; Miller, C.S.; Ingram, M.; et al. WWOM VII: Effectiveness of topical interventions in the management of burning mouth syndrome: A systematic review. *Oral Dis.* **2023**, *1*, 3016–3033. [CrossRef]
3. 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**, *1*, 475–481. [CrossRef] [PubMed]
4. Tan, H.L.; Smith, J.G.; Hoffmann, J.; Renton, T. A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome. *Cephalalgia* **2022**, *1*, 128–161. [CrossRef] [PubMed]
5. Roi, A.; Rusu, L.C.; Roi, C.I.; Luca, R.E.; Boia, S.; Munteanu, R.I. A New Approach for the Diagnosis of Systemic and Oral Diseases Based on Salivary Biomolecules. *Dis. Markers* **2019**, *2019*, 8761860. [CrossRef]

6. Hanna, R.; Bensadoun, R.J.; Beken, S.V.; Burton, P.; Carroll, J.; Benedicenti, S. Outpatient Oral Neuropathic Pain Management with Photobiomodulation Therapy: A Prospective Analgesic Pharmacotherapy-Paralleled Feasibility Trial. *Antioxidants* **2022**, *1*, 533. [CrossRef] [PubMed]
7. Vicencio, S.D.; Reyes, S.G.; Alvo, V.A.; García, C.K. Síndrome de la boca ardiente: Revisión de la literatura. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* **2022**, *1*, 86–94. [CrossRef]
8. Sardella, A.; Lodi, G.; Tarozzi, M.; Varoni, E.; Franchini, R.; Carrassi, A. Acupuncture and Burning Mouth Syndrome: A Pilot Study. *Pain. Pract.* **2013**, *1*, 627–632. [CrossRef] [PubMed]
9. Minguez-Sanz, M.P.; Salort-Llorca, C.; Silvestre-Donat, F.J. Etiology of burning mouth syndrome: A review and update. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* **2011**, *16*, e144–e148. [CrossRef]
10. Antoun Reyad, A.; Mishriky, R.; Girgis, E. Pharmacological and non-pharmacological management of burning mouth syndrome: A systematic review. *Dent. Med. Probl.* **2020**, *1*, 295–304. [CrossRef]
11. Spanemberg, J.C.; López, J.L.; De Figueiredo, M.A.Z.; Cherubini, K.; Salum, F.G. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: A randomized, controlled trial. *J. Biomed. Opt.* **2015**, *1*, 098001. [CrossRef]
12. Camolesi, G.C.V.; Marichalar-Mendía, X.; Padín-Iruegas, M.E.; Spanemberg, J.C.; López-López, J.; Blanco-Carrión, A.; Gándara-Vila, P.; Gallas-Torreira, M.; Pérez-Sayáns, M. Efficacy of photobiomodulation in reducing pain and improving the quality of life in patients with idiopathic burning mouth syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Lasers Med. Sci.* **2022**, *1*, 2123–2133. [CrossRef] [PubMed]
13. Arbabi-Kalati, F.; Bakhshani, N.; Rasti, M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *J. Clin. Exp. Dent.* **2015**, *7*, e524–e527. [CrossRef] [PubMed]
14. 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*, e216–e225. [CrossRef] [PubMed]
15. Gao, X.; Xing, D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J. Biomed. Sci.* **2009**, *1*, 4. [CrossRef]
16. Simic, D.; Pezelj-Ribaric, S.; Gržic, R.; Horvat, J.; Brumini, G.; Muhvic-Urek, M. Detection of Salivary Interleukin 2 and Interleukin 6 in Patients With Burning Mouth Syndrome. *Mediat. Inflamm.* **2006**, *2006*, 054632. [CrossRef]
17. Chen, Q.; Xia, J.; Lin, M.; Zhou, H.; Li, B. Serum Interleukin-6 in Patients with Burning Mouth Syndrome and Relationship with Depression and Perceived Pain. *Mediat. Inflamm.* **2007**, *2007*, 1–4. [CrossRef]
18. Kishore, J.; Shaikh, F.; Mirza, S.; Raffat, M.A.; Ikram, S.; Akram, Z. Cytokine levels and their role in the etiopathogenesis of Burning Mouth Syndrome: A systematic review. *Cephalalgia* **2019**, *1*, 1586–1594. [CrossRef]
19. Barry, A.; O'Halloran, K.D.; McKenna, J.P.; McCreary, C.; Downer, E.J. Plasma IL-8 signature correlates with pain and depressive symptomatology in patients with burning mouth syndrome: Results from a pilot study. *J. Oral Pathol. Med.* **2018**, *1*, 158–165. [CrossRef]
20. Porporatti, A.L.; Schroder, Â.G.D.; Lebel, A.; Moreau, N.; Misery, L.; Alajbeg, I.; Braud, A.; Boucher, Y. Is burning mouth syndrome associated with stress? A meta-analysis. *J. Oral Rehabil.* **2023**, *1*, 1279–1315. [CrossRef]
21. Thomson, W.M.; Van Der Putten, G.J.; De Baat, C.; Ikebe, K.; Matsuda, K.; Enoki, K.; Hopcraft, M.; Ling, G. Shortening the Xerostomia Inventory. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.* **2011**, *1*, 322–327. [CrossRef]
22. Montero-Martín, J.; Bravo-Pérez, M.; Albaladejo-Martínez, A.; Hernández-Martín, L.A.; Rosel-Gallardo, E.M. Validation the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* **2009**, *14*, e44–e50. [PubMed]
23. MNA-Spanish. Available online: <https://www.mna-elderly.com/sites/default/files/2021-10/MNA-spanish.pdf> (accessed on 29 November 2023).
24. Lopez-Jornet, P.; Castillo Felipe, C.; Pardo-Marin, L.; Ceron, J.J.; Pons-Fuster, E.; Tvarijonaviciute, A. Salivary Biomarkers and Their Correlation with Pain and Stress in Patients with Burning Mouth Syndrome. *J. Clin. Med.* **2020**, *1*, 929. [CrossRef] [PubMed]
25. Juncal-Ruiz, M.; Riesco-Dávila, L.; De La Foz, V.O.G.; Ramírez-Bonilla, M.; Martínez-García, O.; Irure-Ventura, J.; Leza, J.C.; López-Hoyos, M.; Crespo-Facorro, B. The effect of excess weight on circulating inflammatory cytokines in drug-naïve first-episode psychosis individuals. *J. Neuroinflamm.* **2018**, *1*, 63. [CrossRef] [PubMed]
26. Spanemberg, J.; Segura-Egea, J.; Rodríguez-de Rivera-Campillo, E.; Jane-Salas, E.; Salum, F.; Lopez-Lopez, J. Low-level laser therapy in patients with Burning Mouth Syndrome: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J. Clin. Exp. Dent.* **2019**, *11*, e162–e169. [CrossRef] [PubMed]
27. Arduino, P.G.; Cafaro, A.; Garrone, M.; Gambino, A.; Cabras, M.; Romagnoli, E.; Broccoletti, R. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Lasers Med. Sci.* **2016**, *1*, 811–816. [CrossRef]
28. De Pedro, M.; López-Pintor, R.M.; Casañas, E.; Hernández, G. Effects of photobiomodulation with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Dis.* **2020**, *1*, 1764–1776. [CrossRef] [PubMed]
29. Zborowski, J.; Konopka, T. Comparison of Clonazepam and Tongue Protector in the Treatment of Burning Mouth Syndrome. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *1*, 8999. [CrossRef]
30. Edinoff, A.N.; Nix, C.A.; Hollier, J.; Sagera, C.E.; Delacroix, B.M.; Abubakar, T.; Cornett, E.M.; Kaye, A.M.; Kaye, A.D. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol. Int.* **2021**, *1*, 594–607. [CrossRef]
31. Avci, P.; Gupta, A.; Sadasivam, M.; Pam, Z.; Pam, N.; Hamblin, M.R. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: Stimulating, healing, restoring. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2013**, *32*, 41–152.

32. Bardellini, E.; Amadori, F.; Conti, G.; Majorana, A. Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* **2019**, *24*, e787–e791. [[CrossRef](#)]
33. Sikora, M. The Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome—A Pilot Study. *Acta Clin. Croat.* **2018**, *57*, 312–315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Sugaya, N.N.; Silva, É.F.P.D.; Kato, I.T.; Prates, R.; Gallo, C.D.B.; Pellegrini, V.D. Low Intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome: A randomized, placebo-controlled study. *Braz. Oral Res.* **2016**, *30*, e108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Campello, C.P.; Pellizzer, E.P.; Vasconcelos, B.C.D.E.; Moraes, S.L.D.; Lemos, C.A.A.; Muniz, M.T.C. Evaluation of IL-6 levels and +3954 polymorphism of IL-1 β in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J. Oral Pathol. Med.* **2020**, *1*, 961–968. [[CrossRef](#)]
36. Pezelj-Ribarić, S.; Kqiku, L.; Brumini, G.; Urek, M.M.; AntoniĆ, R.; Kuiš, D.; Glažar, I.; Städtler, P. Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers Med. Sci.* **2013**, *1*, 297–301. [[CrossRef](#)]
37. Lu, C.; Yang, C.; Li, X.; Du, G.; Zhou, X.; Luo, W.; Du, Q.; Tang, G. Effects of low-level laser therapy on burning pain and quality of life in patients with burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* **2023**, *1*, 734. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. de Oliveira, C.; Sakata, S.; Issy, A.; Gerola, L. Cytokines and Pain. *Rev. Bras. Anesthesiol.* **2011**, *61*, 255–259, 260–265, 137–142. [[CrossRef](#)]
39. Scardina, G.A.; Casella, S.; Bilello, G.; Messina, P. Photobiomodulation Therapy in the Management of Burning Mouth Syndrome: Morphological Variations in the Capillary Bed. *Dent. J.* **2020**, *1*, 99. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Psychometric Assessment of Clinical Factors in Burning Mouth Syndrome Progression

Ana Garcia-Martinez^a, Asta Tvarijonavičiute^b, Pia López-Jornet^{a*}

^a Department of Dermatology, Stomatology, Radiology and Physical Medicine, Faculty of Medicine, University of Murcia, Hospital Morales Meseguer Clinica Odontologica Marques Velez S/N, Murcia, Spain

^b Interdisciplinary Laboratory of Clinical Analysis, Interlab-UMU, Regional Campus of International Excellence 'Campus Mare Nostrum', University of Murcia, Espinardo, Murcia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 February 2025

Received in revised form

2 May 2025

Accepted 3 May 2025

Available online xxx

Key Words:

Burning mouth syndrome

Improvement symptoms

Age

Intensity

Area of symptoms

ABSTRACT

Objective: This study employed psychometric tools to assess the impact of factors such as age, symptom location, and duration on the improvement in burning mouth syndrome (BMS).

