

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Boca Ardiente: perfil de salud y manejo terapéutico con
fotobiomodulación**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Miguel de Pedro Herráez

DIRECTORES

Rosa María López-Pintor Muñoz
Gonzalo Hernández Vallejo

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas



TESIS DOCTORAL

**Boca Ardiente:
Perfil de salud y manejo terapéutico con
fotobiomodulación**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADO POR

Miguel de Pedro Herráez

Directores

**Rosa María López-Pintor Muñoz
Gonzalo Hernández Vallejo**

Madrid, 2020

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha supuesto una carrera de fondo, con momentos excelentes pero también con muchos momentos complicados. Estoy seguro de que no hubiera podido superar los momentos más complicados sin la ayuda de mi directora de tesis. Mi principal agradecimiento va dirigido a Rosa María López-Pintor Muñoz, por estar siempre ahí y por exigirme tanto como se hubiera exigido a ella misma, pero sobre todo por ofrecerme mucho más de lo que yo nunca pensé que podría recibir. Gracias por aguantarme, por enseñarme y, sobre todo, por acompañarme durante todo este camino.

Quiero enviar un agradecimiento muy especial al profesor Gonzalo Hernández Vallejo. Sin duda un espejo en el que mirarse y una fuente continua de conocimiento y sabiduría, no solo en lo científico si no también en lo personal. Gracias por apoyarme siempre, así lo he sentido desde que estudié el posgrado en medicina oral, lo sigo sintiendo ahora y sé que lo continuaré percibiendo.

No puedo olvidar a la persona que me abrió el camino en el conocimiento del dolor orofacial y que, hasta el día de hoy, me sigue enseñando y ayudando sin dudarle; muchas gracias José Luis de la Hoz.

Quiero agradecer también a todos los profesores y compañeros del Diploma de Especialización en Medicina Oral de la Universidad Complutense de Madrid y de la Universidad Europea que han compartido todos sus conocimientos conmigo y que me han hecho crecer como profesional y como persona; especialmente a Elisabeth Casañas, que siempre me ha ayudado, sobre todo, con el inglés.

No me olvido de todos mis amigos que me han aguantado en estos años de “confinamiento” y que han seguido ahí. Gracias.

Por último, no puedo dejar de agradecer el apoyo que mi familia me ha aportado a lo largo de toda mi vida, especialmente en estos últimos años. El agradecimiento más profundo es a mi madre, por saber entender que estos pasos atrás como estudiante nuevamente han sido para coger aún más impulso. Nunca me ha cuestionado y siempre me ha apoyado sin poner nunca en duda mis decisiones. Amor incondicional.

PREFACIO

La presente tesis doctoral está basada en los siguientes estudios publicados:

Estudio 1: de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G (2020). General health status of a sample of patients with burning mouth syndrome: A case-control study. *Oral Diseases*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/odi.13327>

Respuesta a la carta al editor: de Pedro M., López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G (2020). Response to the letter to the Editor. *Oral Diseases*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/odi.13357>

Estudio 2: de Pedro M, López-Pintor RM, de la Hoz-Aizpurua JL, Casañas E, Hernández G (2020). Efficacy of Low-Level Laser Therapy for the Therapeutic Management of Neuropathic Orofacial Pain: A Systematic Review. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 34(1), 13–30. <https://doi.org/10.11607/ofph.2310>

Estudio 3: de Pedro, M., López-Pintor, R. M., Casañas, E., & Hernández, G. (2020). Effects of Photobiomodulation with Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome: A randomized clinical trial. *Oral diseases*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/odi.13443>

ÍNDICE

I. RESUMEN	7
1. Resumen	7
2. Abstract	10
II. INTRODUCCIÓN.....	13
1. Boca Ardiente: “El gran enigma del dolor orofacial”	13
1.1. Definición.....	13
1.2. Naturaleza de la entidad.....	16
1.3. Etiología y fisiopatología	19
1.4. ¿Síndrome o trastorno?	22
2. Perfil de salud de los pacientes con boca ardiente	23
2.1. Salud general y comorbilidades	23
2.1.1. Alteraciones en analíticas de sangre.....	24
2.1.2. Presencia de enfermedades y comorbilidades.....	25
2.1.3. Consumo de medicamentos.....	26
2.2. Calidad de vida.....	27
3. Manejo terapéutico de la boca ardiente.....	28
3.1. Tratamientos estudiados.....	28
3.1.1. Antidepresivos y antipsicóticos.....	31
3.1.2. Anticonvulsivantes.....	32
3.1.3. Benzodiazepinas.....	32
3.1.4. Colinérgicos.....	33
3.1.5. Suplementos alimenticios.....	33
3.1.6. Radiación electromagnética.....	35
3.1.7. Barreras físicas.....	35
3.1.8. Psicoterapia.....	36
3.1.9. Tratamientos tópicos.....	37
3.2. Fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia	37
3.3. Nuevas indicaciones para la realización de estudios clínicos de boca ardiente	43
III. JUSTIFICACIÓN	45

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	47
1. Hipótesis.....	47
1.1. General.....	47
1.2. Específicas	47
2. Objetivos	48
2.1. Principal	48
2.2. Específicos	48
V. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS	49
Artículo #1.....	50
Respuesta a carta al editor.....	63
Artículo #2.....	65
Artículo #3.....	84
VI. DISCUSIÓN	110
1. Conocer la patología para mejorar su tratamiento.....	111
2. La fotobiomodulación como opción terapéutica del dolor orofacial de origen neuropático	116
3. Fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia: una herramienta útil en el manejo interdisciplinar de la boca ardiente.....	119
4. Limitaciones, puntos fuertes e implicaciones	121
VII. CONCLUSIONES.....	124
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	125

I. RESUMEN

1. Resumen

“Boca Ardiente: Perfil de salud y manejo terapéutico con fotobiomodulación”

Introducción: La boca ardiente es una entidad compleja de etiología multifactorial, con una fisiopatología poco conocida y sin tratamiento efectivo hasta la fecha. La Sociedad Internacional de Cefaleas, en su última clasificación, la define como aquella sensación intraoral de quemazón o disestesia, que recurre diariamente durante, al menos, 2 horas durante, al menos, 3 meses, sin lesiones clínicas evidentes. La gran variabilidad de definiciones y criterios diagnósticos de la entidad compromete la validez de los resultados en los estudios clínicos realizados, los hace menos reproducibles y contribuye a la confusión entre clínicos e investigadores. Revisando las diferentes clasificaciones publicadas, cabe pensar que la boca ardiente es una entidad neuropática, pero la falta de conocimiento de su fisiopatología obligan a encuadrarla como una entidad, por el momento, idiopática. La relación entre la boca ardiente y ciertas alteraciones en el estado de salud general de los pacientes y el estudio de diferentes comorbilidades ha sido objeto de estudio y discusión en los últimos años, al igual que las alteraciones en las analíticas de sangre, el consumo de medicamentos y el impacto en la calidad de vida del paciente. El incompleto conocimiento de la etiopatogenia de la boca ardiente explica la ausencia de tratamientos completamente efectivos. El clonazepam es, hasta el momento, la terapia más utilizada, pero los resultados no son aún aceptables para su uso generalizado y sus efectos adversos pueden conllevar la finalización prematura del tratamiento. La ausencia de efectos adversos es una de las características positivas de la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia, que ha emergido como una terapia a tener en cuenta en el manejo de patologías dolorosas, entre ellas la boca ardiente.

Objetivos: Los objetivos generales de esta memoria son valorar el estado de salud general de los pacientes con boca ardiente, comparándolo con un grupo control similar en edad y sexo (*Estudio 1*) y analizar el efecto de la fotobiomodulación en el manejo del dolor de estos pacientes (*Estudio 2*), estudiando su impacto en los diferentes aspectos asociados al dolor crónico (*Estudio 3*).

Material y métodos: El *estudio 1* realizado fue un estudio de casos y controles diseñado para comparar las enfermedades, consumo de medicación, alteraciones en analíticas de sangre, estado de salud general, la calidad de vida en relación a la salud oral, la xerostomía, la calidad de sueño y la salud psicológica en un grupo de 20 pacientes con boca ardiente respecto a un grupo de 40 pacientes similares en edad y sexo que no sufrían dicha patología. El *estudio 2* consistió en una revisión sistemática realizada siguiendo las guías PRISMA. Se realizó la siguiente pregunta PICO: en pacientes con dolor orofacial neuropático, ¿la terapia de láser de baja potencia, comparada con otros tratamientos o placebo, es efectiva para el manejo del dolor? Para ello se realizó una búsqueda en Pubmed/Medline, Scopus y Cochrane Library hasta el 8 de marzo de 2018, utilizando los términos *low-level laser therapy, neuropathic pain, orofacial pain, neuralgia, neuropathy* y todas las entidades descritas en la sección 13 de la Clasificación Internacional de Cefaleas. El *estudio 3* fue un estudio clínico aleatorizado, a simple ciego sobre 20 pacientes con boca ardiente. Se aplicó fotobiomodulación en el grupo estudio de 10 pacientes con una dosis de 12 J/cm² durante 10 sesiones y se comparó con un grupo placebo de 10 pacientes con el láser apagado. El dolor se midió con escala visual analógica antes de empezar cada sesión y en las revisiones del primer y cuarto mes. También se completaron varios cuestionarios validados de salud general: SF-36 para la salud general, OHIP-14 para la calidad de vida en relación a la salud oral, escala Epworth de somnolencia, test psicométrico SCL-90-R y el cuestionario de dolor McGill.

Resultados: Los pacientes con boca ardiente sufrían más comorbilidades y consumían más medicaciones que los pacientes control. Se encontraron más alteraciones mentales, conductuales y del desarrollo neurológico en los pacientes con boca ardiente, consumiendo estos pacientes más medicación para los sistemas nervioso, cardiovascular y digestivo. Se encontraron, además, niveles de hierro más bajos y niveles de ácido fólico más altos en los pacientes con boca ardiente. El estado de salud general, la calidad de vida en relación a la salud oral, la calidad del sueño, el estado psicológico y la sensación de xerostomía fueron también significativamente peores en los pacientes boca ardiente (*estudio 1*). En el *estudio 2* se obtuvieron un total de 997 estudios en la búsqueda inicial. Sólo 13 de ellos cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados: 8 estudios clínicos aleatorizados, 2 estudios prospectivos y 3 series de casos. Tres de ellos mostraban información acerca del manejo de la neuralgia del trigémino, 1 acerca de la neuralgia occipital y 10 acerca de boca ardiente. Todos los estudios mostraron una disminución en

la intensidad del dolor (la mayor parte de ellos de manera significativa). Los diferentes estudios analizaron la fotobiomodulación sola comparada con placebo, con otros tratamientos o con diferentes protocolos de aplicación. Respecto al *estudio 3* todos los pacientes (n=10) del grupo estudio mejoraron su dolor al terminar el tratamiento, manteniéndose en el 90% de los pacientes en la revisión del cuarto mes. Además, se encontraron mejorías significativas en algunas secciones del cuestionario McGill, escala Epworth y el cuestionario SCL-90 al final del tratamiento y en las revisiones del primer y cuarto mes.

Conclusiones: Los pacientes con boca ardiente presentan un peor estado de salud general que la población general, sufriendo más comorbilidades, consumiendo más medicación y mostrando peores resultados en todas las variables de salud analizadas en este estudio. Por otro lado, la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia es un tratamiento efectivo para el manejo del dolor de los pacientes con boca ardiente, pacientes que suelen estar polimedicados y médicamente comprometidos, ya que carece de efectos secundarios.

2. Abstract

“Burning Mouth: General health status and therapeutic management with photobiomodulation”

Introduction: Burning mouth is a complex entity of multifactorial etiology, with an unknown physiopathology and without a cure. The International Headache Society, in its latest classification, defines burning mouth as that intraoral sensation of burning or dysesthesia, which recurs daily for at least 2 hours and no less than 3 months, without obvious clinical injuries. The great variability of definitions, and diagnostic criteria of this entity compromises the validity of the results in the clinical studies carried out, making them less reproducible and contributing to confusion between clinicians and researchers. Reviewing the different published classifications, it is possible to think that burning mouth is a neuropathic entity, but the lack of knowledge about its physiopathology forces us to classify it as an idiopathic entity for the moment. The relationship between burning mouth and certain alterations in the general health status of patients, and the study of different comorbidities has been subject of study and discussion in recent years, the same happens with alterations in blood tests, consumption of medications, and the impact on the quality of life of the patients. An incomplete knowledge of the etiopathogenesis of the burning mouth explains the absence of completely effective treatments. Clonazepam is, thus far, the most widely used therapy, yet the results are not acceptable for its widespread use, and its adverse effects may cancel treatment. The absence of adverse effects is one of the positive characteristics of photobiomodulation with low-level laser therapy, which has emerged as an important option for the management of painful pathologies, including burning mouth.

Objectives: The general objectives of this doctoral thesis are to assess the general health status of patients with burning mouth, compare it with a control group similar in age and sex (*Study 1*), and to analyze the effect of photobiomodulation on pain management in these patients (*Study 2*), studying their impact on the different aspects associated with chronic pain (*Study 3*).

Material and methods: *Study 1* was a case-control study designed to compare diseases, medication consumption, changes in blood tests, general health, oral health impact profile

(OHIP), xerostomia, sleep quality and psychological health among a group of 20 patients with burning mouth, and a group of 40 patients, similar in age and sex, who did not suffer from this pathology. *Study 2* was a systematic review conducted following PRISMA guidelines. A focused PICO (population, intervention, comparison, outcome) question was considered: In patients with neuropathic orofacial pain, is LLLT, compared to placebo or other treatments, an effective treatment in terms of pain reduction?; a search was conducted in the Pubmed / Medline, Scopus and Cochrane Library until March 8, 2018, using the terms *Low-level Laser Therapy, Neuropathic Pain, Orofacial pain, Neuralgia, Neuropathy* and all the entities described in section 13 of the International Classification of Headache Disorders. *Study 3* was a randomized, single-blind clinical study of 20 patients with burning mouth. Photobiomodulation was applied in the study group of 10 patients at a dose of 12 J / cm² for 10 sessions and compared to a placebo group of 10 patients with the laser turned off. Pain was measured with a visual analogue scale before the start of each session, and at the first and fourth month reviews. Several validated general health questionnaires were also completed: SF-36 for general health, OHIP-14 for oral quality of life, Epworth sleepiness scale, SCL-90-R psychometric test, and the McGill pain questionnaire.

Results: Burning mouth patients suffered more comorbidities and consumed more medications than control patients. More mental, behavioral and neurodevelopmental disorders were found in patients with burning mouth, consuming these more medication for the nervous, cardiovascular and digestive systems. In addition, lower iron levels and higher folic acid levels were found in patients with burning mouth. General health status, oral health, sleep, psychological status, and xerostomia sensation were also significantly worsened in burning mouth patients (*Study 1*). In *study 2* a total of 997 studies were obtained in the initial search. Only 13 of them met the inclusion criteria and were analyzed: 8 randomized clinical studies, 2 prospective studies and 3 case series. Three of them showed information about the management of trigeminal neuralgia, 1 about occipital neuralgia and 10 about burning mouth. All studies showed a decrease in pain intensity (most of them significantly). The different studies analyzed photobiomodulation alone and compared with placebo, with other treatments or with different application protocols. All the patients (n=10) in the study group of *study 3* improved their pain at the end of treatment, remaining at 90% at the fourth month follow-up. Furthermore, significant improvements were found in some sections of the McGill questionnaire, the

Epworth scale and the SCL-90 questionnaire at the end of the treatment and in the follow-ups of the first and fourth month.