Materials and Methods: A total of 86 women with BMS were divided into 4 groups: laser plus clonazepam ($n = 24$), sham laser placebo ($n = 20$), laser only ($n = 22$), and clonazepam only ($n = 20$). Symptom severity was measured using the Visual Analog Scale (VAS), while depression and anxiety were evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Stress levels were assessed using the Perceived Stress Scale (PSS) and somnolence with the Epworth Somnolence Scale (ESS). Questionnaires were completed at baseline, 1 month post-treatment, and at 3 months of follow-up.

Results: Symptom intensity significantly decreased from baseline to study end ($P < .001$), with minor increases during follow-up. Stress levels also significantly declined ($P = .016$), while anxiety, depression, and somnolence showed no significant changes ($P > .05$). Symptom intensity correlated with age ($P < .001$), and initial anxiety correlated with disease duration ($P = .027$).

Conclusion: Age, disease duration, and symptom location did not significantly influence symptom improvement, psychological state, or somnolence. Further multidisciplinary research is needed.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of FDI World Dental Federation.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introduction

According to the International Headache Society (IHS), burning mouth syndrome (BMS) is a complex chronic orofacial pain disorder characterised by an intraoral dysesthesia, or burning sensation, that lasts for more than 2 hours every day for at least 3 months without any objective proof, such as mucosal lesions or test results.^{1,2} The burning sensation usually manifests in several areas of the mouth, including the lips, gums, and, more often, the tongue.³ These patients usually have a lower quality of life and higher levels of psychological stress.⁴

Based on a recent meta-analysis study, 0.1%-3.9% of the general population has BMS,⁵ and it appears to affect women

more often than men (1.15% versus 0.38%),⁶ particularly among postmenopausal women aged 50 to 70.⁷

Currently, its etiopathogenesis is still a challenge for health professionals, as it is not very precise. A multifactorial etiological character has been proposed that includes the participation of local, systemic, and psychological factors.⁸ As a result, different hypotheses have been proposed. The first suggests that BMS is neuropathogenic, indicating a dysfunction of the central and peripheral nervous system pathways.⁹ The second refers to the hormonal factor, given that this syndrome is strongly present in menopausal and postmenopausal women.¹⁰ The third considers psychological factors, with some studies associating a state of psychological alteration with an exacerbation in the intensity of symptoms in chronic pain conditions.¹¹ Numerous studies have examined the influence of psychological aspects, demonstrating that BMS has an impact on patients' quality of life¹² because they often experience depression, anxiety,¹³ and stress,¹⁴ and their state of somnolence is also altered.¹⁵

With respect to the treatment of patients with BMS, no global guidelines exist. Its pathogenesis is not very well

* Corresponding author. Department of Dermatology, Stomatology, Radiology and Physical Medicine, Faculty of Medicine, University of Murcia, Hospital Morales Meseguer Clinica Odontologica Marques Velez S/N, 30008 Murcia, Spain.

E-mail address: majornet@um.es (P. López-Jornet).

Asta Tvarijonavičiute: <http://orcid.org/0000-0002-5323-5001>

Pia López-Jornet: <http://orcid.org/0000-0002-3314-8613>

<https://doi.org/10.1016/j.identj.2025.100838>

0020-6539/© 2025 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of FDI World Dental Federation. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

understood, with an inconsistent and limited response to diverse treatments observed.¹⁶ In addition, it has a prevalence of spontaneous remission that is extremely low, from 3% to 4%, 5 to 6 years after the initial diagnosis.^{17,18} Therefore, when patients are not able to find efficient treatments, they start to feel desperate with respect to the management of pain, resulting in a state of anxiety/depression.¹⁹

What seems to be clear is the need for a multifactorial treatment that considers all the previously mentioned factors, as well as the characteristics of each patient,²⁰ and contains an extensive medical history; a neurological, cardiovascular and psychiatric/psychological assessment; and an oral cavity examination with an emphasis on the oral mucosa and dental issues.¹

This current study is based on a prior investigation that evaluated the effectiveness of clonazepam and low-intensity laser therapy for BMS.²¹ Specific aspects are addressed that were not previously explored, such as the impact of clinical factors (age, location, and time progression) on the improvement of symptoms. Thus, this study provides a complementary approach to understanding BMS. The aim of this study was to analyse the influence of clinical factors such as age, duration of symptoms, and location of the burning sensation on the progression of pain, perceived stress, depression, and somnolence of patients with BMS during treatment and at 3-month follow-up, using validated psychometric tools.

Materials and methods

Study design and patient selection

The present study was conducted with 90 patients (95.56% women and 4.44% men) who attended the University Clinical Hospital Morales Meseguer, located in the Region of Murcia (Murcia, Spain), to be treated at the Department of Oral Medicine during the 2021-2023 period. The patients were divided into four randomly selected groups, and each group received a different treatment. All the participants were informed about the study and provided their consent to participate in it after approval from the Ethics and Biosafety Committee of the University of Murcia, Spain (ID: 407/2021). The study follows the Helsinki Declaration from the World Medical Association (WMA).

The inclusion criteria were the following: patients older than 18 years of age diagnosed with BMS according to the IHS definition² with symptoms of continuous burning and stinging sensations without a justified cause for at least 6 months bilaterally in the oral cavity and without clinical alterations in the oral mucosa. Patients were excluded if they needed changes in any of the systemic medications, as were patients who were taking antidepressants, antipsychotics, or antiepileptics, as well as pregnant or lactating patients, oncology patients, or patients with pre-existing diagnosed psychiatric comorbidities. To control for the hormonal factor, a decision was made to not include the small group of men ($n = 4$). This was done to make the sample more uniform.

Patient assignment to each group was performed on a blind basis using a random sequence-generating program

(<https://www.randomizer.org>). The sealed and numbered envelopes containing group assignments were prepared by a team member not involved in patient enrollment or treatment. The envelopes were opened sequentially only after each patient was registered in the study. The following is how the patients were being treated in various groups:

- Group 1 ($n = 24$): patients received 0.25 mg of clonazepam (for 1 month, 1 dose per day, taken at night by dissolving the tablet in the mouth for 1 minute and spitting it out without ingesting) and, simultaneously, a low-intensity diode laser treatment once a week for a month. For low-level light therapy (LLLT), the Helbo Theralite Laser 3D Pocket Probe (Bredent Medical GmbH & Co) was used, following the manufacturer's instructions, to treat each zone of the oral cavity that presented symptoms, allowing it to act for 30 seconds per light spot (active surface area 19 mm²; energy density = $30 \text{ s} \times 200 \text{ mW/cm}^2 = 6 \text{ J/cm}^2$).
- Group 2 ($n = 20$): patients received the same laser treatment but as a placebo (once weekly for a month); the laser tip was not activated.
- Group 3 ($n = 22$): patients received simple laser treatment (LLLT) once a week for a month.
- Group 4 ($n = 20$): for a month, once a day, patients received only 0.25 mg of clonazepam, which they took at night by dissolving the tablet in their mouth for 1 minute and spitting it out without swallowing.

A follow-up was performed with all subjects after the treatment, which consisted of 2 follow-up appointments. The first appointment took place 1 month after the treatment, and the second appointment took place 3 months after the treatment. During each session, patients were once again asked to complete questionnaires to assess the intensity of the burning sensation, stress, anxiety, depression, and somnolence. The four groups that formed the structure of the study were unknown to the patients. The evaluator, although not blinded, did not influence the patients' responses to the various questionnaires.

Data collection

A single qualified professional (AGM) evaluated the participants and took a thorough clinical history of each patient, including sociodemographic information and clinical data (age, diseases, medication, and the first signs of BMS symptoms). Each patient had an extraoral and intraoral examination to determine the areas where they displayed BMS symptoms. They were also given a schematic picture to help them point to and record the area more precisely.

At each of the appointments, the following questionnaires were provided (Figure 1):

- Visual Analog Scale (VAS): a 10-point scale to determine the intensity of the symptoms, with 0 meaning the absence of pain and 10 meaning maximum pain possible. This scale is fundamental for objectively qualifying the increase or decrease of the symptoms.²² The patients indicated their level of intensity before receiving the treatment, after ending the treatment sessions, and at 3-month follow-up.

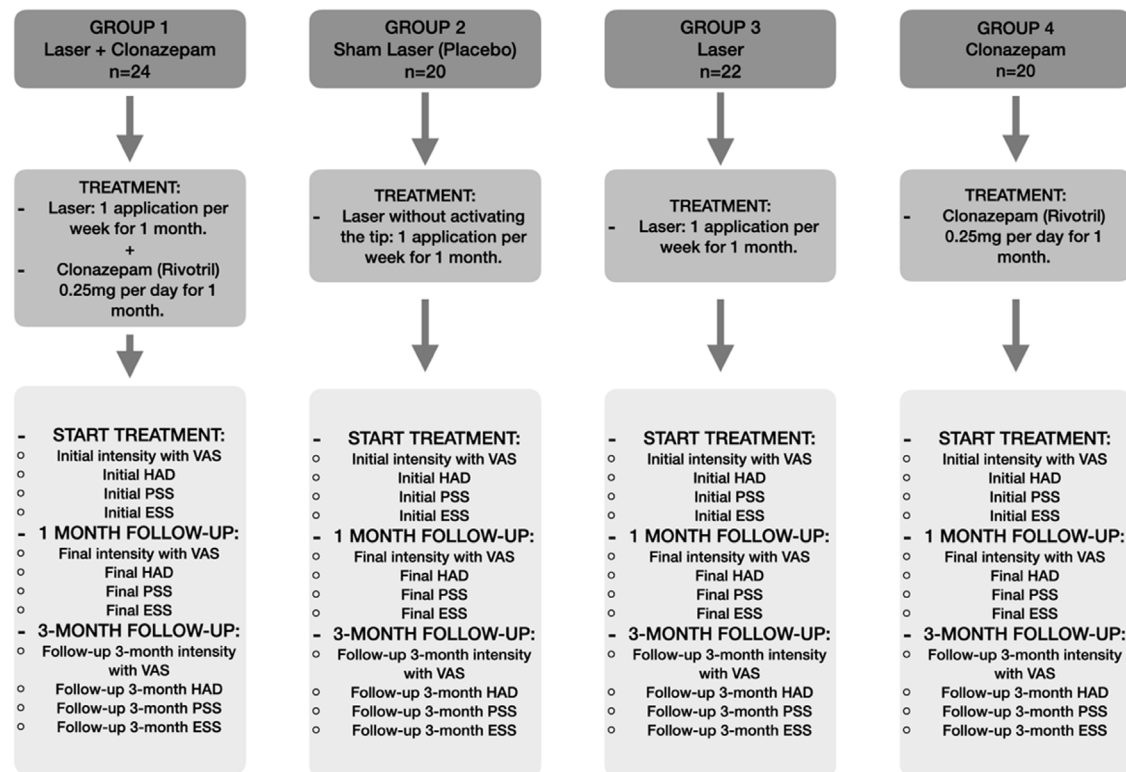


Fig. 1 – Diagram of data collection using questionnaires.

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): a self-completed questionnaire of 14 items with 2 subscales, one that refers to depression (D) and another to anxiety (A), with 7 items each.²³ The range of scores for each subscale is 0 to 21 points. A higher score indicates a higher level of depression and anxiety. For each subscale, scores >8 are considered pathological.²⁴ The patients indicated their state of anxiety and depression at the first appointment, 1 month after finishing the treatment, and at 3-month follow-up.
- Perceived Stress Scale (PSS): a self-report instrument that assesses the level of stress perceived in the past month.²⁵ It is composed of 14 items with a 5-point Likert scale (0 = never, 1 = almost never, 2 = sometimes, 3 = often, and 4 = very often). The total PSS score is obtained by inverting the scores of items 4, 5, 6, 7, 9, 10, and 13 (in the following manner: 0 = 4, 1 = 3, 2 = 2, 3 = 1, and 4 = 0) and adding the scores for all 14 items. A higher score corresponds to a higher level of perceived stress.²⁶ The patients answered this questionnaire at the first appointment, 1 month after the treatment ended, and at 3-month follow-up.
- Epworth Somnolence Scale (ESS): a scale composed of 8 questions with 4 answers for each question and scored from 0 to 3 points. The total score can range between 0 to 24 points, and the results are defined as follows: 1-6 = normal sleep, 7-8 = medium somnolence, and 9-24 = anomalous somnolence. This test was also answered by the patients at the first appointment, 1 month after finishing the treatment, and 3 months post-treatment²⁷ (Figure 1).

Finally, to study the improvements observed during the treatment, once the scores from each questionnaire were

recorded (initial, final, and after 3 months), the improvements were calculated as differences in the following manner:

- Improvement at the end: the difference between the final value (1 month after the treatment) and the initial value (at the start of the treatment).
- Improvement at follow-up: the difference between the follow-up value (after 3 months) and the initial value (at the start of the treatment).

Statistical analysis

The program used for the statistical analysis was IBM SPSS statistics (version 19, 2010). The variables were described with frequencies (n) and percentages (%), or with mean values (M) and standard deviations (SD). The normality criteria used were Shapiro-Wilk (W). The relationships between the parametric variables were analyzed with Pearson's test (r) and the comparison between means with Student's t-test (t) or with ANOVA. Non-parametric variables were analyzed with Spearman's test (p, Rho) and the comparison between means with the Mann-Whitney test (U) or with the Kruskal-Wallis test (H). The relational analysis between ordinal and qualitative values was performed with Pearson's chi-square test (χ^2). In all cases, a risk of 5% ($\alpha = .05$) was considered.

Results

Table 1 shows the age, disease progression time, and location of the symptoms in the patients. The most common location

Table 1 – Main study variables.

MAIN STUDY VARIABLES			
Age (years) m ± SD		63.0 ± 10.7	
Mean duration of the diseases (years) ± SD		4.9 ± 3.1	
Location of symptoms			
	Tongue n (%)		Palate n (%)
No	8 (9.3)	No	44 (51.2)
Yes	78 (90.7)	Yes	42 (48.8)
	Lips n (%)		Gums n (%)
No	40 (46.5)	No	55(64.0)
Yes	46 (53.5)	Yes	31 (36.0)

%, percentage; m ± sd, mean ± standard deviation; n, frequency.

of the symptoms pointed out by the patients was the tongue (90.7%).

Table 2 shows the answers to the different questionnaires, showing that the levels of symptoms intensity perceived (VAS) at the start of the treatment were high, gradually decreasing at the 1-month review. However, at 3 months, a slight increase was observed. The intensities reported at the several post-treatment appointments showed a significant difference ($P < .001$) when the means were compared.

There was a significant difference ($P = .016$) between the 3 periods of evaluation for the stress perceived (PSS), with improvements seen in the assessments at the end of the therapy and the follow-up phase after 3 months.

The findings of the correlation analysis among the main study variables (MSVs) are displayed in Table 3. These come from a joint study, without differentiating between treatments. It was found that Age and Progression time were more related to the perceived pain intensity (VAS) compared to other variables. Anxiety is significantly influenced by the Progression time; a longer duration may be associated with lower initial and 3-month anxiety levels.

It appears that none of the variables being measured are significantly impacted by the number of affected locations.

Table 4 presents the analysis of potential differences in MSV improvement based on age. Two age groups were created using the median as the cut-off point.

Significant statistical differences were not found in any of the MSVs based on age. For the two types of improvements in the VAS (final and follow-up), age was not a significant differentiating factor. The improvements in both age groups were

comparable, with a slight tendency towards greater improvement in the ≤ 64 years group, although it was not enough to be statistically significant.

When analysing the possible differences in the improvements of the MSV based on the disease progression time (Table 4), the length of time that the disease progressed did not significantly affect any of the MSV improvements. Lastly, when evaluating the possible differences in the improvements of the MSV based on the affected areas of the mouth (Table 4), there were no apparent differences in any of the MSV improvements related to the location of symptoms in the mouth.

Discussion

The chronic condition known as BMS mostly affects women. The treatments used have a limited response and are typically not wholly successful due to the affliction's complex aetiology, which includes psychological, systemic, and local factors.¹⁶ It has been demonstrated that BMS is linked to anxiety, depression, and stressful life events. Addressing these conditions can lessen or enhance pain perception.²⁸

In the present study, a significant difference ($P < .001$) was found between the intensity of the symptoms measured with the VAS in the different appointments and the perceived stress (PSS) in the three periods of assessment. No differences were found in anxiety, depression, or somnolence during the period of study. However, the study by Tan et al. showed significant differences in the intensity of the symptoms (measured with the VAS) and in psychological factors such as stress, anxiety, or depression, with significant differences found before and after the treatment, highlighting the results found with Clonazepam and Pregabalin.¹⁶ The differences between the two studies may be attributable to various factors, such as specific characteristics of the populations studied, the methodologies used, or the duration and approach of the applied treatments.

On the other hand, age was found to be significantly and directly correlated with the severity of symptoms before therapy ($P < .001$), 1 month post-therapy ($P = .009$), and 3 months post-therapy ($P = .002$) in the current study. Thus, according to the results, the older the patient, the greater the intensity perceived. Okayasu et al. found that groups of women of various ages were sensitive to tongue pain, with the level of pain measured using the Numeric Rating Scale (NRS). The findings

Table 2 – Responses to questionnaires on symptom intensity (VAS), anxiety/depression (HAD), stress (PSS) and somnolence (ESS) during the study.

ANSWERS TO THE QUESTIONNAIRES				
Variables	Initial (m ± SD)	Final (m ± SD)	Follow-up at 3 months (m ± SD)	P
Intensity (VAS)	8.1 ± 1.5	5.7 ± 2.9	6.0 ± 2.9	< .001
Anxiety (HAD)	7.2 ± 5.5	7.2 ± 5.9	6.6 ± 5.6	.489
Depression (HAD)	10.0 ± 4.2	9.8 ± 5.0	9.9 ± 5.6	.454
Stress (PSS)	28.8 ± 9.3	26.7 ± 10.4	26.2 ± 11.0	.016
Somnolence (ESS)	6.4 ± 4.7	6.4 ± 4.5	6.0 ± 4.4	.891

m ± SD, mean ± standard deviation; P, significance value (bold values indicate significant differences).

Table 3 – Results of the analysis of the relationship between the main study variables and the age of the participants, time of evolution and number of affected areas.