Conclusions: Burning mouth patients present a worse general health state than the general population, suffering more comorbidities, consuming more medication and showing worse results in all the health variables analyzed in this study. On the other hand, photobiomodulation with low-level laser therapy is an effective treatment for the management of pain in patients with burning mouth, who are usually polymedicated and medically compromised, since it lacks side effects.

II. INTRODUCCIÓN

1. Boca Ardiente: “El gran enigma del dolor orofacial”

1.1. Definición

La boca ardiente (BA) es una entidad compleja, de etiología multifactorial, con una fisiopatología poco conocida y sin tratamiento efectivo hasta la fecha. Estas características tan específicas hacen de esta patología un auténtico enigma acompañado de controversia desde su definición, hasta su manejo clínico, pasando por el diagnóstico, la posible asociación con otras enfermedades y la caracterización de lo que teóricamente ha venido definiéndose como un síndrome.

El síndrome de boca ardiente se define, según la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) en su última clasificación (ICHD-3), como aquella sensación intraoral de quemazón o disestesia, que recurre diariamente durante, al menos, 2 horas durante, al menos, 3 meses, sin lesiones clínicas evidentes (ICHD-3, 2018). Esta ha sido, sin duda, una de las definiciones más utilizadas en los últimos años por clínicos de todo el mundo, pero no la única. Las diferentes clasificaciones como la de la IHS, la de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, 2016) o la más reciente Clasificación Internacional de Dolor Orofacial (ICOP, 2020) y sus continuas actualizaciones hacen difícil discernir cuáles son los límites, criterios diagnósticos y comorbilidades propias de la entidad (Tabla 1).

Según la IASP, la etiología de la BA no es completamente conocida, considerándose la posibilidad de que haya interacciones entre factores locales, sistémicos y psicógenos. Se diferencia, además, el síndrome de boca ardiente primario de cualquier ardor secundario de causa orgánica ya sea local o sistémico (Tabla 1). Por lo tanto, el diagnóstico de BA, según la IASP, se basa en la exclusión de cualquier condición local o sistémica que pudiera justificar la sensación de ardor. Entre las causas locales más comunes de ardor bucal se describen infecciones como la candidiasis, la hiposalivación, lesiones de la mucosa, alergias, traumatismos y causas sistémicas como déficits de vitaminas (sin especificar cuáles), diabetes, hipotiroidismo, polimedicación y trastornos autoinmunes (IASP, 2016).

La ICHD-3, por su parte, realiza dos anotaciones: que el dolor es usualmente bilateral, apareciendo principalmente en la punta de la lengua y que el dolor puede

fluctuar en su intensidad. Añade, además, que pueden aparecer la sensación de sequedad bucal, disestesia y cambio de sabor (Tabla 1). Destaca que hay una alta prevalencia en mujeres menopáusicas y que diversos estudios muestran comorbilidades psicosociales y psiquiátricas. También describe la existencia de pruebas de laboratorio e imagen que demuestran cambios tanto en el sistema nervioso periférico, como en el sistema nervioso central, pero no especifica cuáles. Además, no incluye en la clasificación el síndrome de boca ardiente secundario a trastornos locales (liquen plano, candidiasis, hiposalivación) o sistémicos (anemia, medicación, déficits de ácido fólico y vitamina B12, diabetes o síndrome de Sjögren), considerándolo motivo de debate (ICHD-3, 2018).

El diagnóstico de la BA según la ICOP implica que se hayan realizado test cuantitativos sensoriales (Tabla 1). En esta clasificación no encontramos una descripción de dichas pruebas, aparte de informar de que consisten en analizar la sensibilidad del tejido afectado (ICOP, 2020). Dichas pruebas pueden ser negativas (hipostesia y/o hipoalgesia) o positivas (hiperalgesia y/o alodinia) y tienen como objetivo medir la respuesta a estímulos térmicos y de vibración calibrados (Yilmaz y cols., 2016). Los test cuantitativos sensoriales no dejan de ser subjetivos, lo que ha levantado ciertas críticas, pero son rápidos y sencillos de realizar y nos dan información acerca de la posible pérdida o ganancia de función sensorial en patologías neuropáticas periféricas (Jaaskelainen, 2019). La ICOP utiliza los términos síndrome de boca ardiente con cambios somatosensoriales y síndrome de boca ardiente sin cambios somatosensoriales. Es habitual que los test cuantitativos sensoriales sean anormales, aunque es raro que las alteraciones sean marcadas. Estas posibles alteraciones sensoriales podrían indicar la posibilidad de que la BA fuera una neuropatía, aunque para los autores de esta clasificación hace falta más investigación al respecto.

Respecto al dolor, según la ICOP, este suele ser bilateral y su intensidad fluctúa. El lugar principal de afectación es la lengua y se suele acompañar en 2/3 de los pacientes de xerostomía, disestesia y alteraciones en el gusto. También se describe como aparece frecuentemente en mujeres menopáusicas y como se asocia a comorbilidades similares a las de otros dolores crónicos. La ICOP incluye, por su parte, la entidad “Síndrome de Boca Ardiente probable” cuando se cumplen todos los criterios diagnósticos pero el dolor tiene menos de 3 meses de evolución. También añade el término “síntomas de boca ardiente” como aquellos fenómenos anteriormente denominados síndrome de boca ardiente secundario y que se deben a alteraciones locales y sistémicas. El diagnóstico de

BA sólo puede hacerse, según la ICOP, cuando todas estas causas locales y sistémicas han sido excluidas (ICOP, 2020)

Fact Sheets. IASP, 2016	Clasificación internacional de cefaleas. ICHD-3, 2018	Clasificación Internacional de dolor orofacial. ICOP, 2020
Sensación de ardor intraoral crónico que no tiene ninguna causa identificable, ya sea enfermedad local, regional o sistémica.	<p>Sensación intraoral de quemazón o disestesia, que recurre diariamente durante, al menos, 2 horas durante, al menos, 3 meses, sin lesiones causantes clínicas evidentes.</p> <p>A. Dolor oral que cumple B y C</p> <p>B. Recurre diariamente más de 2 horas durante más de 3 meses</p> <p>C. El dolor cumple ambas características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. quemante 2. superficial en la mucosa oral <p>D. La mucosa oral tiene apariencia normal y su examen clínico, incluyendo test sensoriales, es normal</p> <p>E. No se encuadra mejor en ningún otro diagnóstico ICHD-3</p>	<p>Sensación intraoral de quemazón o disestesia, que recurre diariamente más de 2 horas al día, más de 3 meses, sin lesiones causantes evidentes al examen e investigación clínica.</p> <p>A. Dolor oral que cumple B y C</p> <p>B. Recurre diariamente más de horas durante más de 3 meses</p> <p>C. El dolor cumple ambas características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. quemante 2. superficial en la mucosa oral <p>D. La mucosa oral tiene apariencia normal y las causas locales y sistémicas han sido excluidas</p> <p>E. No se encuadra mejor en ningún diagnóstico ICOP o ICHD-3</p>

Tabla 1. Definición y criterios diagnósticos para la BA IASP(2016), ICHD-3(2018) e ICOP(2020)

Esta gran variabilidad de definiciones y criterios diagnósticos fue valorada por el grupo de trabajo de Ariyawardana y cols. en 2019, a raíz del World Workshop of Oral Medicine VII celebrado en Gotemburgo. Ariyawardana y cols. realizaron una revisión sistemática sobre las definiciones y los criterios diagnósticos de la BA utilizados en estudios clínicos aleatorizados, con el objetivo de enumerar y evaluar las definiciones de BA utilizadas y, también, evaluar sus criterios diagnósticos (de inclusión y exclusión) (Ariyawardana y cols., 2019). Para ello seleccionaron a texto completo 36 artículos. Estos autores observaron como el principal motivo de inclusión en pacientes sospechosos de BA era el dolor y el principal motivo de exclusión la presencia de cualquier lesión en la mucosa, seguida de la diabetes, déficits nutricionales, candidiasis oral, hiposalivación, polimedicación y alteraciones tiroideas. Según los autores, la heterogeneidad en las definiciones de la BA compromete la validez de los resultados en los estudios clínicos realizados, los hace menos reproducibles y contribuye a la confusión entre clínicos e

investigadores (Ariyawardana y cols., 2019). Los criterios de inclusión deberían estar claramente establecidos, no ser controvertidos y ser usados de manera consistente a través de los diferentes estudios, cosa que, en la actualidad, no sucede con la BA. Además, estos autores comentan que se debería tener en cuenta cuáles son los desencadenantes del cuadro e intentar incluirlos en los estudios. Exactamente lo mismo ocurre con los criterios de exclusión, que no son utilizados de manera homogénea por los distintos autores, lo que repercute en la calidad de los estudios. Estos autores proponen, con objeto de aumentar la calidad y la aplicación práctica de los estudios clínicos, que se cree un consenso entre expertos para definir correctamente la entidad, incluyendo criterios diagnósticos de inclusión y exclusión específicos para los futuros estudios. Todo esto debe acompañarse de la descripción minuciosa de todos los síntomas y signos diagnósticos, incluyendo pruebas complementarias. Además, las revisiones sistemáticas deberían considerar los diseños de los estudios incluidos para valorar su calidad y posible exclusión (Ariyawardana y cols., 2019).

1.2. Naturaleza de la entidad

Resulta complejo definir claramente una entidad cuando ni siquiera se ha podido aclarar su naturaleza. Desde los primeros trabajos acerca de la BA en 1803, hasta finales del S.XX, se ha considerado a esta entidad como una patología de origen psicógeno y somático en la mayor parte de los casos (Perier y Boucher, 2019). Los primeros trabajos, a principios del siglo XIX destacaban el carácter idiopático de la entidad. En el segundo tercio del siglo, hasta el año 1866, la mayoría de las publicaciones científicas coincidían en que la BA era una alteración neuropática de origen central. A principios del siglo XX, la mayor parte de la producción científica empezó a considerar la BA como un problema psicológico, relacionado con la hipocondría y la autosugestión (Tabla 2).

Primeros reportes (1803-1875)	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor continuo, severo y prolongado sin alteración en lengua. Portal, 1803 • Glosalgia idiopática. Breschet y Finot, 1817 • Dolor lingual paroxístico. Halliday, 1832 • Neuralgia lingual. Basset, 1859 • Glosodinia. Valleix, 1866 • Glosalgia organopática, neuropática, simpática, isquémica y nerviosa. Spring, 1870 • Glosalgia sin lesiones. Rigal y Jaccoud, 1875
Etapa germánica (1833-1866)	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades extrañas de la lengua. Albert, 1885 • Glosodinia exfoliativa. Kaposi, 1885 • Glosodinia de origen central. Schwimmer, 1886
Etapa francesa (1887-1920)	<ul style="list-style-type: none"> • Úlceras imaginarias de la lengua. Verneuil, 1887 • Glosodinia autosugestiva e hipocondriaca. Pitres y Poyet, 1887 • Glosodina cancerofóbica. Galippe, 1891 • Enfermedades de la lengua. Butlin y Specer, 1900
Etapa americana (1920-1939)	<ul style="list-style-type: none"> • Lengua ardiente. Engman, 1920 • Glosopirosis. Beall, 1922 • Lengua urente. Lain, 1928 • Lengua ardiente. Fox, 1935 • Boca ardiente y seca. Landa, 1939

Tabla 2. Evolución de nomenclatura y consideraciones etiopatogénicas de la BA (Perier y Boucher, 2019)

Desde 1950, la etiopatogenia de la entidad ha estado en continuo debate. En el año 2016, la IASP celebró el año del dolor orofacial, publicando una serie de guías clínicas en las que consideraba a la BA una neuropatía. Lo mismo ocurre con la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) que, en su última clasificación de cefaleas, incluye el término síndrome de boca ardiente dentro del grupo 13: lesiones dolorosas de los pares craneales y otras algias faciales considerándolo una neuropatía (ICHD-3). No ocurre lo mismo en la Clasificación Internacional de Dolor Orofacial en la que se considera la BA un dolor idiopático, junto al dolor facial idiopático persistente, el dolor dentoalveolar idiopático persistente y el dolor facial unilateral constante con ataques adicionales (ICOP, 2020) (Tabla 3).

13. Lesiones dolorosas de los pares craneales y otras algias faciales (ICDH-3)	6. Dolor orofacial idiopático (ICOP)
13.1 Dolor atribuido a lesión o enfermedad del nervio trigémino 13.2 Dolor atribuido a lesión o enfermedad del nervio glosofaríngeo 13.3 Dolor atribuido a lesión o enfermedad del nervio intermediario 13.4 Neuralgia occipital 13.5 Síndrome cuello-lengua 13.6 Neuritis óptica dolorosa 13.7 Cefalea atribuida a parálisis isquémica del oculomotor 13.8 Síndrome de Tolosa-Hunt 13.9 Síndrome de Raeder's 13.10 Neuropatía oftalmopléptica recurrente dolorosa 13.11 Síndrome de boca ardiente 13.12 Dolor facial idiopático persistente 13.13 Dolor neuropático central	6.1 Síndrome de boca ardiente 6.2 Dolor facial idiopático persistente 6.3 Dolor dentoalveolar idiopático persistente 6.4 Dolor facial constante unilateral con ataques adicionales

Tabla 3. Clasificación de la BA como dolor neuropático en ICHD-3 y como dolor idiopático en la ICOP

Aún así, la ICOP deja abierta la puerta a una futura consideración de la BA como una neuropatía, ya que asegura que hay diversos estudios que defienden el carácter neuropático de la entidad a partir de diferentes pruebas de laboratorio e imagen (ICOP, 2020). Muchos autores han apoyado la naturaleza neuropática de la BA en los últimos años y, probablemente, no hayan sido más por la falta de estudios de calidad. Una de las autoras más prolíficas y que más defiende la naturaleza neuropática de la BA es Jääskeläinen. De todos sus artículos destaca la revisión de la literatura titulada “*Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition?*” que publicó en la revista Pain, con motivo del 6th International Meeting of the IASP Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG) en el año 2017 (Jaaskelainen, 2017). En este artículo, Jääskeläinen confirma que la investigación realizada en BA en las dos últimas décadas, usando criterios diagnósticos estrictos con diagnóstico clínico neurofisiológico y neuropatológico apoyados en pruebas de imagen, ha revelado implicación neuropática a distintos niveles en la mayor parte de los pacientes (Jaaskelainen, 2017) como se describe a continuación:

- Implicación del sistema nervioso periférico (SNP) en BA: La mayoría de los pacientes con BA presentan hipoestesia en test térmicos, probablemente por daño en las fibras nerviosas terminales del epitelio de la lengua. También se ha sugerido que las fibras A δ , encargadas del gusto, se ven alteradas en los pacientes con BA, de ahí la aparición de disgeusia en un elevado número de pacientes (Borsani y cols., 2014; Kho y cols., 2013; Klasser y Epstein, 2012).
- Implicación del sistema nervioso central (SNC) en BA: Se han demostrado cambios cerebrales típicos de dolor central o neuropático en los pacientes BA, encontrándose también menos activación a la altura del tálamo, probablemente por desaferenciación de las vías somatosensoriales. Existen además trabajos que muestran cierta alteración en la vía nigroestriatal, lo que provoca cierta alodinia en la distribución trigeminal. Además, suele acompañarse de alteraciones emocionales y psiquiátricas lo que puede deberse al bajo tono dopaminérgico característico de estos pacientes (Khan y cols., 2014).