Main Study Variables	Age ρ (P)	Progression Time ρ (P)	Number of Areas Affected ρ (P)
VAS, Session 1	.45 <.001	.25 .026	.06 .597
VAS, 1-month follow-up	.29 .009	.32 .005	-.02 .860
VAS, 3-month follow-up	.35 .002	.35 .002	-.01 .930
Initial anxiety (HAD)	-.06 .576	-.25 .027	.05 .636
Final anxiety (HAD)	-.08 .461	-.21 .062	<.01 .994
Anxiety at 3-month follow-up (HAD)	-.03 .775	-.24 .042	-.02 .857
Initial depression (HAD)	<-.01 .970	-.17 .128	.04 .724
Final depression (HAD)	-.05 .656	-.12 .279	.07 .534
Depression at 3-month follow-up (HAD)	.02 .876	-.10 .395	.03 .824
Initial stress (PSS)	-.15 .170	-.19 .089	.09 .424
Final stress (PSS)	-.17 .134	-.15 .204	.08 .503
Stress at 3-month follow-up (PSS)	-.14 .233	-.15 .215	.01 .955
Initial somnolence (ESS)	-.08 .453	.02 .831	.16 .138
Final somnolence (ESS)	-.05 .663	.04 .756	.17 .140
Somnolence at 3-month follow-up (ESS)	-.07 .536	.07 .554	.15 .191

α Risk = .05. ρ , Spearman's Correlation Index; P, significance value (values in **bold** indicate significant differences).

showed that younger and older women's perceptions of pain did not differ significantly.²⁹

It is still debated whether psychological factors are a primary cause or a consequence of BMS, given that chronic pain can alter a person's psychological profile. However, the physiopathology of BMS may involve depression and anxiety. When comparing BMS patients to healthy volunteers, Schiavone et al. revealed notable disparities. The somatisation and hostility dimensions scores of BMS patients in that study were greater than those of the control group.³⁰

No significant associations were found between age and improvements in intensity, psychological variables, or somnolence throughout the course of treatment and follow-up. Although a direct correlation between age and improvement was not established in the retrospective study by Chimenos-Küstner, the findings highlight the significant impact of psychological factors and sleep quality on patient prognosis.³¹

On the other hand, we observed that the disease progression time was positively and directly related to the intensity of the perceived pain at the first session before the treatment ($P = .026$), a month after treatment ($P = .005$), and at 3-month follow-up ($P = .002$). The perceived intensity increases with the length of time the condition progresses. The authors of the study by Canfora et al. which examined the use of self-reported questionnaires to analyse the aspects of pain and

correlate them with the psychological profile of patients with BMS, explained that patients with a longer progression time reported a higher perceived intensity because of the delay in the syndrome's diagnosis and the persistence of long-term pain that was either untreated or undertreated and did not improve.³²

It was also observed that there was a significant and inverse relationship between anxiety (initially measured ($P = .027$) and at 3-month follow-up ($P = .042$)) and disease duration. People who have had the disease for a longer time have less anxiety (this is referred to as the habituation phenomenon). Younger patients who have had the disease for less time consequently have less knowledge of the disease and its symptoms and, therefore, feel more anxious.³³

When correlating the progression time with the improvements found in the main study variables, there were no discernible relationships between intensity, anxiety, sadness, perceived stress or somnolence at the beginning of therapy and at the 3-month follow-up. According to a study by Adamo et al., anxiety and depression are related, and both have a major effect on sleep. However, the researchers stated that somnolence needs to be considered a separate factor because it may have started before the BMS symptoms. Furthermore, a significant difference between the BMS group and the control group was observed when somnolence was measured

Table 4 – Comparisons of improvements in the MSV based on ages, progression time, and number of affected areas (according to the final improvement and improvement at follow-up).

Main Study Variables	Age				Progression Time				Number of Areas Affected			
	Levels	M	SD	U (P)	Levels	m	SD	U (P)	Levels	m	SD	U (P)
Final VAS improvement	≤64 years old	-1.94	2.28	615.00	≤4 years old	-2.13	2.42	547.00	≤2 affected areas	-2.00	2.35	574.00
	>64 years old	-1.82	2.28	.740	>4 years old	-1.72	2.19	.483	>2 affected areas	-1.75	2.17	.734
Improvement in VAS at follow-up	≤64 years old	-2.00	2.29	578.00	≤4 years old	-2.26	2.39	495.00	≤2 affected areas	-1.74	2.33	606.50
	>64 years old	-1.55	2.24	.348	>4 years old	-1.48	2.11	.135	>2 affected areas	-1.83	2.21	.841
Final Anxiety improvement (HAD)	≤64 years old	-0.15	1.87	828.50	≤4 years old	-0.24	2.13	694.50	≤2 affected areas	-0.06	1.80	800.00
	>64 years old	0.14	1.98	.925	>4 years old	0.07	1.76	.477	>2 affected areas	0.06	2.12	.878
Improvement in Anxiety at follow-up (HAD)	≤64 years old	<0.01	2.25	713.50	≤4 years old	-0.32	1.92	651.00	≤2 affected areas	-0.28	2.13	627.50
	>64 years old	0.02	2.20	.821	>4 years old	<0.01	2.12	.861	>2 affected areas	0.45	2.29	.361
Final Depression improvement (HAD)	≤64 years old	0.00	1.76	743.50	≤4 years old	-0.29	1.84	731.00	≤2 affected areas	-0.46	1.68	672.00
	>64 years old	-0.30	1.99	.369	>4 years old	-0.09	1.99	.732	>2 affected areas	0.21	2.13	.168
Improvement in Depression at follow-up (HAD)	≤64 years old	0.06	2.90	0.27*	≤4 years old	-0.26	3.09	-0.42*	≤2 affected areas	-0.19	2.44	-0.49*
	>64 years old	-0.12	2.80	.788	>4 years old	0.02	2.70	.677	>2 affected areas	0.13	3.36	.627
Final Stress improvement (PSS)	≤64 years old	-1.69	3.75	732.50	≤4 years old	-2.97	4.25	597.00	≤2 affected areas	-2.46	4.36	715.50
	>64 years old	-2.42	4.42	322	>4 years old	-1.58	3.98	.095	>2 affected areas	-1.47	3.74	.342
Improvement in Stress at follow-up (PSS)	≤64 years old	-1.94	4.41	-0.68*	≤4 years old	-2.84	4.94	-1.08*	≤2 affected areas	-2.15	4.97	-0.32*
	>64 years old	-2.05	4.94	.496	>4 years old	-1.66	4.49	.286	>2 affected areas	-1.81	4.23	.753
Final Somnolence improvement (ESS)	≤64 years old	0.03	.78	733.00	≤4 years old	0.21	0.91	715.00	≤2 affected areas	0.10	0.93	789.00
	>64 years old	0.23	1.04	.245	>4 years old	0.09	0.97	.562	>2 affected areas	0.18	0.94	.763
Improvement in Somnolence at follow-up (ESS)	≤64 years old	-0.08	.97	732.00	≤4 years old	-0.06	1.15	634.50	≤2 affected areas	-0.06	1.01	681.00
	>64 years old	0.07	1.07	.765	>4 years old	0.05	0.96	.531	>2 affected areas	0.10	1.04	.547

* Student's t-test (t). α Risk = .05. m, mean; P, significance value (values in **bold** indicate significant differences); SD, standard deviation; U, Mann-Whitney test.

using the ESS. This difference was stronger in patients with the disorder.³⁴

No significant differences were observed in the number of areas in the mouth affected by the symptoms when comparisons were made. The patients reacted equally when having a higher or lower number of affected areas. Patients considered the oral cavity as a single source of symptoms, and it affected them equally with respect to the perceived intensity, anxiety, depression, stress and somnolence. The study by Ozasa et al. examined the predictive power of anxiety and depression on conditioned pain modulation, in which a painful heat stimulus was delivered to the tongue, by using the State-Trait Anxiety Inventory. According to the findings, patients with BMS had higher scores than the control group because the anxiety trait had a detrimental effect on the body's natural pain modulation mechanism.³⁵

A comparison between BMS patients with and without psychiatric issues was done in the Kim et al. With respect to age, it was observed that the group with psychological pathology was older than those who did not have this pathology. The patients with psychological problems also reported higher scores on the intensity levels in the visual analog scales. In addition, the mean progression time was longer in the group with psychological problems when compared to the group without them. Lastly, the patients with a higher number of affected mouth areas were also the group with more psychological disorders.³⁶

Forsell et al.'s article examined the relationship between a patient's psychological condition and the intensity of their

symptoms by assessing them using the Pain Vigilance and Awareness Questionnaire, the Depression Scale and the Pain Anxiety Symptom Scale. The results demonstrated that patients with higher symptom intensity also reported higher levels of anxiety and depressive symptoms because of the pain, as well as higher levels of concern, compared to those with lower symptom intensity.³⁷

Both the nature of the subject and the limitations of current research methods place certain constraints on this investigation. In this study, we did not stratify the results based on treatment type. Instead, our goal was to assess the overall psychological response of patients simply from receiving professional care. As noted in the literature review by Khemiss et al., the placebo effect alone can sometimes produce benefits comparable to those of active treatments.⁷ On the other hand, the use of subjective instruments such as anxiety, depression and somnolence questionnaires or scales depends on the self-assessment of the patient, which can introduce response biases. The lack of standardisation in studies that use different methods to assess the psychological component and the pain intensity makes it difficult to compare the results. In addition, there is a lack of longitudinal studies that perform an in-depth analysis of the progression of BMS. Finally, the size of the sample and the limitations in the recruitment of patients who were committed to the follow-up appointments, even without optimum results, made statistical validity more difficult. Although the population most affected by BMS are women,³⁸ one limitation of the study was that male participants were excluded after an

initial review. This was done to make the sample more uniform. However, a better approach might have been to stratify the groups by sex or match them by age. As a result, the ability to apply the findings to a wider population is limited.

Conclusion

The results suggest that age, the progression of BMS and the number of areas in the mouth with symptoms did not affect the improvement of the pain intensity, the psychological state or the somnolence perceived by the patient.

More objective tools (e.g. stress-related biomarker studies or neurophysiological investigations) and a bigger sample size are required for longitudinal research that will elucidate better the link between BMS and psychological conditions. In addition, a better study design must be sought and standardised in which the assessment and treatment of the psychological problems of patients with BMS play a fundamental role, using a multidisciplinary approach.

Funding

The authors declare that they have not received any funds, grants, or other financial support.

Conflict of interest

The authors declare no competing interests.