Revisando las diferentes clasificaciones, cabe pensar que la BA es una entidad neuropática, pero la falta de conocimiento completo de su etiología y fisiopatología obligan a encuadrarla como una entidad idiopática. Sería lógico pensar que los tratamientos que son efectivos en el tratamiento de cualquiera de las entidades incluidas en el apartado de lesiones dolorosas de los pares craneales y de las algias faciales de la ICHD-3 puedan serlo también para la BA, por lo que deberán tenerse en cuenta a la hora de investigar el manejo de esta entidad.

1.3. Etiología y fisiopatología

Tanto la etiología como la fisiopatología de la BA hoy por hoy son desconocidas. La mayor parte de los autores han centrado sus investigaciones en valorar posibles daños o alteraciones neuropáticas tanto periféricas como centrales.

Existen estudios (Borsani y cols. 2014) que han demostrado una densidad menor de fibras nerviosas en el epitelio lingual en los pacientes con BA. Esta menor densidad tendría relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, pero no con la severidad de sus síntomas. En estos pacientes las fibras nerviosas subpapilares y epiteliales sufrieron ciertas alteraciones morfológicas, observándose procesos degenerativos en los

axones, lo que demuestra que la BA está asociada a neuropatías de las fibras sensitivas de la lengua. Borsani y cols., en el año 2014, publicaron un estudio caso-control acerca de las alteraciones epiteliales de los neuroreceptores vaniloideos (TRPV1) y canabinoides (CB1 y CB2) en la lengua de 16 pacientes mediante biopsias de 3mm y estudios inmunohistoquímicos. Los TRPV1 están involucrados en las sensaciones de calor y quemazón y los receptores canabinoides actúan gracias al sistema inhibitorio reduciendo la hiperalgesia y la inflamación. Borsani y cols. encontraron más TRPV1 alterados en la lengua de los pacientes con BA, lo que confirma la sensación quemante y su posible relación con el sistema endocanabinoide (Borsani y cols. 2014).

Kho y cols, por su parte, encontraron alteradas las mucinas linguales, adaptadas a la irritación crónica que producía cambios neuroplásticos (Kho y cols., 2013), es decir, cambios adaptativos neuronales a esta nueva situación. También existen autores que comentan que en los pacientes con BA existe una hipofunción del nervio cuerda del tímpano. El nervio cuerda del tímpano es, junto al glossofaríngeo, el encargado de las funciones gustativas de la lengua. Una alteración del sistema inhibitorio a nivel del cuerda del tímpano o, incluso, del glossofaríngeo rompería el equilibrio funcional entre los pares craneales V, VII y IX, considerando como dolorosa cualquier actividad normal del trigémino (Klasser y Epstein, 2012).

Según ciertos estudios la inhibición del sistema dopaminérgico nigroestriado, encargado de los movimientos motores, está disminuida en pacientes con BA, reduciéndose así la supresión central del dolor. Khan y cols. realizaron un estudio caso-control durante el año 2014 en el que analizaban la sustancia gris, la sustancia blanca y las interconexiones funcionales encefálicas mediante morfometría basada en vóxel y anisotropía fraccional en un grupo de pacientes diagnosticadas de BA y un grupo control (18 pacientes en total). La morfometría basada en vóxel es una prueba de imagen utilizada en investigación de diferencias focales en la anatomía del cerebro, usando técnicas estadísticas de aproximación paramétrica mediante la división del cerebro en voxels. En los pacientes con BA se observa un aumento de la sustancia gris, bajos niveles de la anisotropía fraccional en el lado derecho y una disminución en las mediciones de sustancia gris en el lado izquierdo, viéndose también alteradas las conexiones interhemisferio y las conexiones entre hipocampo y córtex cerebral (Khan y cols., 2014). Estos patrones observados de activación cerebral son similares a los de otros dolores neuropáticos de origen central.

La BA afecta mayoritariamente a mujeres, un 90% de ellas peri o postmenopáusicas (Komiya y cols., 2013), por lo que muchos autores han sugerido que una alteración en las hormonas femeninas puede predisponer a las mujeres a sufrir BA. Lo mismo sucede con los esteroides neuroactivos y la desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Durante y tras la menopausia los niveles de estradiol, estrógenos y progesterona disminuyen hasta llegar a un tercio de sus niveles normales. La disminución de estrógenos frena la síntesis de neurotransmisores y acelera su catabolismo y la disminución de la progesterona disminuye la acción gabaérgica. La pregnenolona y la dihidroepiandrosterona que influyen en las vías descendentes de dolor se ven alteradas por la menopausia. En el año 2012, Kim y cols. investigaron marcadores salivales relacionados con la BA (Komiya y cols., 2013). Para ello realizaron un estudio con 30 pacientes con BA y 20 pacientes control mediante mediciones de saliva estimulada y no estimulada. En dicha saliva estudiaron los niveles de cortisol, 17b-estradiol, progesterona, dihidroepiandrosterona y la actividad enzimática de la alfa-amilasa concluyendo que los pacientes con BA tenían niveles significativamente mayores de cortisol en saliva no estimulada y de 17b-estradiol en la saliva estimulada. Esto apoya las tres grandes vías etiopatogénicas inmunoendocrinas: alteración de hormonas sexuales femeninas, disminución de esteroides neuroactivos e hipofunción del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (Komiya y cols., 2013).

Dos años después, Koike y cols. diseñaron un estudio caso-control para evaluar las funciones inmunológica (subpoblaciones de linfocitos) y endocrina (eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y sistema simpático adrenomedular) en 47 pacientes con BA y 47 pacientes control, realizando también test psicológicos. Estudiaron los niveles de CD4, CD8 y ratio CD4/CD8 en plasma como medidas de sistema inmune innato y células natural killer como sistema inmune adquirido. También estudiaron los niveles de hormona adrenocorticotrópica y cortisol para valorar eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y adrenalina y noradrenalina para el sistema simpático adrenomedular. No encontraron diferencias en cuanto a niveles de depresión en ambos grupos, pero sí mayores niveles de ansiedad en los pacientes con BA. Además, encontraron menores niveles de adrenalina, menor número de CD8 en BA y mayor ratio CD4/CD8 en pacientes con BA lo que demuestra una respuesta inmunoendocrina disminuida en pacientes con BA (Koike y cols., 2014).

Jääskeläinen y Woda, por su parte, consideran que la BA está causada por la combinación de agentes estresantes, como la ansiedad crónica o el estrés postraumático, la menopausia, presencia de ciertos agentes neurotóxicos y la susceptibilidad genética. Todo esto provoca una alteración de la regulación hormonal, alteraciones en las fibras nerviosas periféricas e hipofunción del sistema nigroestriatal, que desencadenan una neuropatía central o periférica en un paciente con el sistema inhibitorio alterado (Jääskeläinen y Woda, 2017).

1.4. ¿Síndrome o trastorno?

Síndrome (de la palabra griega *syndrome*: "simultaneidad") se ha definido clásicamente como un “estado patológico asociado a una serie de síntomas simultáneos, generalmente tres o más”. La Real Academia de la lengua española (RAE) lo define como “el conjunto de síntomas característicos de una enfermedad o un estado determinado”. Por otra parte, la RAE define el trastorno como “cualquier alteración en el funcionamiento de un organismo o de una parte de él o en el equilibrio psíquico o mental de una persona”.

Históricamente, la BA se ha descrito como un síndrome, asociándose a dolor, disgeusia y xerostomía; pero también a ciertas alteraciones emocionales e incluso hormonales. Pero, lo que está claro, es que no se pudo encontrar un consenso respecto a la presencia en todos los pacientes de una o varias de estas características clínicas. A colación de esta falta absoluta de consenso respecto a las características clínicas de la BA, Miller y cols., en 2019 se cuestionaron si ésta debe denominarse síndrome o trastorno, teniendo en cuenta que los pacientes con BA no siempre sufren una serie de signos y síntomas propios de la enfermedad (Miller y cols., 2019).

El debate es tan profundo que la IASP, en su última clasificación de enfermedades (ICD-11), incluye el término “dolor de boca ardiente crónico”(Nicholas y cols., 2019), excluyendo la palabra síndrome. Dentro de la nueva clasificación de enfermedades se contempla, por primera vez, el dolor persistente primario como una enfermedad en sí misma. El dolor persistente primario es aquel dolor que persiste durante más de 3 meses y se asocia a gran estrés emocional (ansiedad, enfado, frustración o depresión) y/o a incapacidad funcional (interfiere en las actividades diarias y altera el rol social) y, además, no puede atribuirse a ningún otro diagnóstico. Por tanto, la sola experiencia de dolor crónico o persistente debería ser suficiente para que el paciente recibiera toda la ayuda posible por parte de los profesionales de la salud (Nicholas y cols., 2019). Según

esta clasificación de dolor crónico o persistente primario, la boca ardiente crónica se incluiría dentro del dolor crónico primario orofacial junto con la migraña crónica, la cefalea tensional crónica, las cefaleas trigémino-autonómicas, la disfunción temporomandibular crónica y otros dolores orofaciales primarios crónicos como puede ser el dolor facial idiopático persistente.

En medicina, se utiliza trastorno como una traducción poco específica del concepto inglés “disorder”. Cabría pensar, por tanto, que un síndrome debe acompañarse siempre de una serie de síntomas o signos clínicos característicos, mientras que un trastorno es, más bien, un mal funcionamiento. Quizás sea más adecuado referirse, por tanto, a la BA como un trastorno, más que como un síndrome. O dar un paso más y no acompañar a la BA de ninguno de estos nombres.

2. Perfil de salud de los pacientes con Boca Ardiente

2.1. Salud general y comorbilidades

La relación entre la BA y ciertas alteraciones en el estado de salud general de los pacientes y el estudio de diferentes comorbilidades ha sido objeto de estudio y discusión en los últimos años (Ariyawardana y cols., 2019; Suga y cols., 2020).

La BA, al igual que otros dolores persistentes, suele acompañarse de ansiedad, depresión (Adamo y cols., 2018; Galli y cols., 2017; Jaaskelainen & Woda, 2017; Mitsikostas y cols., 2017) y pobre calidad del sueño (Adamo y cols., 2018). Algunos estudios además han analizado, con gran controversia en sus resultados, la posible asociación entre el uso de diferentes medicamentos, como pueden ser los ansiolíticos (Azzi y cols., 2019) y los antihipertensivos (Adamo y cols., 2020; Adamo y cols., 2018; Azzi y cols., 2019), y la BA.

Por otro lado, también existen trabajos que confirman bajos niveles de vitaminas (como la B1, B2, B6, B12), el ácido fólico, el hierro, el zinc, ciertos minerales y el aumento de los niveles de glucosa (Acharya y cols., 2018; Lin y cols., 2013; Morr Verenzuela y cols., 2017).

Uno de los síntomas de los pacientes con BA es la xerostomía aunque la mayoría de los autores consideran esta sensación una consecuencia del consumo de medicamentos xerostomizantes para otras patologías por parte de estos pacientes (Acharya, Carlen y cols., 2018; Acharya, Hagglin y cols., 2018; Lee y cols., 2015). Acharya y cols., en 2018,

realizaron un estudio clínico comparando la saliva estimulada y no estimulada entre 56 pacientes mujeres con BA y un grupo control similar en edad y sexo. Las pacientes con BA mostraron menos saliva estimulada y no estimulada, mayor hiposalivación y mayor xerostomía, y también mayor número de enfermedades y mayor consumo de medicamentos. Según estos autores, los pacientes tenían menores niveles de saliva estimulada y no estimulado, pero cuando ajustaron estos resultados al número de enfermedades y medicación con regresión lineal las diferencias dejaron de ser significativas (Acharya, Hagglin y cols., 2018). Llama la atención leer que los autores de este trabajo aseveran que los resultados de este estudio contradicen los de su estudio paralelo con las mismas pacientes (Acharya, Carlen y cols., 2018) en el que concluyeron que la xerostomía y los problemas de piel resultaban potentes predictores de BA.

2.1.1. Alteraciones en analíticas de sangre

No son muchos los estudios que han estudiado las alteraciones en las analíticas de sangre en los pacientes que sufren BA aunque, por lo general, coinciden en que suelen estar alteradas, presentando ciertos déficits.

En su estudio publicado hace casi 10 años, Lin y cols. analizaron si había relación entre el BA y el déficit de hemoglobina, hierro, vitamina B12 y ácido fólico. También estudiaron si los pacientes con BA tenían altos niveles de homocisteína o anticuerpos de células parietales gástricas. Para ello, analizaron 399 pacientes con BA, comparándolos con 399 controles. Concluyeron que los pacientes con BA sufrían mayores déficits de hemoglobina, hierro y vitamina B12, mientras que los niveles de homocisteína y anticuerpos de células parietales gástricas eran más altos. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en el ácido fólico (Lin y cols., 2013).

Por su parte, Morr Verenzuela y cols. realizaron un estudio retrospectivo de las analíticas de sangre de 659 pacientes con BA, encontrando niveles inferiores de vitamina D3, vitamina B2, vitamina B6, zinc, vitamina B1, hormona estimulante de la tiroides (TSH), vitamina B12 y ácido fólico. Además, encontraron altos niveles de glucosa en el 23.7% de los pacientes con BA (Morr Verenzuela y cols., 2017).

En un estudio publicado en el año 2020, Chiang y cols. analizaron los niveles de hemoglobina, hierro, vitamina B12, ácido fólico, homocisteína y anticuerpos de células parietales gástricas en un grupo de pacientes diagnosticados de BA comparándolo con

442 pacientes sanos. Encontraron niveles más bajos de hemoglobina, hierro y vitamina B12 en el grupo de BA (Chiang y cols., 2020).

2.1.2. Presencia de enfermedades y comorbilidades

Alvan R. Feinstein definió, en 1970, la comorbilidad como la “presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario y el efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales entre sí” (Feinstein, 1970). La RAE, por su parte, define comorbilidad como la coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.

La presencia de enfermedades y comorbilidades en los pacientes BA es bastante habitual, y ha sido objeto de estudio. Existen diferentes trabajos cuyo objetivo es encontrar una posible relación entre la BA y distintas enfermedades sistémicas, pero lo único que se ha ido comprobando en los últimos años es que la BA coexiste, en muchas ocasiones, con alteraciones psicológicas (Galli y cols., 2017).

La coexistencia con alteraciones psicológicas puede deberse a la propia cronicidad del dolor. La persistencia de dolor más allá del tiempo normal de recuperación se asocia a depresión y ansiedad, y esto ocurre más habitualmente en aquellas entidades con dolor persistente primario como es la BA (Miller y cols., 2019). Galli y cols. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, en el año 2017, con el objetivo de analizar factores psicológicos, psiquiátricos o de personalidad que pudieran relacionarse con la BA. Incluyeron 14 estudios, analizando un total de 694 participantes entre los 28 y 84 años, con mayor número de mujeres. La mayor parte de los estudios describieron una asociación, que no causa-efecto, entre la BA y la ansiedad y la depresión. Algunos estudios, además del perfil psicológico de los pacientes, también analizaron su personalidad, aunque con resultados dispares. Uno de ellos no encontró diferencias entre el grupo BA y el grupo control (Merigo y cols., 2007). Y otros confirmaron niveles más altos de neuroticismo (Al Quran, 2004; de Souza y cols., 2015), evitación del daño (Zakrzewska, 2013) y perfil obsesivo-compulsivo (Maina y cols., 2005) en el grupo BA respecto al grupo control. También se ha reportado cancerofobia en alguno de los artículos (Sardella y cols., 2006). Para Galli y cols. son necesarios más estudios que analicen el papel del perfil psicológico del paciente con BA y la aproximación multidisciplinar a esta entidad (Galli y cols., 2017).

Para Mignogna y cols. la gran mayoría de los pacientes con BA presentan otras comorbilidades sistémicas somatomorfas como acúfenos, cefaleas o colon irritable (Mignogna y cols., 2011). Acharya y cols. por su parte, intentaron investigar los factores clínicos inherentes a la BA, concluyendo que las alteraciones de la piel y la xerostomía están fuertemente asociadas a la BA, aunque sospechan que esta xerostomía se debe más al uso de otras medicaciones que a la propia BA (Acharya, Carlen y cols., 2018).

La presencia de otras patologías como la diabetes o enfermedades tiroideas ha sido reportada por Suga y cols (Suga y cols., 2020) levantando controversia entre distintos autores especializados en BA (Ariyawardana y cols., 2020). Según Ariyawardana y cols. el diagnóstico de la BA se basa en la exclusión de las causas potenciales de ardor bucal. Estos autores piensan que es importante recordar que las asociaciones no indican causalidad, por lo que una comorbilidad con una prevalencia baja no indica necesariamente que esta comorbilidad tenga que ver con la aparición de, en este caso, la BA.

2.1.3. Consumo de medicamentos

Cabe pensar que, a mayor número de enfermedades, mayor es el número de medicamentos consumidos. En su estudio del año 2005, Lamey y cols. analizaron el estado de salud de los pacientes con BA, centrándose en el consumo de medicación. Analizaron la medicación de 84 pacientes con BA, comparándola con 73 controles. Observaron mayor consumo de ansiolíticos e hipnóticos en los pacientes con BA.

Azzi y cols. en el año 2019 compararon el consumo de medicación de 150 pacientes con BA respecto a 150 pacientes control. Encontraron que los antihipertensivos y los betabloqueantes estaban inversamente correlacionados con la BA (su uso era menor en pacientes con BA), mientras que los ansiolíticos, pero no los antidepresivos o los antipsicóticos, eran consumidos de forma significativamente mayor por los pacientes con BA (Azzi y cols., 2019).

Adamo y cols. por su parte, describieron que la mitad de los pacientes con BA de su estudio consumían anticoagulantes, mientras que 1 de cada 10 consumía betabloqueantes, inhibidores de bomba de protones, estatinas, antagonistas de los canales de calcio o levotirosina (Adamo y cols., 2020).

2.2. Calidad de vida

Cabe pensar que debido a que la BA se ha considerado un dolor crónico, los pacientes que la sufren pueden tener disminuida su calidad de vida. La presencia de comorbilidades, la afectación del estado emocional y la mayor sensibilidad al dolor de estos pacientes hace que su calidad de vida esté alterada (Acharya, Carlen y cols., 2018; Adamo y cols., 2020; Lee y cols., 2015; López-Jornet y cols., 2015; Souza y cols., 2011).

Souza y cols. compararon la calidad de vida de 26 pacientes con BA respecto a 27 pacientes control. Para ello utilizaron cuestionarios de salud general (SF-36) y de impacto en la salud oral (OHIP-49). El cuestionario SF-36 es un cuestionario que valora el estado de salud de manera general, permitiendo valorar numéricamente diferentes dimensiones de la salud del individuo. Contiene 36 preguntas que valoran 8 dimensiones de salud: “funcionamiento físico, limitación por problemas físicos, dolor corporal, funcionamiento o rol social, salud mental, limitación por problemas emocionales, vitalidad y percepción general de la salud. Los resultados elevados muestran una mejor salud” (Ware y Gandek, 1998).

Por su parte, el cuestionario OHIP-49 (Slade, 1997) valora el impacto en la salud oral de paciente de diferentes alteraciones orales o sistémicas. Está formado por 49 preguntas que se dividen en limitación funcional, dolor, incomodidad psicológica, función física, función psicológica, función social e incapacidad. A mayor resultado, peor es la calidad de vida en relación a la salud oral del paciente. Souza y cols. encontraron resultados significativamente más bajos en todos los apartados del cuestionario SF-36 y más altos en todos los del OHIP-49 en los pacientes con BA, concluyendo que la BA influía negativamente en la calidad de vida de los pacientes (Souza y cols., 2011).

López-Jornet y cols., han publicado varios trabajos analizando el impacto de la BA en la calidad de vida de los pacientes con BA, utilizando distintos cuestionarios de depresión, sueño y de impacto en la calidad de vida en relación a la salud oral (OHIP-14). El cuestionario OHIP-14 (Slade, 1997) es un cuestionario validado frecuentemente utilizado hoy en día que cubre los mismos apartados que el OHIP-49 pero con un menor número de preguntas. En uno de sus estudios López-Jornet y cols. analizaron la calidad del sueño y el OHIP-14 en 70 pacientes con BA comparándolo con 70 pacientes control. Encontraron diferencias significativas en el resultado de OHIP-14 y peor calidad del sueño de los pacientes BA (López-Jornet y cols., 2015), por lo que la calidad de vida de los pacientes con BA estaba disminuida en relación al grupo control. Un año antes, habían

realizado un estudio para analizar la presencia de sodio, potasio, magnesio, calcio, hierro, cobre, zinc, manganeso, boro, paladio, azufre, aluminio, plomo, cadmio, cromo, níquel, arsenio, berilio, bismuto, cobalto, litio, molibdeno, antimonio, selenio, estroncio, titanio, talio y vanadio en pacientes BA y midieron la calidad de vida en relación a la salud oral utilizando el OHIP-14. Compararon 28 pacientes BA con 30 controles encontrando también peor calidad de vida en relación a la salud oral en los pacientes con BA respecto a los controles (López-Jornet y cols., 2014).

Lee y cols., además de analizar distintas variables en la saliva de 33 pacientes con BA respecto a 30 controles, estudiaron también los resultados del cuestionario OHIP-14, encontrando diferencias significativas entre los pacientes con BA y los controles, siendo peor la calidad de vida en relación a la salud oral en los pacientes con BA (Lee y cols., 2015).

Acharya y cols. en 2018, compararon el estado de salud general de 56 pacientes con BA respecto a un grupo control. Utilizaron también el cuestionario OHIP-14 encontrando también peor calidad de vida en relación a la salud oral en los pacientes con BA (Acharya, Carlen, y cols., 2018).

El único artículo publicado en el que no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con BA y controles respecto al OHIP-14 (aunque los resultados eran también peores en el grupo BA) fue el publicado por Yang y cols. en 2018. En este artículo comparaban estado psicológico e impacto en la salud oral de 39 pacientes con estomatitis aftosa recurrente, 45 con liquen plano oral, 15 con BA y 45 controles (Yang y cols., 2018).

El estudio más actual en el que se analizó el impacto en la salud oral de la BA con el cuestionario OHIP-14 es el publicado por Adamo y cols. en 2020. Estos autores sí que encontraron una calidad de vida significativamente peor en los pacientes con BA (Adamo y cols., 2020).

3. Manejo terapéutico de la Boca Ardiente

3.1. Tratamientos estudiados

El incompleto conocimiento de la etiopatogenia de la BA explica la ausencia de tratamientos completamente efectivos. En el año 2016, se publicó una revisión sistemática Cochrane sobre el manejo terapéutico de la BA (McMillan y cols., 2016). En

ella se analizaron todas las opciones terapéuticas utilizadas en estudios publicados: antipsicóticos, antidepresivos, benzodiacepinas, anticonvulsivantes, colinérgicos, complementos alimenticios, fotobiomodulación, tratamientos tópicos, barreras físicas y manejo psicológico (Tabla 4).

Las conclusiones de los autores de esta revisión sistemática confirmaron la ausencia de evidencia científica suficiente para apoyar o desechar cualquiera de las intervenciones descritas. Además, se advertía que era necesario realizar más estudios clínicos aleatorizados de mayor calidad para establecer qué tratamientos son más efectivos.

Por su parte, Liu y cols. publicaron en el año 2018 otra revisión sistemática sobre los posibles tratamientos de la BA, analizando prácticamente los mismos estudios y concluyendo que es necesario realizar más estudios clínicos aleatorizados de calidad (Liu y cols., 2018). En ese mismo año, Souza y cols. realizaron, también, otra revisión sistemática sobre el tema, aunque ellos sí que concluyeron que los antidepresivos (en los que incluyen clonazepam, amisulprida, paroxetina, sertralina y trazodona) y el ácido alfalipoico han obtenido resultados prometedores, aunque siguen siendo necesarios más estudios de calidad (de Souza y cols., 2018)

Por tanto, podemos aseverar que el manejo de la BA supone un reto para el clínico. Ninguna de las terapias utilizadas hasta el momento ha conseguido resultados óptimos como terapias de primera línea. A continuación, revisaremos los tratamientos evaluados hasta la fecha para el tratamiento de la BA siguiendo la clasificación (Tabla 4) utilizada en la revisión sistemática Cochrane (McMillan y cols., 2016).

Tratamientos manejo boca ardiente

- Antidepresivos y antipsicóticos
 - Paroxetina
 - Amitriptilina
 - Amisulprida
 - Trazodona
- Anticonvulsivantes
 - Gabapentina
 - Gabapentina + ácido alfalipoico
- Benzodiazepinas
 - Delorazepam sistémico
 - Clonazepam tópico
 - Clonazepam sistémico
- Colinérgicos
 - Betanecol
- Suplementos alimenticios
 - Ácido alfalipoico
 - Ácido alfalipoico + vitaminas
 - Ácido alfalipoico + licopeno + extracto de té verde
 - Hypericum perforatum
 - Catuama
 - Licopeno
- Radiación electromagnética
 - Terapia láser de baja potencia
- Barreras físicas
 - Protector lingual + autocuidados
- Psicoterapia
 - Terapia cognitivo-conductual
- Tratamientos tópicos
 - Colutorio de benzidamida
 - Colutorio de lactoperoxidasa
 - Urea tópica
 - Colutorio de capsaicina

Tabla 4. Tratamientos evaluados en la revisión sistemática Cochrane acerca de tratamientos de la BA (McMillan y cols., 2016)

3.1.1. Antidepresivos y antipsicóticos

Los antidepresivos y antipsicóticos a dosis bajas siempre han sido un tratamiento de segunda línea para el manejo de la BA, ya que su efecto analgésico en patologías de tipo neuropático es bien conocido. Los principales antidepresivos de los que se han publicado estudios para el manejo de la BA son la paroxetina, la amitriptilina, la amisulprina y la trazodona (Fenelon y cols., 2017; Rodríguez-Cerdeira y Sanchez-Blanco, 2012; Tammiala-Salonen y Forssell, 1999; Yamazaki y cols., 2009).

En 2009, Yamakazi y cols. publicaron un estudio prospectivo en el que administraron dosis de paroxetina que variaban entre los 10 y los 30 mg/día a pacientes con BA durante 12 semanas, consiguiendo mejoría en el 80% de los pacientes (Yamazaki y cols., 2009). De los 71 pacientes incluidos sólo terminaron el estudio 52, concluyendo que un 80% de pacientes disminuyeron su dolor en la semana 12 con efectos secundarios transitorios, ya que al recibir la dosis inicial un 42,9% de los pacientes tuvieron náuseas, un 14,3% fotofobia, 14,3% somnolencia, 14,3% malestar, 9,5% palpitaciones y 4,8% cefaleas temblores y fiebre. Los propios autores ven como principal limitación la ausencia de grupo control.

Algo similar ocurre con el uso de la amitriptilina, que suele quedar como segunda línea de tratamiento o como coadyuvante de otras terapias analgésicas y neurolépticas. En 2017, Fenelon y cols. realizaron un estudio retrospectivo, analizando los resultados del tratamiento con amitriptilina en 16 pacientes con BA. Estos pacientes redujeron su dolor a la mitad a los 6 meses de tratamiento, pero el 25% tuvo efectos secundarios como mareos, astenia o adormecimiento (Fenelon y cols., 2017).

Respecto al uso de amisulprida, Rodríguez-Cerdeira y Sánchez-Blanco trataron a 202 mujeres con BA con 50 mg al día de amisulprida durante 6 meses, los resultados de la escala visual analógica (EVA) para el dolor varió de 8.35 al comenzar el estudio a 1.05 a los 6 meses de tratamiento. El problema, fueron los efectos secundarios: un 20% de los pacientes sufrieron ansiedad, un 13% insomnio, un 13% diarrea, un 13% cefaleas, 7% temblores y un 7% xerostomía (Rodríguez-Cerdeira y Sanchez-Blanco, 2012).

La trazodona es, quizás, el menos utilizado de los antidepresivos, encontrando estudios, como el de Tammiala-Salonen y Forssell, en el que no se encontraron diferencias entre el uso de placebo y de 200mg de trazodona al día (Tammiala-Salonen y Forssell, 1999). En este estudio 7 de los 37 pacientes del grupo de trazodona abandonaron el tratamiento por mareos.

3.1.2. Anticonvulsivantes

El uso de anticonvulsivantes como la gabapentina, también ha sido motivo de estudio. Al igual que los antidepresivos, estos fármacos son efectivos para el dolor neuropático. En el año 2011, López-D'alessandro y Escovich realizaron un estudio durante 2 meses con 120 pacientes con BA que dividieron en 4 grupos para su tratamiento: uno con 600mg/día de ácido alfalipoico, otro con 300mg/día de gabapentina, otro con ambos combinados y un grupo placebo. La mayor mejoría (un 70% de los pacientes) se obtuvo combinando gabapentina y ácido alfalipoico, mientras que por separado ambos fueron efectivos sólo en la mitad de los pacientes (Lopez-D'alessandro y Escovich, 2011).

3.1.3. Benzodiazepinas

El clonazepam es, hasta el momento, la benzodiazepina y la terapia más utilizada. El clonazepam es una benzodiazepina, utilizada habitualmente para el manejo del dolor neuropático, que potencia la inhibición nerviosa del dolor mediada por el ácido gama-aminobutírico (GABA_A). Los receptores GABA_A se distribuyen a lo largo de todo el sistema nervioso, tanto a nivel central como a nivel periférico por lo que este tratamiento puede ser efectivo aplicado tanto de forma local como de forma sistémica. Su efecto serotoninérgico, por tanto, actúa sobre el sistema inhibitorio descendente, reduciendo la sensación-dolor tipo ardor en estos pacientes (Cui y cols., 2016; Fenelon y cols., 2017; Kuten-Shorrer y cols., 2017).