REFERENCES

1. Adamo D, Spagnuolo G. Burning mouth syndrome: an overview and future perspectives. *Int J Environ Res Public Health* 2022;20(1):682. doi: [10.3390/ijerph20010682](https://doi.org/10.3390/ijerph20010682).
2. Gobel H. 13.11 Burning mouth syndrome (BMS). ICHD-3. Available from: <https://ichd-3.org/13-painful-cranial-neuropathies-and-other-facial-pains/13-11-persistent-idiopathic-facial-pain-pifp/>. Accessed 9 March 2024.
3. Vicencio DS, Reyes GS, Alvo AV, García KC. Síndrome de la boca ardiente: revisión de la literatura. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2022;82(1):86–94. doi: [10.4067/s0718-48162022000100086](https://doi.org/10.4067/s0718-48162022000100086).
4. Kao C-Y, Kao C-T, Ma KS-K, Huang T-H. The association of burning mouth syndrome with depression. *J Dent Sci* 2023;18(1):456–7. doi: [10.1016/j.jds.2022.08.028](https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.08.028).
5. Parlatescu C, Dugan BO, Popescu S, Tovar M, Milanese E. Non-communicable diseases and associated risk factors in burning mouth syndrome patients. *Medicina (Mex.)* 2023;59(12):2085. doi: [10.3390/medicina59122085](https://doi.org/10.3390/medicina59122085).
6. Wu S, Zhang W, Yan J, Noma N, Young A, Yan Z. Worldwide prevalence estimates of burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2022;28(6):1431–40. doi: [10.1111/odi.13868](https://doi.org/10.1111/odi.13868).
7. Khemiss M. Place of placebo therapy in the treatment of burning mouth syndrome: a systematic review. *Dent Med Probl* 2022;59(4):603–16. doi: [10.17219/dmp/152646](https://doi.org/10.17219/dmp/152646).
8. 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;2019:1–11. doi: [10.1155/2019/8761860](https://doi.org/10.1155/2019/8761860).
9. Dugan C, Parlatescu I, Dobre M, Pirvu RE, Milanese E. Insights on brain functions in burning mouth syndrome. *Front Syst Neurosci* 2022;16:975126. doi: [10.3389/fnsys.2022.975126](https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.975126).
10. Ślebioda Z, Szponar E. Burning mouth syndrome: a common dental problem in perimenopausal women. *Menopausal Rev* 2014;3:198–202. doi: [10.5114/pm.2014.43825](https://doi.org/10.5114/pm.2014.43825).
11. Dibello V, et al. Exploring the association of burning mouth syndrome with depressive and anxiety disorders in middle-aged and older adults: a systematic review. *J Pers Med* 2023;13(6):1014. doi: [10.3390/jpm13061014](https://doi.org/10.3390/jpm13061014).
12. Pereira JV, Normando AGC, Rodrigues-Fernandes CI, Rivera C, Santos-Silva AR, Lopes MA. The impact on quality of life in patients with burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021;131(2):186–94. doi: [10.1016/j.oooo.2020.11.019](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.11.019).
13. Kim J-Y, Kim YS, Ko I, Kim D-K. Association between burning mouth syndrome and the development of depression, anxiety, dementia, and Parkinson disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146(6):561–9. doi: [10.1001/jamaoto.2020.0526](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0526).
14. Lee Y-H, Suk C. Effects of self-perceived psychological stress on clinical symptoms, cortisol, and cortisol/ACTH ratio in patients with burning mouth syndrome. *BMC Oral Health* 2023;23(1):513. doi: [10.1186/s12903-023-03235-0](https://doi.org/10.1186/s12903-023-03235-0).
15. Dugan C, Popescu BO, Tovar S, et al. Neuropsychological assessment of Romanian burning mouth syndrome patients: stress, depression, sleep disturbance, and verbal fluency impairments. *Front Psychol* 2023;14:1176147. doi: [10.3389/fpsyg.2023.1176147](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1176147).
16. Tan HL, Smith JG, Hoffmann J, Renton T. A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome. *Cephalalgia* 2022;42(2):128–61. doi: [10.1177/03331024211036152](https://doi.org/10.1177/03331024211036152).
17. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(4):275–91. doi: [10.1177/154411130301400405](https://doi.org/10.1177/154411130301400405).
18. Tu TTH, Watanabe M, Suga T, et al. Personality traits in burning mouth syndrome patients with and without a history of depression. *Front Psychiatry* 2021;12:659245. doi: [10.3389/fpsyg.2021.659245](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.659245).
19. Kim MJ, Kho HS. Understanding of burning mouth syndrome based on psychological aspects. *Chin J Dent Res* 2018;21(1):9–19. doi: [10.3290/j.cjdr.a39914](https://doi.org/10.3290/j.cjdr.a39914).
20. Antoun Reyad A, Mishriky R, Girgis E. Pharmacological and non-pharmacological management of burning mouth syndrome: a systematic review. *Dent Med Probl* 2020;57(3):295–304. doi: [10.17219/dmp/120991](https://doi.org/10.17219/dmp/120991).
21. Garcia Martinez A, Lopez-Jornet P, Pardo Marin L, Pons-Fuster E, Tvarijonaviciute A. Burning mouth syndrome treated with low-level laser and clonazepam: a randomized, single-blind clinical trial. *Biomedicines* 2024;12(5):1048. doi: [10.3390/biomedicines12051048](https://doi.org/10.3390/biomedicines12051048).
22. De Pedro M, López-Pintor R, De La Hoz-Aizpurua J, Casañas E, Hernández G. Efficacy of low-level laser therapy for the therapeutic management of neuropathic orofacial pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache* 2020;34(1):13–30. doi: [10.11607/ofph.2310](https://doi.org/10.11607/ofph.2310).
23. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res* 2011;63(S11):467–72. doi: [10.1002/acr.20561](https://doi.org/10.1002/acr.20561).
24. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale.

- Acta Psychiatr Scand 2003;107(3):216–21. doi: [10.1034/j.1600-0447.2003.00062.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00062.x).
25. Harris KM, Gaffey AE, Schwartz JE, Krantz DS, Burg MM. The perceived stress scale as a measure of stress: decomposing score variance in longitudinal behavioral medicine studies. *Ann Behav Med* 2023;57(10):846–54. doi: [10.1093/abm/kaad015](https://doi.org/10.1093/abm/kaad015).
 26. Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol* 2006;9(1):86–93. doi: [10.1017/S1138741600006004](https://doi.org/10.1017/S1138741600006004).
 27. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14(6):540–5. doi: [10.1093/sleep/14.6.540](https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540).
 28. Komiyama O, Nishimura H, Makiyama Y, et al. Group cognitive-behavioral intervention for patients with burning mouth syndrome. *J Oral Sci* 2013;55(1):17–22. doi: [10.2334/josnusd.55.17](https://doi.org/10.2334/josnusd.55.17).
 29. Okayasu I, Tachi M, Ayuse T, Wake H, Komiyama O, De Laat A. Age differences in pain sensitivity and effect of topical lidocaine on the tongue in healthy female subjects. *J. Oral Sci* 2024;66(1):26–9. doi: [10.2334/josnusd.23-0167](https://doi.org/10.2334/josnusd.23-0167).
 30. Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, et al. Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: first chicken or egg? *Headache: J Head Face Pain* 2012;52(6):1019–25. doi: [10.1111/j.1526-4610.2012.02171.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02171.x).
 31. Chimenos-Küstner E, De Luca-Monasterios F, Schemel-Suárez M, Rodríguez De Rivera-Campillo ME, Pérez-Pérez AM, López-López J. Síndrome de boca ardiente y factores asociados: estudio retrospectivo de casos y controles. *Med Clínica* 2017;148(4):153–7. doi: [10.1016/j.medcli.2016.09.046](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.09.046).
 32. Canfora F, Calabria E, Pecoraro G, et al. The use of self-report questionnaires in an analysis of the multidimensional aspects of pain and a correlation with the psychological profile and quality of life in patients with burning mouth syndrome: a case-control study. *J Oral Rehab* 2022;49(9):890–914. doi: [10.1111/joor.13343](https://doi.org/10.1111/joor.13343).
 33. Van Der Miesen MM, Joosten EA, Kaas AL, Linden DEJ, Peters JC, Vossen CJ. Habituation to pain: self-report, electroencephalography, and functional magnetic resonance imaging in healthy individuals. A scoping review and future recommendations. *Pain* 2023;165(3):500–22. doi: [10.1097/j.pain.0000000000003052](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003052).
 34. Adamo D, Sardella A, Varoni E, et al. The association between burning mouth syndrome and sleep disturbance: a case-control multicentre study. *Oral Dis* 2018;24(4):638–49. doi: [10.1111/odi.12807](https://doi.org/10.1111/odi.12807).
 35. Ozasa K, Noma N, Kobayashi M, et al. Association between anxiety and descending pain modulation of thermal stimuli in patients with burning mouth syndrome: a cross-sectional study. *J. Oral Facial Pain Headache* 2022;36(1):67–77. doi: [10.11607/ofph.3050](https://doi.org/10.11607/ofph.3050).
 36. Kim M-J, Kim J, Kho H-S. Comparison between burning mouth syndrome patients with and without psychological problems. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47(7):879–87. doi: [10.1016/j.ijom.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.02.001).
 37. Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Puukka P, Estlander A. Symptom severity in burning mouth syndrome associates with psychological factors. *J Oral Rehabil* 2020;47(6):713–9. doi: [10.1111/joor.12966](https://doi.org/10.1111/joor.12966).
 38. Calabria E, Canfora F, Leuci S, et al. Gender differences in pain perception among burning mouth syndrome patients: a cross-sectional study of 242 men and 242 women. *Sci Rep* 2024;14(1):3340. doi: [10.1038/s41598-024-53074-4](https://doi.org/10.1038/s41598-024-53074-4).

11 ANEXOS.

ANEXO I.

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA Y BIOSEGURIDAD EN EXPERIMENTACIÓN 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 Ana García Martínez ha presentado la memoria de trabajo del Tesis
Doctoral titulada *"Terapia Fotodinámica aplicada en Síndrome de Boca
Ardiente"*, dirigida por D.^a M^a Pía López Jornet y D.^a Asta Tvarijonaviute 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 trece de mayo de dos mil veintiuno¹, por
unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE, desde el punto de vista ético de
la investigación.