Gremeau-Richard y cols. publicaron un estudio clínico en 2004 para evaluar el tratamiento de la BA con clonazepam en 24 pacientes respecto a un grupo placebo. En él utilizaron comprimidos de clonazepam 1 mg que el paciente debía chupar durante 3 minutos y escupir 3 veces al día, comparándolo con un tratamiento placebo. No encontraron resultados completamente satisfactorios ya que 9 pacientes disminuyeron el dolor entre 4 y 7 puntos, otros 7 tuvieron un descenso moderado del dolor entre 2 y 3 puntos y el tercer grupo de 6 pacientes no mejoró. De ellos, 4 pacientes tuvieron mareos, en 2 aumentó la sensación de ardor, uno percibió sequedad oral y otro comportamientos eufóricos (Gremeau-Richard y cols., 2004).

Por su parte Heckmann y cols. en 2012, administraron una dosis de 0,5mg en comprimidos para tragar en 10 pacientes con BA, comparándolo con otros 10 pacientes

con BA que recibieron placebo. Se encontró una mejoría significativa en el grupo clonazepam sin efectos secundarios (Heckmann y cols., 2012).

Los resultados del último metaanálisis publicado acerca de su uso (Cui y cols., 2016) muestran que es un tratamiento efectivo para la remisión de síntomas en pacientes con BA a corto y largo plazo, de forma tópica o sistémica. Además, se sugiere una correlación positiva entre la dosis y su efecto terapéutico dentro de ciertos rangos, limitado por el comienzo de efectos secundarios, como mareos, náuseas y fatiga.

En estudios posteriores, utilizando el clonazepam en solución 5 gotas 0,1mg/mL (Kuten-Shorrer y cols., 2017) ó 10 gotas 0,1mg/mL (Fenelon y cols., 2017) también se han obtenido resultados positivos, pero con ciertos efectos secundarios.

En cambio, según la revisión sistemática de Finnerup y cols. en la que analizaban el tratamiento farmacológico del dolor orofacial, la tasa de éxito del clonazepam es solo del 40%, encontrando muchos efectos secundarios típicos de las benzodiazepinas como fatiga, xerostomía y mareos, en mayor medida si se consume vía oral que aplicado de forma local (chupado o en gotas) (Finnerup y cols., 2015).

3.1.4. Colinérgicos

Los fármacos colinérgicos, que imitan los efectos del sistema nervioso parasimpático, han sido también estudiados para valorar su efecto sobre la BA por su efecto sobre el aumento del flujo salival. En el estudio de Femiano, en el año 2002, se comparó el efecto del bethanechol con ácido alfalipoico, observándose nula mejoría en los pacientes a los que se les administró este colinérgico (Femiano, 2002).

3.1.5. Suplementos alimenticios

Diversos suplementos alimenticios, con el ácido alfalipoico a la cabeza, han sido utilizados como segunda línea de tratamiento. También se han utilizado como primera línea de tratamiento, ya que carecen, en su mayoría, de efectos secundarios o interacciones con otros medicamentos. Debido a que no tienen efectos adversos, se deben tener en cuenta en aquellos pacientes con BA que presenten mayor número de comorbilidades y que consuman mayor número de medicamentos. Estos autores apoyan que el efecto neuroregenerador y antioxidante del ácido alfalipoico provoca mejoría en la

sintomatología de la BA (Cano-Carrillo y cols., 2014; Palacios-Sanchez y cols., 2015; Sardella y cols., 2008; Spanemberg y cols., 2012).

La mayoría de los estudios acerca de los beneficios del ácido alfalipoico fueron publicados hace más de 10 años. En los últimos 10 años destaca el estudio de Palacios-Sánchez y cols. que en el año 2015 publicaron un estudio clínico aleatorizado sobre el uso de ácido alfalipoico para el manejo de la BA. Compararon el uso de ácido alfalipoico 600 mg/día en 30 pacientes con BA y 30 pacientes con BA que recibieron un placebo. El 64% de los pacientes que recibieron ácido alfalipoico mejoró frente al 27.6% del grupo placebo (Palacios-Sanchez y cols., 2015).

Por su parte, Barbosa y cols. compararon el año 2018 el uso de ácido alfalipoico con la fotobiomodulación en 44 pacientes con síndrome de boca ardiente primario y secundario. Los pacientes con síndrome de boca ardiente primario fueron distribuidos en un grupo de 10 pacientes a los que se les aplicó fotobiomodulación y otro de 5 pacientes a los que se les administró ácido alfalipoico. Concluyeron, que el ácido alfalipoico es efectivo en la disminución del dolor en estos pacientes, pero por detrás de la fotobiomodulación (Barbosa y cols., 2018).

López-D'Alessandro y Escovich compararon el ácido alfalipoico, la gabapentina y la combinación de ambos. Para ello, realizaron un estudio clínico aleatorizado a doble ciego con 120 pacientes con BA divididos en cuatro grupos durante 2 meses: 20 con ácido alfalipoico 600 mg/día, 20 con 300 mg/día de gabapentina, 20 con combinación de ambos y 60 placebo. La mejor respuesta fue la obtenida al combinar el ácido alfalipoico y la gabapentina, en este grupo el 70% de los pacientes redujeron su dolor, mientras que solamente con el ácido alfalipoico se redujo el dolor en la mitad de los pacientes (Lopez-D'alessandro y Escovich, 2011)

El *hypericum perforatum* o planta de San Juan, utilizada para el tratamiento de la depresión y la ansiedad, fue utilizada por Sardella y cols. en 21 pacientes con BA respecto a un grupo placebo de 22 pacientes. En este trabajo no obtuvieron resultados positivos de la planta de San Juan en pacientes con BA (Sardella y cols., 2008).

Lo mismo sucedió con el estudio de Cano-Carrillo y cols. acerca del uso de aceite de oliva para el tratamiento de la BA. Estudiaron el efecto del aceite de oliva virgen extra aplicado dos veces al día en spray en 30 pacientes que se enjugaban con ello tres veces al día, comparándolo con 30 controles durante 12 semanas. Según los autores, la capacidad lubricante del aceite y su alto contenido en carotenos provocan un efecto protector en las

mucosas. Los resultados en los dos grupos fueron similares, no encontrándose apenas variación (Cano-Carrillo y cols., 2014)

Spanemberg y cols. obtuvieron mejores resultados con el uso de otra planta medicinal: la catuama (Spanemberg y cols., 2012). La catuama o catuaba es una infusión originaria de Brasil, obtenida a partir de las cortezas de los árboles *Trichiliacatigua* y *Erythroxilym vacciniifolium* con supuestos efectos estimuladores del sistema nervioso. Spanemberg y cols. realizaron un estudio clínico aleatorizado comparando el uso de 2 cápsulas de catuama al día durante 8 semanas con un placebo. Aunque los dos grupos demostraron reducción en los síntomas, la mejoría en el grupo de catuama fue significativamente mayor tras 4 y 8 semanas, manteniéndose durante 12 semanas tras el comienzo del tratamiento (Spanemberg y cols., 2012).

3.1.6. Radiación electromagnética

La fotobiomodulación es objeto de estudio en diversos ámbitos de la medicina y, más específicamente, de la odontología y la medicina oral. Según la última revisión sistemática sobre fotobiomodulación y BA, que se desarrollará en profundidad en el apartado 3.2 de la introducción, la mayoría de los estudios han mostrado que la fotobiomodulación es efectiva a la hora de reducir el dolor en los pacientes con BA (Al-Maweri y cols., 2017).

3.1.7. Barreras físicas

El equipo de López-Jornet y cols. realizó dos estudios sobre el uso de protectores linguales para el manejo de la BA, tanto solos como combinados con Aloe Vera (López-Jornet y cols., 2011, 2013). En el año 2011, publicaron un estudio prospectivo en el que utilizaban a demanda un protector lingual plástico que evitaba el roce de la lengua con los dientes en 65 pacientes con BA. Obtuvieron una mejoría de casi 4 puntos en la EVA en el grupo de pacientes que utilizaron la barrera lingual. Por lo que, según estos autores, el traumatismo parafuncional de la lengua debería ser tenido en cuenta a la hora de diagnosticar y manejar esta patología (López-Jornet y cols., 2011). En un segundo estudio compararon el uso del protector lingual 3 veces al día en 25 pacientes BA, con el uso combinado del protector lingual más aloe vera al 70% tres veces al día en otros 25 y el

uso de protector lingual más placebo tres veces al día en otros 25. No encontrando diferencias significativas entre los tres grupos (López-Jornet y cols., 2013).

3.1.8. Psicoterapia

La principal técnica de manejo psicológico del dolor es la terapia cognitivo conductual (TCC). La TCC ha sido aplicada en diferentes patologías psicológicas, como la depresión y la ansiedad, y físicas, como trastornos dolorosos crónicos (Matsuoka, y cols., 2017). La TCC tiene como objetivo disminuir comportamientos maladaptativos en los pacientes e incrementar los comportamientos adaptativos y positivos. Se trata de una terapia muy útil en la gran mayoría de las alteraciones que cursan con dolor crónico. La premisa básica de la TCC es que los problemas emocionales o físicos son difíciles de cambiar de manera directa, por tanto, es más correcto cambiar los comportamientos provocados por dichos problemas y mejorar la manera de afrontarlos. Este cambio de comportamiento puede conseguirse de distintas formas (Matsuoka y cols., 2017):

- Biofeedback para monitorizar el funcionamiento fisiológico del paciente y hacerle consciente del problema en sí.
- Técnicas de relajación y respiración.
- Exposición al problema.
- Reestructuración cognitiva para identificar y modificar pensamientos maladaptativos relacionados con el problema.

Komiyama y cols. realizaron, en el año 2013, un estudio comparativo del manejo del BA con terapia cognitivo-conductual en 24 pacientes con BA, comparándolas con un grupo control. La conclusión a la que llegaron, tras una sesión colectiva de TCC, es que esta terapia fue efectiva para disminuir el dolor y la ansiedad de los pacientes con BA (Komiyama y cols., 2013).

3.1.9. Tratamientos tópicos

El manejo de la BA con distintos colutorios también ha sido objeto de estudio. Cabe pensar que el uso de colutorios y ungüentos orales, a priori, puede ser una buena opción si este dolor tiene algún tipo de componente local.

Los colutorios con analgésicos como la benzidamida fueron uno de los primeros tratamientos estudiados para el manejo de la BA. Los resultados no fueron positivos, ya que, según Sardella y cols., tiene los mismos resultados que el placebo (Sardella y cols., 1999). Lo mismo ocurrió con los colutorios de peroxidasa (Femiano, 2002) y con los de urea tópica al 10% (Silva y cols., 2014).

El uso de capsaicina tópica, que provoca desfuncionalización nerviosa por sobrecarga de receptores TRPV1 con su consecuente analgesia, está empezando a ser estudiada en profundidad con estudios de calidad, como el de Jorgensen y Pedersen (Jorgensen y Pedersen, 2017). Estos autores realizaron un estudio clínico aleatorizado cruzado a doble ciego en el que compararon la efectividad de un gel de capsaicina oral a concentraciones comprendidas entre 0,01% y 0,025% durante 14 días, con 14 días de lavado y otros 14 días de cambio de concentración en 22 pacientes con BA. En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre ambas concentraciones, disminuyendo el dolor en todos los pacientes, aunque es importante recalcar que 4 pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos gastrointestinales (Jorgensen y Pedersen, 2017).

Azzi y cols. consiguieron una tasa de éxito del 78% tras un año de uso de capsaicina, encontrando el pico de mejoría al primer mes de uso. El éxito de la capsaicina, según estos autores, reside en su capacidad desensibilizante, muy útil en dolor crónico que cursa con procesos de sensibilización central (Azzi y cols., 2017).

3.2. Fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia

La fotobiomodulación o láser frío, fue descrito por Endre Mester en 1967. Este tratamiento consiste en la aplicación clínica no farmacológica y no invasiva de luz roja (600-700nm) e infrarroja (700-950 nm) con una potencia (irradiación) entre 1 mW y 5W/cm² sobre tejidos dañados o lesionados para mejorar la cicatrización y curación de estos, reducir la inflamación y mejorar el dolor agudo y crónico (Pandeshwar y cols., 2016). La fotobiomodulación utiliza un amplio rango de fuentes de luz no ionizante (láser

y LED, entre otras) en el espectro visible e infrarrojo. Se trata de un proceso no térmico que activa los cromóforos endógenos, consiguiendo efectos fotofísicos y fotoquímicos a varias escalas biológicas, consiguiendo resultados terapéuticos beneficiosos: inhibiendo procesos negativos como el dolor, la inflamación y respuestas inmunes aberrantes y promoviendo la recuperación tisular, su regeneración y la mejora del sistema inmune (Arany, 2016).

Los efectos de la fotobiomodulación pueden dividirse en dos, primarios (causales, estímulo-dependientes, de aparición temprana) y secundarios (efectores, estímulo-independientes, tardíos). Los **efectos primarios** son fotofísicos, fotoquímicos y fotobiológicos. Son efectos directos de transmisión de energía, e indirectos, de conversión de energía y respuesta fotobioquímica. Según Merigo y cols. estos efectos primarios se deberían a estos 5 mecanismos (Merigo y cols., 2019):

1. La aceleración de la transferencia de electrones en la cadena respiratoria atribuida a los cambios en la reducción-oxidación.
2. La conversión de energía en calor, provocando el incremento de la temperatura de los cromóforos de manera transitoria.
3. La hipótesis del oxígeno singlete, en la que los singletes de oxígeno actúan como radicales libres provocando la formación de adenosín trifosfato y aumentando el gradiente transmembrana de protones a nivel mitocondrial.
4. La hipótesis de los aniones de superóxido en los que los aniones de peróxido se pueden absorber por la mitocondria, funcionando como una fuente de electrones para la fosforilación oxidativa.
5. La hipótesis del óxido nítrico en la que la irradiación láser puede revertir parcialmente la inhibición del centro catalítico de óxido nítrico y, finalmente, aumentar los niveles de oxígeno celulares.

Los **efectos secundarios** pueden aparecer a las horas o días y conllevan respuestas biológicas (Arany, 2016): activación de distintos caminos de señalización intracelulares, síntesis de proteínas, síntesis de ácido nucleico, activación enzimática y mejora del ciclo celular (Merigo y cols., 2019).

Mientras que los efectos primarios aparecerán en la zona de irradiación, las respuestas secundarias tendrán efectos sistémicos relacionadas con el transporte de prostaglandinas, encefalinas y endorfinas, mediado por el sistema linfático.

Por tanto, la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia basa sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y bioestimuladores en la mejora de la función mitocondrial, aumentando los niveles de serotonina, endorfinas, colágeno y adenosín trifosfato (Pandeshwar y cols., 2016). La fotobiomodulación puede utilizar diferentes fuentes de luz, en diferentes parámetros, lo que provocará distintos efectos a nivel tisular.