Tal y como se manifiesta en la metodología de su proyecto, deberá solicitar la
autorización del Hospital Morales Meseguer. Cuando la obtenga, remita copia a
esta Comisión a fin de completar su expediente.

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

Vº Bº
LA PRESIDENTA DE LA COMISIÓN
DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA
UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fdo.: María Senena Corbalán García

ID: 3406/2021

¹A 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



Código seguro de verificación: RUXFMj5i-eBmcGzai-qDCMhMFA-nmvq+EJG

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

**INFORME DEL COMITÉ DE BIOSEGURIDAD EN EXPERIMENTACIÓN
DE LA
UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Lucía Periago García, Jefa de Sección de Recursos Humanos de Investigación y del Plan Propio y Secretaria del Comité de Bioseguridad en Experimentación de la Universidad de Murcia.

CERTIFICA:

Que D.^a Ana García Martínez ha presentado la memoria de trabajo de la Tesis Doctoral titulada "*Terapia Fotodinámica aplicada en Síndrome de Boca Ardiente*", dirigida por D.^a M^a Pía López Jornet al Comité de Bioseguridad en Experimentación.

Que dicho Comité analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día veintidós de octubre de dos mil veintiuno¹, por unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE, desde el punto de vista ético de la bioseguridad en la investigación.

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

Vº Bº
LA PRESIDENTA DEL COMITÉ
DE BIOSEGURIDAD EN EXPERIMENTACIÓN
DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fdo.: María Senena Corbalán García

ID: 407/2021

¹ 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



Código seguro de verificación: RUXFMics-DAamzHLM-QpVKcZH4-g5cVJWV3

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

ANEXO III.

**HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y
CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES MAYORES DE EDAD

Hoja informativa de la tesis doctoral titulada "Terapia fotodinámica aplicada a síndrome de boca ardiente"

Estimado Sr./Sra.:

Le invitamos a participar en un estudio de tesis doctoral sobre la aplicación de terapia fotodinámica para tratar el síndrome de boca ardiente. Para que pueda valorar la pertinencia o interés de dicha participación, le facilitamos toda una serie de información detallada al respecto.

El propósito es que tras su lectura –y en el caso de estar conforme con su participación–, pueda darnos su consentimiento –con su firma– en el otro documento que –junto a este– se le hace entrega (denominado **Declaración de consentimiento informado**).

La presente **hoja de información** podrá usted conservarla (para participar, solo deberá devolver –con su firma– la **Declaración de consentimiento informado**).

Como responsable del equipo investigador que llevará a cabo este estudio, confío en que resulte de su interés y pueda –finalmente– contar con su consentimiento a esta participación.

En cualquier caso, reciba anticipadamente mi agradecimiento por su dedicación a la lectura de esta información.

TÍTULO TESIS DOCTORAL

TERAPIA FOTODINÁMICA APLICADA A SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE

PROMOTOR O FINANCIADOR TESIS DOCTORAL

Sin financiación

LUGAR DONDE SE PROCESARÁ LA MUESTRA O TOMA DE DATOS

HOSPITAL UNIVERSITARIO MORALES MESEGUER, MURCIA.

OBJETIVOS Y FINALIDAD

OBJETIVOS:

- Mejorar sintomatología de ardor en pacientes con síndrome de boca ardiente.
- Relacionar sintomatología con marcadores de inflamación.
- Evaluar la eficacia de la terapia fotodinámica en términos de dolor y calidad de vida en pacientes con síndrome de boca ardiente.

FINALIDAD:

Encontrar, en este tratamiento no invasivo para el paciente, resultados eficaces en la mejora de la sintomatología del síndrome de boca ardiente.

Se trata de un proyecto que cuenta con el informe favorable de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.

DATOS DEL INVESTIGADOR

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

- **Nombre:** Ana García Martínez
- **Cargo:** Estudiante de doctorado. Graduada en odontología.
- **Dirección de contacto:** Hospital Morales Meseguer. Clínica Odontológica Universitaria 2 planta. Avda. Marques de los Vélez s/n
- **Correo electrónico:** ana.garcia.27@um.es
- **Teléfono de contacto:** 868888588

En el caso de Tesis Doctoral, Trabajo Fin de Máster o Trabajo Fin de Grado, los datos del **director/directora** son los siguientes:

- **Nombre:** M^{ra} Pía López Jornet
- **Cargo:** Catedrática
- **Dirección de contacto:** Hospital Morales Meseguer. Clínica Odontológica Universitaria 2 planta. Avda. Marques de los Vélez s/n
- **Correo electrónico:** majornet@um.es
- **Teléfono de contacto:** 868888588

- **Nombre:** Asta
- **Cargo:** Doctor en Veterinaria
- **Dirección de contacto:** Departamento de Medicina y Cirugía Animal, Facultad de Veterinaria. Calle Campus Universitario, 7, 30100 Murcia
- **Correo electrónico:** asta@um.es
- **Teléfono de contacto:** 868 88 39 05

DATOS REFERENTES AL PARTICIPANTE

- **Motivos de su participación**
 - Se le ha convocado a participar en este estudio porque **es paciente diagnosticado con síndrome de boca ardiente, cumple los criterios de inclusión de este estudio y podemos ayudar al alivio de sus síntomas**. Sus opiniones resultarán esenciales para esta investigación.
- **Naturaleza voluntaria de la participación**
 - La participación en esta actividad es libre y totalmente voluntaria.
 - En cualquier momento puede negarse a seguir participando del estudio sin que deba dar razones para ello, ni recibir ningún tipo de sanción (y en tal caso, todos los datos facilitados podrán ser borrados si así lo solicita).
- **Requerimientos de la participación**
 - Si usted da su consentimiento para participar en este estudio, debe saber que su participación consistirá en **acudir a la clínica odontológica del Hospital Morales Meseguer, al departamento de Medicina Bucal para realizar 1 sesión por semana de tratamiento fotodinámico durante 4 semanas**.
- **Duración del estudio**
 - El estudio tendrá una duración total de **4 semanas (un día por semana)**.
 - **Existe** la posibilidad de que los datos que nos facilite puedan ser utilizados (en el futuro) en nuevos estudios.
- **Tipo de participación del sujeto**
 - El tiempo contemplado para prestar su participación es de **un total de 4 citas de 1 hora de duración aprox.**
 - Los datos obtenidos tendrán carácter confidencial, asegurándose el anonimato.
 - Estos datos serán codificados con un número asignado a cada participante, y su correspondencia solo estará a disposición del investigador principal del proyecto a los efectos de poder establecer correlaciones, manteniéndose este aspecto de forma completamente confidencial.
 - Los datos recogidos no serán manipulados por terceros. Los datos estarán a cargo del investigador principal para el posterior desarrollo de informes parciales y finales (de modo anonimizado en cuanto a participantes), así como para divulgación científica en revistas y publicaciones.
 - Finalizado el proceso de investigación, los participantes podrán recibir un informe con los resultados globales (igualmente sin posibilidad alguna de identificar a los participantes).
- **Beneficios para los participantes**
 - Los beneficios (directos o indirectos) que recibirá a través de su participación, se traducen en los siguientes aspectos: **posible mejora de los síntomas tras el tratamiento con láser**.
 - No se contempla ningún otro tipo de beneficios.
- **Contraprestaciones para los participantes**
 - Las contraprestaciones previstas para los participantes, son las siguientes: **No existen**.
 - Los participantes no contarán con seguro vinculado a dicha participación.
 - En el caso de que el equipo investigador transformase los hallazgos de esta investigación en resultados de interés comercial, con la participación en la investigación el informante clave expresa su conformidad en la renuncia –como 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 cuya información cede para investigación.

RIESGOS E INCONVENIENTES PARA EL PARTICIPANTE

No se contemplan riesgos tras el tratamiento, no se han observado efectos adversos. No es un tratamiento invasivo.

DERECHOS DE LOS PARTICIPANTES

- Los participantes tienen derecho a la plena 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.
- Para ejercer ese derecho de revocación del consentimiento, para atender cualquier efecto adverso derivado de la participación, para responder cualquier pregunta que los participantes deseen formular durante el proceso de investigación, o para resolver cualquier duda, los participantes deben contactar con **Ana García Martínez** formulando su solicitud por correo electrónico (ana.garcia27@um.es). En un plazo no superior a **1 semana** recibirán su respuesta y –en su caso– la confirmación de revocación del consentimiento.
- Los participantes tienen derecho a revocar el consentimiento en cualquier momento, sin que eso les afecte de ningún modo (personal, profesional o socialmente).
- En el caso de que los datos facilitados por los participantes de este estudio volviesen a ser utilizados en estudios posteriores (para el avance del conocimiento científico en este campo), no volvería a pedirse el consentimiento informado a tales participantes.
- Queda garantizada la confidencialidad de la información obtenida. A pesar de que este estudio no recogerá datos de carácter personal, todos los datos de los informantes clave que otorguen su consentimiento a participar de este estudio serán registrados y almacenados en un fichero con base a lo establecido por la legislación vigente en materia de protección de datos y en garantía de confidencialidad. Para ejercer el derecho de acceso, rectificación, cancelación u oposición, los participantes podrán contactar en la dirección protecciondedatos@um.es (propiedad de la Universidad de Murcia).

Tras toda esta información, se le **solicita** que firme y entregue la hoja de **declaración de consentimiento informado** que se adjunta para poder validar su participación en este estudio. Muchísimas gracias por su valiosa contribución.