La fotobiomodulación ha resultado efectiva en el manejo de otras condiciones dolorosas, asociadas a dolor crónico, como el dolor de espalda, dolor miofascial, dolor cervical y osteoartritis. Bjordal y cols. realizaron una revisión sistemática para analizar el efecto de la terapia láser de baja potencia en el manejo del dolor crónico articular, en la que concluían que resultaba un tratamiento efectivo en patologías articulares de pie, articulación temporomandibular, lumbares y cervicales (Bjordal y cols. 2003), pero también se han descrito diversos usos en el área orofacial, como pueden ser el manejo del dolor orofacial de tipo neuropático, el tratamiento de la mucositis oral, las lesiones de herpes simple o la estomatitis aftosa recurrente (Tabla 5).

Usos de la fotobiomodulación en medicina oral
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor orofacial de tipo neuropático • Boca ardiente • Mucositis oral • Liquen plano oral • Herpes simple • Estomatitis aftosa recurrente • Pénfigo vulgar • Xerostomía • Disfunción craneomandibular

Tabla 5. Usos de la fotobiomodulación en medicina oral (Pandeshwar y cols., 2016)

La fotobiomodulación no tiene efectos secundarios y es precisamente la ausencia de estos efectos lo que ha hecho que la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia se esté perfilando como una opción interesante para el manejo de la BA. La última revisión sistemática sobre el uso de fotobiomodulación para el manejo de BA incluye 10 estudios que muestran, mayoritariamente, su efectividad (Al-Maweri y cols., 2017).

Dos Santos y cols. publicaron dos estudios de series de casos aplicando esta técnica en pacientes con BA en los años 2011 y 2015. En el primero incluyeron 10

pacientes a los que aplicaron 10 sesiones semanales de fotobiomodulación con láser de diodo InGaAlP a 660nm con una potencia de 40 mW, 10 segundos por punto en unos 920 puntos obteniendo una mejoría en la escala visual analógica (EVA) del 58% en la décima sesión (dos Santos y cols., 2011). Cuatro años más tarde, incluyeron 20 pacientes utilizando los mismos parámetros obteniendo una mejoría en la EVA del 49% (dos Santos y cols., 2015). La Escala Visual Analógica (EVA) permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente. Se utiliza una línea, generalmente de 10 cm, en la que a la izquierda encontraremos un 0 y a la derecha un 10. El paciente marcará, en el momento en que se le indique, la intensidad de su dolor de una manera más visual.

Pezejl-Ribarié y cols. publicaron, en 2012, un estudio clínico aleatorizado en el que aplicaron fotobiomodulación a 20 pacientes con BA comparando los resultados con un grupo control con el mismo número de pacientes. Utilizaron un láser de diodo GaAlAs con una longitud de onda de 685 nm, con una dosis de 3 J/cm² y una potencia de 30 mW, 100 s por punto, en modo continuo durante 20 sesiones (5 sesiones por semana). No encontraron mejoría significativa en la reducción del dolor en el grupo estudio, que pasó de una EVA de 7 a 6 puntos en el grupo de láser (Pezejl-Ribarié y cols., 2013).

Brailo y cols. tampoco obtuvo resultados positivos en su serie de casos, aunque el descenso de los síntomas tras el tratamiento fue de 55,2%. Aplicaron fotobiomodulación a 660 nm, con una dosis de 2 J/cm², en 11 puntos, 4 veces por semana durante 2 semanas a 16 pacientes (Brailo y cols., 2013).

Spanemberg y cols. realizaron dos estudios clínicos aleatorizados en los años 2015 y 2019. En el primer estudio compararon fotobiomodulación con distintos parámetros con un grupo control. En los dos grupos de 20 pacientes tratados con láser de baja potencia (con dosis de 176 J/cm²) obtuvieron una disminución significativa del dolor a las ocho semanas de los 9 a los 3 y 2 puntos en la EVA. La diferencia entre ambos era que en un grupo recibió tratamiento con una sesión semanal durante 10 semanas y en el otro 3 sesiones semanales durante 3 semanas (Spanemberg y cols., 2015). En su segundo estudio, comparó un grupo de 21 pacientes tratados con láser a 808 nm con una potencia de 200 mW durante 2 sesiones semanales 4 semanas con un grupo placebo, obteniendo resultados similares en el grupo láser y en el grupo control (Spanemberg y cols., 2019).

Arbabi-Kalati y cols. compararon en su estudio los resultados del tratamiento con fotobiomodulación en 10 pacientes con BA con 10 pacientes placebo, con el láser apagado. Para ello utilizaron un láser GaAs, con una longitud de onda de 630 nm, una dosis de 1 J/cm² y una potencia de 30 mW. Lo aplicaron en 10 puntos dos veces por

semana durante 2 semanas. Encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el dolor y también en el impacto en la salud oral (OHIP-14). El grupo de fotobiomodulación paso de 8 a 3,6 en la EVA, mientras que el grupo control se mantuvo en 8,2. Respecto al OHIP-14, el grupo control se mantuvo en 28 puntos, mientras que el grupo tratado con fotobiomodulación bajó de 28 a 13 puntos (Arbabi-Kalati y cols., 2015).

Valenzuela y López-Jornet también llevaron a cabo un complejo estudio clínico aleatorizado acerca del tratamiento con láser de baja potencia en pacientes con BA. En el que compararon los resultados en dos grupos de pacientes con BA. Cada grupo tratado con láser a diferentes dosis constaba de 16 pacientes cada uno y además había un grupo control de 12 pacientes. Los grupos de láser se trataron a una longitud de onda de 815 nm con dos dosis distintas: 133,3 J/cm² y 200 J/cm² durante 4 y 6 segundos por punto semanalmente durante 4 semanas. Se obtuvo una mejoría significativa en los grupos tratados con fotobiomodulación respecto al grupo control. Los grupos tratados con láser bajaron la EVA de 7,56 a 6,38 y de 8,38 a 7,06 respectivamente, mientras que el grupo control se mantuvo en 7,83. En este estudio también se valoraron los cambios en los resultados de OHIP-14, obteniendo una bajada significativa en ambos grupos de láser (Valenzuela y López-Jornet, 2017).

Arduino y cols. publicaron, en 2016, un estudio clínico aleatorizado acerca del tratamiento de la BA con fotobiomodulación. El grupo estudio constó de 18 pacientes con BA que fue tratado con fotobiomodulación y el grupo control constó de 15 pacientes con BA que recibieron clonazepam. Utilizaron un láser GaAlAs con longitud de onda de 980 nm, a una potencia de 300 mW con una dosis de 10 J/cm², 10 segundos por punto 2 veces por semana durante 5 semanas. El dolor registrado mediante la EVA en el grupo láser pasó de 4,97 a 2,19 a las 12 semanas, bajando también significativamente los resultados del OHIP-49 (Arduino y cols., 2016).

Antonió y cols. compararon dos grupos de 20 pacientes a los que se les aplicó tratamiento con láser a distintas longitudes de onda (810 nm y 660 nm) pero con la misma potencia de 30 mW y a la misma dosis de 3 J/cm². El dolor disminuyó de los 6 a los 4 puntos en la EVA en el primer grupo y de los 7 a los 4,5 en el segundo grupo (Antonió y cols., 2017).

Barbosa y cols. en su trabajo compararon el tratamiento de fotobiomodulación con el tratamiento con ácido alfalipoico en la BA. El grupo que recibió fotobiomodulación constó de 10 pacientes y el grupo tratado con ácido alfalipoico 600 mg/día estuvo

formado de 5 pacientes. En el grupo láser utilizaron un láser a 660 nm con una dosis de 3 J/cm² y una potencia de 30 mW. Lo aplicaron 10 segundos por punto, una vez por semana durante 4 semanas. Aunque no encontraron diferencias significativas entre el uso de ácido alfalipoico y fotobiomodulación, el dolor paso de 2,5 a 0 en EVA en el grupo láser (Barbosa y cols., 2018).

Sikora y cols. realizaron otro estudio clínico aleatorizado comparando el tratamiento de BA con láser de baja potencia con un tratamiento placebo. En él aplicaron el láser a 22 pacientes con BA, a 830 nm con una potencia de 100 mW y una dosis de 12 J/cm², pero el dolor bajo significativamente en ambos grupos (Sikora y cols., 2018).

Como observamos en la Tabla 6, la mayoría de estudios que han analizado los efectos de la fotobiomodulación en la BA no realizan seguimiento una vez finalizado el tratamiento. Además, en su mayoría, solo recogen como variable el dolor.

Autor, año, publicación	Tipo de estudio	Muestra	Seguimiento	Variables
<i>Sikora y cols., 2018 Acta Clinica Croatica</i>	ECA	44	NO	EVA
<i>Barbosa y cols., 2018 Lasers in Medical Science</i>	ECA	15	NO	EVA
<i>Antonió y cols., 2017 Medicina Fluminensis</i>	Prospectivo	40	NO	EVA
<i>Arduino y cols., 2016 Lasers in Medical Science</i>	ECA	33	3 meses	EVA Mc Gill OHIP-49 HAD GDS
<i>Valenzuela and López-Jornet, 2016 Journal of Oral Rehabilitation</i>	ECA	44	1 mes	EVA OHIP-14 HADS
<i>Arbabi-Kalati y cols., 2015 Journal of Clinical Dentistry</i>	ECA	20	NO	Escala numérica OHIP-14
<i>Spanenmberg y cols., 2015 Journal of Biomedical Optics</i>	ECA	78	2 meses	EVA OHIP-14
<i>Dos Santos y cols., 2015 Photochemistry and Photobiology</i>	Serie de casos	20	NO	EVA
<i>Brailo y cols., 2013 Acupuncture Medicine</i>	Serie de casos	16	NO	EVA
<i>Pezejl-Ribarié y cols, 2012 Lasers in Medical Science</i>	ECA	40	NO	EVA
<i>Dos Santos y cols., 2011 Photomedicine and Laser Surgery</i>	Serie de casos	10	NO	EVA

Tabla 6. Resumen artículos publicados sobre fotobiomodulación para BA

3.3. Nuevas indicaciones para la realización de estudios clínicos de boca ardiente

En el World Workshop of Oral Medicine VII celebrado en Gotemburgo en el año 2018, se aconsejó el cumplimiento de las recomendaciones IMMPACT para la realización de cualquier estudio clínico sobre BA (Frag y cols., 2019). Estas guías IMMPACT ya fueron recomendadas para la realización de cualquier estudio clínico que tuviera por objetivo analizar los resultados de terapias para el manejo de cualquier dolor crónico (Dworkin y cols., 2005). IMMPACT son las siglas de Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials, es decir, una iniciativa para metodología, medición y evaluación del dolor en estudios clínicos. Se trata, por tanto, de unas guías que aseguran unos estándares mínimos de calidad en estudios de dolor. Estas

guías recomiendan las siguientes mediciones, necesarias en cualquier estudio clínico aleatorizado que analice entidades que cursen con dolor crónico: dolor, función física, función emocional, percepción de mejoría por parte del paciente y medición de efectos adversos.

III. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, el conocimiento de la BA sigue siendo escaso. No existe una definición mundialmente aceptada, no se conoce a fondo su etiopatogenia, ni un tratamiento de elección con buenos resultados. Continúa existiendo una gran controversia acerca de los signos y síntomas que acompañan a esta patología que hacen que se dude de que esta enfermedad pueda considerarse un síndrome. Por todo ello, creemos que es necesario un mayor conocimiento del perfil de salud del paciente con BA, analizando las enfermedades que sufre, la medicación que recibe, las alteraciones en sus analíticas de sangre, las alteraciones en la calidad de vida general de estos pacientes, así como en la calidad de vida en relación a su salud oral, la calidad del sueño y su estado psicológico. El mayor conocimiento del estado de salud del paciente con BA puede ayudar a darle más luz a la etiopatogenia de esta entidad y, además, a definir con mayor precisión qué alteraciones sistémicas son inherentes a esta patología.

Por todo esto, el estado de salud de los pacientes con BA debería ser analizado en profundidad, ya que la relación de éste con alteraciones en analíticas de sangre y con la presencia de otras enfermedades sistémicas ha sido descrito de forma separada, encontrándose siempre gran controversia entre los distintos autores (Acharya, Carlen y cols., 2018; Acharya y cols., 2018; ICHD-3, 2018; ICOP, 2020; Jaaskelainen y Woda, 2017; Lin y cols., 2013; Morr Verenzuela y cols., 2017). La necesidad del estudio de todos estos factores en el mismo grupo de pacientes se hace latente. Además, se deben analizar y clasificar las distintas enfermedades y medicaciones mediante clasificaciones internacionales de calidad como son la Clasificación Internacional de enfermedades (ICD-11) y la de medicaciones (ACT/DDD), ambas recomendadas por la organización mundial de la salud (OMS).

La ausencia de un tratamiento completamente efectivo y los resultados previos del tratamiento con fotobiomodulación en distintas entidades dolorosas, hace necesario el análisis de la efectividad de este tratamiento emergente. Con el objetivo de poder comparar su efectividad en distintas patologías en la región orofacial creemos necesario realizar una revisión sistemática de la eficacia de la fotobiomodulación en el manejo de todas las lesiones dolorosas de los pares craneales y las algias faciales de origen neuropático incluidas en el apartado 13 de la ICHD-3 (ICHD-3, 2018), que es, hasta el momento, la clasificación más utilizada a nivel mundial por los distintos especialistas involucrados en el manejo y tratamiento del dolor orofacial y las cefaleas. Es necesario,

además, estudiar qué parámetros consiguen los mejores resultados con el menor número de efectos adversos y también comparar su efectividad en las distintas lesiones dolorosas y algias faciales.

En el World Workshop of Oral Medicine VII se aconsejó el cumplimiento de las recomendaciones IMMPACT para la realización de cualquier estudio clínico sobre BA (Farag y cols., 2019). Estas guías IMMPACT ya fueron recomendadas para la realización de cualquier estudio clínico que tuviera por objetivo analizar los resultados de terapias para el manejo de cualquier dolor crónico (Dworkin y cols., 2005). Una vez conocidos los parámetros más efectivos para la aplicación de fotobiomodulación, se hace necesario realizar un estudio clínico aleatorizado valorando el impacto de esta terapia en todos los aspectos del dolor de la BA siguiendo las recomendaciones IMMPACT, ya que ningún estudio publicado hasta el momento sobre fotobiomodulación y BA las ha seguido en su totalidad.

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

1.1. Hipótesis general

Los pacientes con BA tienen peor estado de salud que la población general: sufren más comorbilidades, consumen más medicamentos y presentan peor calidad de vida general, peor calidad de vida en relación a su salud oral, mayor xerostomía, peor calidad del sueño y más alteraciones psicológicas.

La fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia resulta efectiva en el manejo del dolor en distintas entidades que cursan con dolor crónico neuropático a nivel orofacial, dentro de las cuales se encuentra la BA. La fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia puede resultar un tratamiento efectivo para el manejo de la BA, consiguiendo mejorar los distintos aspectos del dolor crónico sin efectos adversos asociados.

1.2. Hipótesis específicas

Estudio 1: Los pacientes con BA tienen mayores problemas de salud que la población general, sufriendo más enfermedades, consumiendo más medicación, sufriendo más alteraciones en sus analíticas de sangre y teniendo una peor percepción de su salud general y oral.

Estudio 2: La fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia resulta efectiva para manejar el dolor de distintas entidades que cursan con dolor crónico neuropático a nivel orofacial.

Estudio 3: La fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia resulta efectiva para el manejo terapéutico de la BA, mejorando todos los aspectos del dolor crónico sin efectos adversos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Valorar el estado de salud general de los pacientes con BA, comparándolo con un grupo control similar en edad y sexo y analizar el efecto de la fotobiomodulación en el manejo del dolor de estos pacientes, estudiando su impacto en los diferentes aspectos asociados al dolor crónico.

2.2. Objetivos específicos

Estudio 1: Analizar la salud general de los pacientes con BA, comparándola con un grupo control similar en edad y sexo. Se comparará el número de enfermedades, la medicación que reciben los pacientes, los resultados de analíticas (hierro, ácido fólico, vitamina B12, TSH y niveles de glucosa), la salud general con el cuestionario SF-36, xerostomía con el cuestionario Xerostomia Inventory, calidad del sueño con la escala Epworth, estado psicológico con el cuestionario SCL-90-R y la calidad de vida en relación a su salud oral con el cuestionario OHIP-14.

Estudio 2: Realizar una revisión sistemática para evaluar la eficacia de la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia en el manejo del dolor orofacial de origen neuropático. Además del dolor, se valorarán los resultados de todas las dimensiones del dolor, como función física y emocional, sensación de mejoría por parte del paciente y efectos adversos, entre otros.

Estudio 3: Analizar los efectos de la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia en el manejo del dolor en pacientes con BA respecto a un grupo que recibe tratamiento placebo. Se estudiarán también otros aspectos asociados al dolor crónico como el impacto en la calidad de vida a través de los cuestionarios McGill, el cuestionario de salud general SF-36, el impacto en la calidad de vida relacionado con la salud oral con el cuestionario OHIP-14, la somnolencia con el test de Epworth y el estado psicológico con el cuestionario SCL-90-R.

V. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS

Tanto el material y método como los resultados de cada estudio publicado que conforman esta tesis doctoral, han sido descritos y publicados como artículos científicos independientes con las siguientes referencias:

Estudio-Artículo #1: de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G (2020). General health status of a sample of patients with burning mouth syndrome: A case-control study. *Oral Diseases*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/odi.13327>

Respuesta a la carta al editor#: de Pedro M., López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G (2020). Response to the letter to the Editor. *Oral Diseases*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/odi.13357>

Estudio-Artículo #2: de Pedro M, López-Pintor RM, de la Hoz-Aizpurua JL, Casañas E, Hernández G (2020). Efficacy of Low-Level Laser Therapy for the Therapeutic Management of Neuropathic Orofacial Pain: A Systematic Review. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 34(1), 13–30. <https://doi.org/10.11607/ofph.2310>

Estudio-Artículo #3: de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G (2020). Effects of Photobiomodulation with Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Diseases*. Article doi:10.1111/odi.13443

ARTÍCULO #1 y RESPUESTA A LA CARTA AL EDITOR#

“Estado de salud general de una muestra de pacientes con síndrome de boca ardiente: estudio de casos y controles”

Antecedentes: La relación entre el síndrome de boca ardiente con posibles alteraciones en el estado de salud general de los pacientes ha sido motivo de estudio y controversia a lo largo de los últimos años.



Objetivo: Analizar el estado de salud general de pacientes con síndrome de boca ardiente, comparándolo con un grupo control.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles para comparar las enfermedades, consumo de medicación, alteraciones en las analíticas de sangre, alteraciones la salud general, calidad de vida oral, xerostomía, sueño y estado psicológico entre un grupo de 20 pacientes con síndrome de boca ardiente y 40 pacientes que no sufrían esta enfermedad.

Resultados: Los pacientes con síndrome de boca ardiente sufrían más comorbilidades y consumían más medicación que los controles. Se encontraron más alteraciones mentales, conductuales y del desarrollo neurológico en los pacientes con síndrome de boca ardiente, que también consumían más drogas para los sistemas digestivo, cardiovascular y nervioso. Se encontraron, además, niveles más bajos de hierro y más altos de ácido fólico en los pacientes con síndrome de boca ardiente. La salud general, el impacto en la salud oral, la somnolencia, el estado psicológico y la xerostomía tuvieron resultados significativamente peores en los pacientes con síndrome de boca ardiente.

Conclusiones: Los pacientes con síndrome de boca ardiente presentaron un peor estado de salud general que los pacientes control, sufriendo más comorbilidades, consumiendo más medicación y mostrando peores resultados en todas las variables de salud analizadas en este estudio

General health status of a sample of patients with burning mouth syndrome: A case-control study

Miguel de Pedro  | Rosa María López-Pintor  | Elisabeth Casañas | Gonzalo Hernández

Department of Dental Clinical Specialties, ORALMED Research Group, School of Dentistry, Complutense University, Madrid, Spain

Correspondence

Rosa María López-Pintor Muñoz, Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.
Email: rmlopez@ucm.es

Abstract

Background: The relationship of burning mouth syndrome (BMS) with possible alterations in patients' general health has been subject of study and controversy during the last years.

Objective: To analyse the general health status of patients with BMS, comparing it with a control group.

Methods: A case-control study was conducted to compare the diseases, medications, blood test alterations, disturbances in general health, oral quality of life, xerostomia, sleep quality and psychological status between a group of 20 patients with BMS and a group of 40 patients who did not suffer from this disease.

Results: BMS patients suffered more comorbidities and consumed more medications than controls. More mental, behavioural or neurodevelopmental disorders in BMS patients were found, consuming more drugs for nervous and cardiovascular systems, and alimentary tract and metabolism. Lower levels of iron and higher levels of folic acid were found in BMS patients compared to controls. General health status, oral health impact, sleepiness, psychological status and xerostomia levels were also significantly worsened in BMS patients than in controls.

Conclusions: BMS patients presented a worsened health status over controls suffering more comorbidities, consuming more medications and showing adverse results in all the health variables analysed in this study.

KEYWORDS

burning mouth disorder, burning mouth syndrome, comorbidities, diseases, drugs, health status

1 | INTRODUCTION

Burning mouth syndrome (BMS) is considered, according to the International Headache Society (IHS), in its latest classification of headache disorders (ICHD-3) "an intraoral burning or dysaesthetic sensation, recurring daily for more than 2 hr/day over more than

3 months, without clinically evident causative lesions" (IHS, 2018). This definition has not been by far the only of this entity. The different classifications such as those of the IHS, the International Association for the Study of Pain (IASP, 2016) or the most recent International Classification of Orofacial Pain (ICOP, 2020) and their continuous updates make it difficult to discern what the limits of the BMS are and even what its diagnostic criteria and comorbidities are. This considerable variability in BMS definitions and diagnostic criteria has

Trial Registration: None.

© 2020 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd. All rights reserved

been reported by Ariyawardana et al. (2019). Furthermore, Miller et al., 2019 questioned whether BMS should be considered a syndrome or a disorder, since patients who have BMS do not always suffer a consistent set of clinical features and in many cases patients suffering from it have other previous diseases. The debate is so deep that the IASP in its latest classification of diseases (ICD-11) includes the term "Chronic burning mouth pain" within primary chronic pain (Nicholas et al., 2019) excluding the word "syndrome."

The relationship of BMS with possible alterations in patients' general health and different comorbidities has been subject of study and controversy during past years (Ariyawardana et al., 2019; Suga, Takenoshita, & Toyofuku, 2019). BMS, like other persistent pains, is usually accompanied by depression, anxiety (Adamo et al., 2018; Galli, Lodi, Sardella, & Vegni, 2017; IHS, 2018; Jaaskelainen & Woda, 2017; Mitsikostas, Ljubicavljovic, & Deligianni, 2017) and poor sleep quality (Adamo et al., 2018). There are studies that have analysed the possible association between the use of different drugs such as anxiolytics (Azzi et al., 2019) and antihypertensives (Adamo et al., 2019; Azzi et al., 2019) and BMS but have found some controversy. On the other hand, there are studies that have found that BMS patients have low levels of vitamin B1, B2, B6 and B12; folic acid; iron; zinc; mineral deficiencies; and an increase in glucose levels (Acharya, Carlen, Wenneberg, Jontell, & Hagglin, 2018; Lin et al., 2013; Morr Verenzuela, Davis, Bruce, & Torgerson, 2017). BMS has also been related to xerostomia but some authors consider dry mouth as a consequence of other systemic diseases and medication of BMS patients (Acharya, Carlen, et al., 2018; Acharya, Hagglin, et al., 2018; Lee, Hong, Na, & Eun, 2015). Therefore, the general health of patients with BMS should be analysed further, since the relationship of BMS with blood tests alterations and with the presence of other systemic diseases has been described but with each alteration separately, finding some points of controversy (Acharya, Hagglin, et al., 2018; IHS, 2018; Jaaskelainen & Woda, 2017; Lin et al., 2013; Morr Verenzuela et al., 2017).

Regarding the quality of life of BMS patients, all the studies remark a decrease in the quality of life. The presence of comorbidities, the affectation of the emotional state and the greater sensitivity to pain make the quality of life of these patients clearly affected (Acharya, Hagglin, et al., 2018; Adamo et al., 2019; Lee et al., 2015; Lopez-Jornet et al., 2015; Souza et al., 2011).

Therefore, the main objective of this study was to analyse BMS patients' general health comparing it with a control group. For this purpose, we are going to compare the diseases, medications, blood test alterations, general health status, xerostomia, sleep quality, psychological status and oral health quality of life.

2 | METHODS

2.1 | Study design and settings

A case-control study was conducted. The study was performed among patients who attended the Oral Medicine Specialist Degree Program and the Dental Clinic at the School of Dentistry at Complutense

University of Madrid from January 2018 to June 2019. This study was approved by the Hospital San Carlos Ethics Committee in Madrid (IEC no. 19.061-E) according to the principles of the Helsinki Declaration. This clinical study followed the guidelines established by the STROBE Statement (<http://www.strobe-statement.org/>).

2.2 | Participants

Adult patients older than 18 years of age who fulfilled IHS diagnostic criteria for BMS (IHS, 2018): (a) oral pain, (b) recurring daily for > 2 hr/day for > 3 months, (c) with a burning quality felt superficially in the oral mucosa, (d) with an oral mucosa of normal appearance and a normal clinical examination including sensory testing, and (e) not better accounted by another ICHD-3 diagnosis, were consecutively included in the BMS group. Patients diagnosed with BMS but not interested in participating in the study or unable to understand or answer the questionnaires were excluded.

Controls consisted of patients who attended the Dental Clinic at the School of Dentistry of Complutense University of Madrid. We selected patients at least 18 years old, similar in age and sex to the BMS group who did not meet the IHS diagnostic criteria for BMS (IHS, 2018). Controls did not present oral or orofacial diseases that could cause pain. Patients who did not want to participate in the study or were unable to understand and be able to respond to different validated health questionnaires and tests were excluded. All patients also had to read and sign an informed consent prior to inclusion in the study.

For the oral clinical examination, the WHO guideline was followed (Kramer, Pindborg, Bezroukov, & Infirri, 1980) in order to exclude possible oral lesions. Oral clinical examination of all patients and collection of unstimulated whole saliva (UWS), only in BMS patients, were performed by one specialist in oral medicine (RMLP). The saliva collection appointments were between 8.00 and 10.00 a.m., and patients were asked not to brush their teeth, eat, drink or smoke for at least 90 min prior to the appointment. UWS was collected by drooling for 15 min. The flow rate was recorded as ml/min. Hyposalivation was defined as a flow rate < 0.1 ml/min. Patients with hyposalivation were excluded.

When a patient, whether study or control, met the criteria for participation in the study, they were referred to the assistant of the Oral Medicine Service who gave them the questionnaires and the letter so that their family doctor could request the necessary blood tests and a medical report reflecting the patient's diseases and medications. The person who gave the questionnaires did not know whether the patient belonged to the BMS group or not. The questionnaires were completed by patients themselves and collected again by the same person.

2.3 | Health variables

We collected patient's age, gender, number and type of diseases, number and type of drugs, iron, folic acid, vitamin B12, thyroid-stimulating hormone (TSH) and glucose blood levels.

We asked the primary care physician of each patient for a report that would list the illnesses and drugs that the patient received. Type of diseases was described according to the International Classification of Diseases (ICD-11) (<https://www.who.int/classifications/icd/en/>). Type of drugs was described according to the ATC/DDD guidelines of the World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). The blood tests were also requested from their primary care physician of each patient. We also requested a report from the physician to rule out that the pain could be attributed to any systemic disease.

2.4 | Short Form Health Survey (SF-36)

The SF-36 validated to Spanish was fulfilled by patients (Alonso, Prieto, & Antó, 1995). This questionnaire is divided into eight sections (vitality, physical functioning, bodily pain, general health perceptions, physical role functioning, emotional role functioning, social role functioning and mental health) from 0 to 100 (the higher the score, the lesser the disability).

2.5 | Oral Health Impact Profile (OHIP-14)

The OHIP questionnaire validated to Spanish was used (Montero-Martin, Bravo-Perez, Albaladejo-Martinez, Hernandez-Martin, & Rosel-Gallardo, 2009). This questionnaire includes 14 questions about oral pain, physical, psychological and social limitations and disabilities whose score range from 0 to 4. The total score varies from 0 to 56, higher scores correspond to poorer quality of life.

2.6 | Epworth sleepiness scale (ESS)

The sleepiness quality was measured with the ESS validated to Spanish (Chiner, Arriero, Signes-Costa, Marco, & Fuentes, 1999). This questionnaire asks the subjects to rate his or her probability of falling asleep on a scale of increasing probability from 0 to 3 for seven different situations. The higher the score, the more the possibilities of sleep alterations.

2.7 | Symptom Check List-90 (SCL-90-R)

The psychological health status was measured with the SCL-90-R validated to Spanish (Derogatis, 2001). This questionnaire consists of 90 items with options from 0 to 4. The primary symptom dimensions assessed are somatization, obsessive-compulsive, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation and psychoticism. The three indices are global wellness index, hardiness and symptom-free. The higher the score, the poorer the psychological status.

2.8 | Xerostomia Inventory (XI)

Xerostomia was measured with the questionnaire XI validated to Spanish (Serrano et al., 2016). This questionnaire consists of 14 questions. The answers vary from 1 (never) to 5 (very frequently). The higher the result, the higher the level of xerostomia.

2.9 | Sample size

The sample size was calculated considering the previous study performed by Lopez-Jornet et al. (2015), in which the psychological state and the quality of sleep were analysed in a BMS group and compared with a control group. In this study, the OHIP-14 standard deviation in the control group was 4.6. We accepted a risk of 0.05 with a statistical power of 90%. Considering an acceptable difference of 5 points in OHIP-14, 18 patients were required in each group. The number of patients in the control group was doubled to increase the level of confidence and statistical power of the study.