Fdo. D./Dña. _____
(Firma del investigador/estudiante responsable)

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MAYORES DE EDAD

D./Dña. _____, de _____ años de edad, manifiesto que:

- ☐ He sido informado sobre los beneficios que podría suponer mi participación para cubrir los objetivos *la tesis doctoral titulada "Terapia Fotodinámica aplicada en Síndrome de Boca Ardiente"*, y cualquier investigación derivada del mismo, dirigido por la *Dr.ª M.ª Pía López Jornet* de la Facultad de Odontología de la Universidad de Murcia (*contactable* en el teléfono 868888588/868888575 y correo majornet@um.es)
- ☐ Me han informado que la finalidad general de la tesis doctoral es **Encontrar un tratamiento no invasivo que mejore sintomatología del síndrome de boca ardiente.**
- ☐ He sido informado de que se trata de una tesis doctoral que cuenta con el visto bueno del Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia y que no está financiado.
- ☐ Una vez que he leído la **hoja de información al participante** que me ha sido entregada, afirmo haber comprendido los posibles efectos indeseables que podría comportar –en mi bienestar– la participación en este proyecto.
- ☐ He sido informado de que mis datos serán sometidos a tratamiento en virtud de mi consentimiento con fines de investigación científica y desde la Universidad de Murcia. El plazo de conservación de los datos será de **12 meses** (mínimo indispensable para asegurar la realización del estudio o proyecto). No obstante, y con objeto de garantizar condiciones óptimas de privacidad, mis datos identificativos serán sometidos a *anonimización* total o parcial cuando el procedimiento del estudio así lo permita. En todo caso, la información identificativa que se pudiese recabar será eliminada cuando no sea necesaria.
- ☐ También he sido informado de que para cualquier consulta relativa al tratamiento de mis 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.
- ☐ He sido informado de mi derecho a presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos.
- ☐ He sido informado de que puedo revocar mi consentimiento y abandonar en cualquier momento la participación en el estudio sin dar explicaciones y sin que ello suponga perjuicio alguno (en tal caso, todos los datos cedidos podrían ser borrados si así lo expreso).
- ☐ Me ha sido entregada una **hoja de información al participante**, así como una **copia de la declaración de consentimiento informado (que también he firmado)**.
- ☐ Me han explicado las características y el objetivo del estudio, sus riesgos y beneficios potenciales.

Y en virtud de todas las manifestaciones anteriores, confirmo que **otorgo mi consentimiento** a que esta recogida de datos tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en esta tesis doctoral.

En _____, a _____ de _____ de _____

Fdo. D./Dña. _____
(Participante)

Fdo. D./Dña. _____
(Firma del investigador/estudiante responsable que devuelve firmada la hoja de consentimiento informado)

ANEXO IV.

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DEL PACIENTE.

ESTUDIO CLÍNICO PACIENTES CON SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE

N.º HISTORIA PACIENTE:

INICIALES PACIENTE:

PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- Grupo 1: Láser+ Clonazepam
- Grupo 2: Láser sham (placebo)
- Grupo 3: Láser
- Grupo 4: Clonazepam

Primera visita:

- Cuestionario de preguntas (EVA dolor-ardor, alteración gusto)
- Test OHIP-14
- Escala H.A.D.
- Test de drenaje salival (5 minutos) antes y después del tratamiento.
- Xerostomia Inventory.
- Estrés percibido (PSS)
- Epworth Sleepiness Scale (ESS)
- Minimal nutritional assessment (MNA)

Segunda visita:

- Cuestionario de preguntas (EVA dolor-ardor, alteración gusto)
- Test de drenaje salival (5 minutos) antes y después del tratamiento.

Tercera Visita:

- Cuestionario de preguntas (EVA dolor-ardor, alteración gusto)
- Test de drenaje salival (5 minutos) antes y después del tratamiento.

Cuarta visita:

- Cuestionario de preguntas (EVA dolor-ardor, alteración gusto)
- Test OHIP-14
- Escala H.A.D.
- Test de drenaje salival (5 minutos) antes y después del tratamiento.
- Xerostomia Inventory.
- Estrés percibido (PSS)
- Epworth Sleepiness Scale (ESS)
- Minimal nutritional assessment (MNA)

DATOS DEL PACIENTE

Historia clínica N.º: Edad: Sexo:..
País de origen:.....
Nivel de estudios: Ninguno ☐ Primarios ☐ Secundarios ☐
Universitarios ☐
Tabaco: 1-10 ☐ 11-20 ☐ >20 ☐ Ex-fumador ☐
Alcohol: No ☐ 1 vez/semana ☐ Fin de semana ☐ Diario ☐
Índice de masa corporal Peso talla (IMC):

DATOS MÉDICOS

Enfermedad cardiovascular: Sí ☐ No ☐
Enfermedad endocrina: Sí ☐ No ☐ DIABETES
TIROIDES
Enfermedad neurológica: Sí ☐ No ☐
Enfermedad respiratoria: Sí ☐ No ☐
Enfermedad locomotora: Sí ☐ No ☐
Enfermedad gastrointestinal: Sí ☐ No ☐
Alteraciones hematológicas: Sí ☐ No ☐
Enfermedad urogenital: Sí ☐ No ☐
Enfermedad reumatológica: Sí ☐ No ☐

FÁRMACOS QUE TOMA EL PACIENTE PARA LAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES ANTERIORES

OTRAS CONDICIONES DE DOLOR CRÓNICO

Artritis reumatoide: Sí ☐ No ☐ Hernia: Sí ☐ No ☐ Dolor de
espalda: Sí ☐ No ☐
Otras: Sí ☐ No ☐ Especificar:

EXPLORACIÓN EXTRAORAL

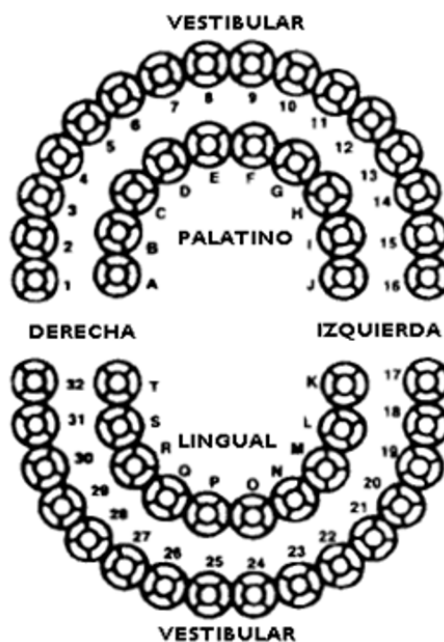
Asimetrías/Deformidades: Sí ☐ No ☐ Forma de la cara: Dólico
☐ Braqui ☐ Meso ☐
Dolor espontáneo: Sí ☐ No ☐ Dolor a la palpación: Sí ☐
No ☐

EXPLORACIÓN INTRAORAL Y TEST DE BEIGHTON

Oclusión molar: Clase I ☐ Clase II ☐ Clase III ☐ Test de Beighton:
Positivo ☐ Negativo ☐

CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR:		
Tiempo de evolución referido:	AÑOS	MESES
• Síntomas (EVA): ○ Dolor: 0 ┤──────────────────────────┤ 10 ○ Ardor: 0 ┤──────────────────────────┤ 10 ○ Escozor: 0 ┤──────────────────────────┤ 10 ○ Quemazón: 0 ┤──────────────────────────┤ 10		
LOCALIZACIONES:		
LENGUA: dorso	punta	
PALADAR DURO / BLANDO:	LABIOS:	
MUCOSA YUGAL DERECHA:	MUCOSA YUGAL IZQUIERDA:	
SUELO DE LA BOCA:		
ENCÍAS:		
SUPERIOR:	INFERIOR:	
OROFARINGE:	OTRAS:	
Alteraciones gusto	si	no
Tipo sabor	amargo	metálico
Boca seca	si no	Sialometría

ODONTOGRAMA:



SITUACIÓN PROTÉSICA:
SITUACIÓN PERIODONTAL:
SITUACIÓN ARTICULAR:

Marque con una cruz la imagen que mejor describa el curso de su dolor:



Dolor constante con ligeras fluctuaciones

☐


Dolor constante con ataques de dolor

☐


Ataques de dolor sin dolor entre los ataques

☐


Ataques de dolor frecuentes con dolor entre los ataques

☐

Mañana 8-13 Horas	Tarde 14-8H	Noche 8-dormir
0{nada} 10{máximo}	0{nada} 10{máximo}	0{nada} 10{máximo}
Intensidad	Intensidad	Intensidad
Interferencia	Interferencia	Interferencia
Estrés	Estrés	Estrés
Estado Animo	Estado Animo	Estado Animo

- **Desencadenante**

-Comida

-Tratamiento dental

-Otros especificar

- **Tratamientos recibidos:**

- Colutorios

- Antifúngicos

- Psicofármacos

- Otros

- **Última visita al dentista:**

PARÁMETROS PARA ANALIZAR:

- **TEMPERATURA BOCA:**

- **LENGUA:**

NORMAL

FISURADA

IDENTACIONES

GLOSITIS MIGRATORIA

- **HABITOS PARAFUNCIONALES (tics linguales)**

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

Piense en los últimos 3 meses y responda con qué frecuencia su sequedad de boca le ha generado alguna de las siguientes situaciones:

Situaciones	Nunca	Rara vez	Ocasionalm ente	Bastante s 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 dema					
Alteración de sus tareas/ocupaciones habituales					
Sensación de tener una vida menos satisfactoria					
Totalmente incapaz de llevar una vida normal					

- **TEST DE SEVERIDAD PARA XEROSTOMÍA (Xerostomia Inventory) (Thomson y cols.,**

1999) referido en las últimas 4 semanas: 0=Nunca /// 5=Siempre

1. ¿Con qué frecuencia ha sentido su boca seca?
2. Mi boca está seca
3. Mis labios están secos
4. Me levanto en mitad de la noche a beber líquido
5. Mi boca está seca cuando como comida
6. Tomo líquidos para ayudarme a tragar la comida
7. Chupar caramelos mejora la sensación de boca seca
8. Mi garganta está seca
9. La piel de mi cara está seca
10. Mis ojos están secos
11. El interior de mi nariz está seco

- **SIALOMETRIA**

Drenaje

- **ESCALA H.A.D**

LOS MÉDICOS CONOCEN LA IMPORTANCIA DE LOS FACTORES EMOCIONALES EN LA MAYORÍA DE ENFERMEDADES. SI EL MÉDICO SABE CUÁL ES EL ESTADO EMOCIONAL DEL PACIENTE, PUEDE PRESTARLE ENTONCES MAYOR AYUDA.

ESTE CUESTIONARIO HA SIDO CONFECCIONADO PARA AYUDAR A QUE SU MÉDICO SEPA COMO SE SIENTE USTED AFECTIVA Y EMOCIONALMENTE. NO ES PRECISO QUE PRESTE ATENCIÓN A LOS NÚMEROS QUE APARECEN AL MARGEN IZQUIERDO. LEA CADA PREGUNTA Y SUBRAYE LA RESPUESTA QUE USTED CONSIDERE QUE COINCIDA CON SU PROPIO ESTADO EMOCIONAL EN LA ÚLTIMA SEMANA.

NO ES NECESARIO QUE PIENSE MUCHO TIEMPO CADA RESPUESTA; EN ESTE CUESTIONARIO LAS RESPUESTAS ESPONTÁNEAS TIENEN MAYOR VALOR QUE LAS QUE SE PIENSAN MUCHO.

	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 2 1 0		Gran parte del día A menudo A veces Nunca
	A 0 1 2 3	Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueo”: Nunca Solo en algunas ocasiones A menudo Muy a menudo
D 3 2 1 0		He perdido el interés por mi aspecto personal: Completamente No me cuido como debería hacerlo Es posible que no me cuide como debiera Me cuido como siempre lo he hecho
	A 3 2 1 0	Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme: Realmente mucho Bastante No mucho En absoluto
D 0 1 2 3		Espero las cosas con ilusión: Como siempre Algo menos que antes Mucho menos que antes En absoluto
	A 3 2 1 0	Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor: Muy a menudo Con cierta frecuencia Raramente Nunca
D 0 1 2 3		Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión: A menudo Algunas veces Pocas veces Casi nunca
		Revise el cuestionario por si ha olvidado de responder a alguna pregunta Espacio a rellenar por el médico. D (8-10) ----- A (8-10) -----

• Escala de somnolencia de Epworth (ESE)

Valore las situaciones asociadas a la somnolencia:

Sentado y leyendo

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) /// Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)
Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) /// Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Viendo la televisión

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) /// Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)
Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) /// Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Sentado inactivo en un lugar público

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) /// Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)
Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) /// Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Sentado durante una hora como pasajero en un coche

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) /// Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)
Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) /// Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Tumbado por la tarde para descansar

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) /// Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)
Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) /// Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Sentado y hablando con otra persona

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) /// Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)
Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) /// Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Sentado tranquilamente después de una comida (sin consumo de alcohol en la comida)

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) /// Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)
Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) /// Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Sentado en un coche, detenido durante unos pocos minutos por un atasco

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) /// Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)
Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) /// Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Recuento total de puntos de criterios: 1 - 6 puntos: Sueño normal
7 - 8 puntos: Somnolencia media 9 - 24 puntos: Somnolencia anómala (posiblemente patológica)

• **Escala de Estrés Percibido - *Perceived Stress Scale (PSS)* – versión completa 14 ítems**

Las preguntas en esta escala hacen referencia a sus sentimientos y pensamientos durante el **último mes**.
En cada caso, por favor indique con una “X” cómo usted se ha sentido o ha pensado en cada situación.

	Nunca	Casi nunca	De vez en cuando	A menudo	Muy a menudo
1. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado afectado por algo que ha ocurrido inesperadamente?	0	1	2	3	4
2. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes en su vida?	0	1	2	3	4
3. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?	0	1	2	3	4
4. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha manejado con éxito los pequeños problemas irritantes de la vida?	0	1	2	3	4
5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que ha afrontado efectivamente los cambios importantes que han estado ocurriendo en su vida?	0	1	2	3	4
6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado seguro sobre su capacidad para manejar sus problemas personales?	0	1	2	3	4
7. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?	0	1	2	3	4
8. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?	0	1	2	3	4
9. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar las dificultades de su vida?	0	1	2	3	4
10. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido que tenía todo bajo control?	0	1	2	3	4
11. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le han ocurrido estaban fuera de su control?	0	1	2	3	4
12. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha pensado sobre las cosas que le quedan por hacer?	0	1	2	3	4
13. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar la forma de pasar el tiempo?	0	1	2	3	4
14. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?	0	1	2	3	4

La puntuación total de la PSS se obtiene invirtiendo las puntuaciones de los ítems 4, 5, 6, 7, 9, 10 y 13 (en el sentido siguiente: 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 y 4=0) y sumando entonces los 14 ítems. La puntuación directa obtenida indica que a una mayor puntuación corresponde un mayor nivel de estrés percibido.

Mini Nutritional Assessment

MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

Apellidos:

Nombre:

Sexo:

Edad:

Peso, kg:

Altura, cm:

Fecha:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional.

Cribaje

A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?

0 = ha comido mucho menos

1 = ha comido menos

2 = ha comido igual

☐

B Pérdida reciente de peso (<3 meses)

0 = pérdida de peso > 3 kg

1 = no lo sabe

2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg

3 = no ha habido pérdida de peso

☐

C Movilidad

0 = de la cama al sillón

1 = autonomía en el interior

2 = sale del domicilio

☐

D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?

0 = sí 2 = no

☐

E Problemas neuropsicológicos

0 = demencia o depresión grave

1 = demencia moderada

2 = sin problemas psicológicos

☐

F Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m)²

0 = IMC < 19

1 = 19 ≤ IMC < 21

2 = 21 ≤ IMC < 23

3 = IMC ≥ 23

☐

Evaluación del cribaje

(subtotal máx. 14 puntos)

☐

12-14 puntos:

estado nutricional normal

8-11 puntos:

riesgo de malnutrición

0-7 puntos:

malnutrición

Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R

Evaluación

G El paciente vive independiente en su domicilio?

1 = sí 0 = no

☐

H Toma más de 3 medicamentos al día?

0 = sí 1 = no

☐

I Úlceras o lesiones cutáneas?

0 = sí 1 = no

☐

J. Cuántas comidas completas toma al día?

0 = 1 comida

1 = 2 comidas

2 = 3 comidas

☐

K Consume el paciente

• productos lácteos al menos

una vez al día?

sí ☐ no ☐

• huevos o legumbres

1 o 2 veces a la semana?

sí ☐ no ☐

• carne, pescado o aves, diariamente?

sí ☐ no ☐

0.0 = 0 o 1 síes

0.5 = 2 síes

1.0 = 3 síes

☐
☐

L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día?

0 = no 1 = sí

☐

M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza)

0.0 = menos de 3 vasos

0.5 = de 3 a 5 vasos

1.0 = más de 5 vasos

☐
☐

N Forma de alimentarse

0 = necesita ayuda

1 = se alimenta solo con dificultad

2 = se alimenta solo sin dificultad

☐

O Se considera el paciente que está bien nutrido?

0 = malnutrición grave

1 = no lo sabe o malnutrición moderada

2 = sin problemas de nutrición

☐

P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud?

0.0 = peor

0.5 = no lo sabe

1.0 = igual

2.0 = mejor

☐
☐

Q Circunferencia braquial (CB en cm)

0.0 = CB < 21

0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22

1.0 = CB > 22

☐
☐

R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)

0 = CP < 31

1 = CP ≥ 31

☐

Evaluación (máx. 16 puntos)

☐
☐

Cribaje

☐
☐

Evaluación global (máx. 30 puntos)

☐
☐

Evaluación del estado nutricional

De 24 a 30 puntos

De 17 a 23.5 puntos

Menos de 17 puntos

☐
☐
☐

estado nutricional normal

riesgo de malnutrición

malnutrición

Ref Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006 ; 10 : 456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice : Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Geront 2001 ; 56A : M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006 ; 10 : 466-487.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
Para más información: www.mna-elderly.com

ANEXO V.

**CUESTIONARIO SAT-Q (SELF-ASSESSMENT OF TREATMENT
QUESTIONNAIRE).**

**Satisfacción Global
(SAT-Q)**

1 = Totalmente en desacuerdo
5 = Totalmente de acuerdo

Sección 1: Satisfacción General con el Tratamiento

1. Estoy satisfecho/a con el tratamiento que estoy recibiendo.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5
2. El tratamiento ha sido efectivo para controlar mi enfermedad.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5
3. He obtenido los beneficios que esperaba del tratamiento.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5

Sección 2: Efectos Adversos

4. El tratamiento interfiere con mis actividades diarias.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 *INVERTIR PUNTUACIÓN*
5. Los efectos secundarios del tratamiento son molestos.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 *INVERTIR PUNTUACIÓN*
6. El tratamiento limita mi rendimiento personal.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 *INVERTIR PUNTUACIÓN*

Sección 3: Olvidos

7. Suelo olvidar tomar mi medicación.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 *INVERTIR PUNTUACIÓN*
8. Necesito que alguien me recuerde tomar la medicación.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 *INVERTIR PUNTUACIÓN*

Satisfacción general

Sección 4: Efectividad

9. El tratamiento alivia los síntomas de mi enfermedad.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5
10. Mi calidad de vida ha mejorado gracias al tratamiento.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5
11. Me siento mejor desde que empecé este tratamiento.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5

Sección 5: Conveniencia

12. Estoy dispuesto/a a continuar con este tratamiento a largo plazo.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5
13. En algún momento he considerado abandonar el tratamiento.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 *INVERTIR PUNTUACIÓN*
14. La administración del tratamiento es cómoda para mí.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5
15. Creo que la forma de administración podría mejorarse.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5. *INVERTIR PUNTUACIÓN*

Sección 6: Atención Sanitaria

16. Estoy satisfecho/a con la actitud del médico hacia mí.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5
17. Siento que el médico dedica suficiente tiempo a atender mi problema.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5
18. La información que recibo sobre mi enfermedad y tratamiento es clara y completa.
() 1 () 2 () 3 () 4 () 5