2.10 | Statistical methods

The data were analysed using the SPSS version 25.0 software for Windows. A descriptive analysis of all variables was performed. Quantitative variables are shown in mean \pm standard deviation and qualitative variables in number and proportion. Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test was used to determine the normal distribution of the quantitative variables. The inferential analysis between the groups and the qualitative variables analysed was performed using Pearson's chi-square or Fisher's test. To find possible relationships between the groups and the quantitative variables, the Mann-Whitney U test was used. To explore the association between BMS and selected clinical variables, a multiple logistic regression model was fitted. Variables stayed in the model if they were significant ($p \leq .05$) in the univariate analysis. Significance was set at $p \leq .05$ (two-tailed).

3 | RESULTS

Sixty patients were included, 20 BMS patients and 40 controls. Twenty BMS patients (100%) suffered pain in tongue, 9 (45%) in buccal mucosa, 6 (30%) in lips and 2 (10%) in hard palate. Table 1 describes the demographic characteristics of each group. There were no statistically significant differences between BMS patients and controls in gender, age, smoking and occasional use of alcohol. BMS patients suffered more diseases than controls, 2.05 ± 1.50 versus 0.68 ± 0.62 ($p < .001$). In addition, BMS patients took more drugs than controls, 2.75 ± 1.71 versus 0.63 ± 0.67 ($p < .001$).

Table 2 shows blood test results. No significant differences were found between BMS patients and controls in vitamin B12, TSH and basal glucose levels. Statistically significant differences in iron

TABLE 1 Demographic cases and control characteristics

Variables	BMS patients (n = 20)	Controls (n = 40)	p
Gender			1 ^a
Female	16 (80%)	32(80%)	
Male	4 (20%)	8 (20%)	
Age	63.95 ± 13.32	63.60 ± 13.01	.84 ^b
Number of diseases	2.05 ± 1.50	0.68 ± 0.62	.001 ^b
Number of drugs	2.75 ± 1.71	0.63 ± 0.67	.001 ^b
Smokers	2 (10%)	1 (2.5%)	.26 ^c
Number of cigarettes/day			.23 ^b
Occasional use of alcohol	6 (15%)	0 (0%)	.17 ^c

Note: Values are number (%) and mean ± SD.

Abbreviation: BMS, burning mouth syndrome.

Statistical test:

^aPearson's chi-squared.

^bMann-Whitney U test.

^cFisher's exact test.

and folic acid levels were found. BMS patients had lower levels of iron than controls, 90.82 ± 64.83 versus 106.55 ± 25.58 ($p = .001$), and higher levels of folic acid than controls, 8.93 ± 4.85 versus 6.72 ± 2.39 ($p = .053$).

According to the ICD-11 (Table 3), statistically significant differences were found between BMS patients and controls in the prevalence of mental, behavioural or neurodevelopmental disorders (behavioural and cognitive disorders that arise during the developmental period that involve significant difficulties in the acquisition and execution of specific intellectual, motor or social functions: disorders of intellectual development, developmental speech or language disorder, autism spectrum disorder and developmental motor coordination disorder among others). In the present study, 65% BMS patients suffered mental, behavioural or neurodevelopmental disorders versus 5% control patients ($p = .001$).

When we studied the different drugs taken by patients (Table 4), we found differences in the consumption of alimentary tract and metabolism drugs ($p < .001$), cardiovascular system drugs ($p = .005$) and nervous system drugs ($p < .001$). BMS patients were taking more drugs of these categories than controls.

The general health status was statistically significantly better in controls compared to BMS patients. Statistically significant differences were found in all sections of SF-36 (Table 5).

Table 6 shows OHIP-14 results. Statistically significant differences between BMS patients and controls were found in almost all the sections of OHIP-14. OHIP-14 total score was greater in BMS patients than in controls, 18.90 ± 11.23 versus 5.83 ± 3.78 ($p < .001$).

Statistically significant differences were found in the ESS. BMS showed a worsened quality of sleep compared to controls, 16.15 ± 4.44 versus 12.05 ± 3.14 ($p = .001$).

Regarding the patients' psychological status, BMS patients obtained worse results than controls in 8 of the 9 sections of the SCL-90-R (Table 7). In addition, the three global indexes were significantly worse in BMS patients than in controls: global wellness ($p = .001$), global hardness ($p = .001$) and positive symptoms ($p = .048$).

Although all the patients in the study had normal saliva levels (patients with hyposalivation had been excluded), XI results were also higher in BMS patients than in controls, 30.40 ± 6.68 versus 18.10 ± 5.80 ($p = .001$). See Table 8.

3.1 | Other analyses

The multiple logistic regression showed that BMS was not significantly associated with independent risk factors such as suffering mental, behavioural or neurodevelopmental disorders (OR, 2.37; 95% CI 0.017–322.62; $p = .73$); consuming alimentary tract and metabolism drugs (OR, 14.63; 95% CI 0.35–611.37; $p = .16$), cardiovascular system drugs (OR, 2.27; 95% CI 0.17–30.12; $p = .53$) or nervous system drugs (OR, 9.70; 95% CI 0.064–1.478.42; $p = .38$); number of diseases (OR, 0.58; 95% CI 0.11–3; $p = .51$); number of drugs (OR, 3.80; 95% CI 0.33–44.32; $p = .29$); and blood levels of iron (OR, 1.02; 95% CI 0.99–1.05; $p = .14$) or folic acid (OR, 1.76; 95% CI 0.97–3.18; $p = .063$).

4 | DISCUSSION

The present study shows that BMS patients suffered more comorbidities and consumed more medications than controls. Regarding the presence of diseases, more incidence of mental, behavioural or neurodevelopmental disorders in BMS patients was found, consuming more alimentary tract and metabolism drugs, cardiovascular system drugs and nervous system drugs. Besides, we found lower levels of iron and higher levels of folic acid in BMS patients than in controls. General health status, oral health impact, sleepiness, psychological status and xerostomia levels were significantly worsened in BMS patients than in controls.

Many studies have analysed the comorbidities of BMS patients, but we have not found previous studies that have used ICD classification for diseases or ATC/DDD for drugs, both used by the WHO. ICD is the foundation for the identification of health trends and statistics globally, and the international standard for reporting diseases and health conditions. It is the diagnostic classification standard for all clinical and research purposes. ICD defines the universe of diseases, disorders, injuries and other related health conditions. The purpose of the ATC/DDD system is to serve as a tool for drug utilization monitoring and research in order to improve quality of drug use. One component of this is the presentation and comparison of drug consumption statistics at international and other levels. We think that the use of these classifications in BMS observational studies is very helpful, since it will be possible to compare the results of different studies in the future and to perform meta-analyses

TABLE 2 Blood tests

Blood tests	BMS patients (n = 20)	Controls (n = 40)	p
Iron	90.82 ± 64.83	106.55 ± 25.58	.001 ^a
Low levels	5 (25%)	0 (0%)	
Normal levels	14 (70%)	40 (100%)	
High levels	1 (5%)	0 (0%)	
Vitamin B12	413.34 ± 192.43	349.00 ± 100.35	.16 ^a
Low levels	0 (0%)	0 (0%)	
Normal levels	20 (100%)	40 (100%)	
High levels	0 (0%)	0 (0%)	
Folic acid	8.93 ± 4.85	6.72 ± 2.39	.053 ^a
Low levels	1 (5%)	0 (0%)	
Normal levels	18 (90%)	40 (100%)	
High levels	1 (5%)	0 (0%)	
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	2.43 ± 1.51	1.97 ± 1.11	.29 ^a
Low levels	0 (0%)	0 (0%)	
Normal levels	15 (75%)	40 (100%)	
High levels	5 (25%)	0 (0%)	
Basal glucose	97.00 ± 22.01	95.25 ± 10.33	.51 ^a
Low levels	0 (0%)	0 (0%)	
Normal levels	14 (70%)	32 (80%)	
High levels	6 (30%)	8 (20%)	

Abbreviation: BMS, burning mouth syndrome.

^aMann-Whitney U test.

to assess whether different diseases or drugs are associated with BMS.

Acharya, Hagglin, et al. (2018) showed that BMS patients suffered a higher proportion of diseases compared to controls. Although this study did not establish the statistical significance of the diseases, it mentioned that osteoarthritis, asthma, fibromyalgia and back pain were more frequent in patients with BMS. BMS patients of the present study suffered more diseases than controls, 2.05 ± 1.50 diseases versus 0.68 ± 0.62, with significant differences in mental, behavioural or neurodevelopmental disorders.

Lamey, Freeman, Eddie, Pankhurst, and Rees (2005) showed that there are significant differences in health between BMS patients and controls, referring to a worsen state of health and being more likely to suffer some somatic symptoms, including gastrointestinal problems, chronic fatigue, altered sleep patterns, alterations on the skin, oral problems, rheumatoid arthritis and other symptoms such as nausea, dizziness and back pain. The results of Lamey et al. (2005) go in the same line as those of Mignogna et al. (2011) showing that BMS patients suffer unexplained somatic comorbidities such as tensional headaches, ocular burning, tinnitus, myofascial pain, bowel hyperactivity, palpitations and urogenital alterations among others. The presence of these comorbidities reinforces the concept of central sensitivity syndrome coined by Yunus (2015). In this syndrome, the presence of a state of central sensitization facilitates the perpetuation of different pathological entities that, without being

diseases per se, clearly worsen the quality of life of patients. BMS, as persistent pain, entails this central sensitization situation, in which the presence of other painful entities throughout the body will be facilitated. However, the present study cannot reach the same conclusions since BMS patients were 2.37 times more likely to suffer mental, behavioural or neurodevelopmental disorders but not in a significant way.

Concerning medication, BMS patients of the present study used four times more drugs than controls, finding differences in the consumption of drugs for alimentary tract and metabolism, cardiovascular system and nervous system. Lamey et al. (2005) found also significant differences between BMS patients and controls in the use of many medications, with higher use of tranquilizers, hypnotics and self-medication laxatives by the BMS patients. Azzi et al. (2019) found that anxiolytics, but neither antidepressants nor antipsychotics, were linked to the presence of BMS. We have the same results concerning the use of anxiolytics and antipsychotics, but not with respect to the use of antidepressants. We found statistically significant differences between BMS patients and controls in the use of anxiolytics and antidepressants. BMS patients were 3.8 times more likely to consume drugs, especially nervous and cardiovascular systems, as well as alimentary tract and metabolism.

BMS is usually associated with mental and behavioural disorders like depressive and anxiety disorders (Acharya, Carlen, et al., 2018;

TABLE 3 ICD-11

ICD-11	BMS patients (n = 20)	Controls (n = 40)	p
5 (Endocrine, nutritional or metabolic diseases)	6 (30%)	8 (20%)	.34 ^a
5A0 (Endocrine diseases)	6 (30%)	8 (20%)	.34 ^a
5A00 (Hypothyroidism)	5 (25%)	8 (20%)	.66 ^a
5A00.2Z (Acquired hypothyroidism, unspecified)	3 (15%)	8 (20%)	.74 ^b
5A03 (Thyroiditis)	2 (10%)	0 (0%)	.11 ^b
5A03.Z (Thyroiditis, unspecified)	2 (10%)	0 (0%)	.11 ^b
5A1 (Diabetes mellitus)	3 (15%)	1(2.5%)	.10 ^b
5A11 (Type 2 diabetes mellitus)	3 (15%)	1(2.5%)	.10 ^b
6 (Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders)	13 (65%)	2 (5%)	.001 ^b
6A7 (Depressive disorders)	9 (45%)	0 (0%)	.001 ^b
6A71 (Recurrent depressive disorder)	9 (45%)	0 (0%)	.001 ^b
6A71.Z (Recurrent depressive disorder, unspecified)	9 (45%)	0 (0%)	.001 ^b
6B0 (Anxiety or fear-related disorders)	6 (30%)	2 (5%)	.013 ^b
6B00 (Generalized anxiety disorder)	6 (30%)	2 (5%)	.013 ^b
9 (Diseases of the visual system)	1 (5%)	1 (2.5%)	1 ^b
9C6 (Glaucoma or glaucoma suspect)	1 (5%)	1 (2.5%)	1 ^b
9C61 (Glaucoma)	1 (5%)	1 (2.5%)	1 ^b
9C61.00 (Normal tension glaucoma)	1 (5%)	1 (2.5%)	1 ^b
11 (Diseases of the circulatory system)	6 (30%)	7 (17.5%)	.27 ^a
11BA0 (Hypertensive diseases)	6 (30%)	7 (17.5%)	.27 ^a
11BA00 (Essential hypertension)	6 (30%)	7 (17.5%)	.27 ^a
11BA00.Z (Essential hypertension, unspecified)	6 (30%)	7 (17.5%)	.27 ^a
13 (Diseases of the digestive system)	4 (20%)	3 (7.5%)	.16 ^b
13DA2 (Diseases of oesophagus)	4 (20%)	3 (7.5%)	.16 ^b
13DA22 (Gastro-oesophageal reflux disease)	3 (15%)	3 (7.5%)	.39 ^b
13DA22.0 (Non-erosive gastro-oesophageal reflux)	3 (15%)	3 (7.5%)	.39 ^b
13DA23 (Columnar metaplastic epithelium)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
13DA23.0 (Barret epithelium)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
13DA42 (Gastritis)	0 (0%)	2 (10%)	.11 ^b
13DA42.5 (Gastritis due to duodenogastric reflux)	0 (0%)	2 (10%)	.11 ^b
15 (Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue)	3 (15%)	3 (7.5%)	.39 ^b
15FB8 (Osteopathies or chondropathies)	3 (15%)	3 (7.5%)	.39 ^b
15FB83.1 (Osteoporosis)	3 (15%)	3 (7.5%)	.39 ^b
15FB83.11 (Postmenopausal osteoporosis)	3 (15%)	3 (7.5%)	.39 ^b
16 (Diseases of the genitourinary system)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
16GA (Diseases of the prostate)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
16GA91 (Inflammatory and other diseases of prostate)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
16GA91.Z (Inflammatory and other diseases of prostate, unspecified)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b

Abbreviation: BMS, burning mouth syndrome.

^aPearson's chi-square.

^bFisher's exact test.

Galli et al., 2017; IHS, 2018; Jaaskelainen & Woda, 2017); so, the positive relation in the use of psycholeptics and psychoanalptics seems to be logical. In the present study, we found higher consumption of lipid-modifying agents (simvastatin) in BMS patients. We

cannot find a possible relationship between the consumption of simvastatin and BMS. Depression has been described as a possible side effect of unknown frequency of simvastatin consumption, although recent studies contradict this relationship with depression.

TABLE 4 ATCDDD

ATC/DDD Index 2019	BMS patients (n = 20)	Controls (n = 40)	p
A (Alimentary tract and metabolism)	10 (50%)	3 (7.5%)	.001 ^b
A02 (Drugs for acid-related disorders)	6 (30%)	2 (5%)	.013 ^b
A02B (Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease)	5 (25%)	2 (5%)	.036 ^b
A02BC (Proton-pump inhibitors)	5 (25%)	2 (5%)	.036 ^b
A02BC01 (Omeprazole)	5 (25%)	2 (5%)	.036 ^b
A02BC02 (Pantoprazole)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A07 (Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A07D (Antipropulsives)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A07DA (Antipropulsives)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A07DA03 (Loperamide)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A10 (Drugs used in diabetes)	3 (15%)	1 (2.5%)	.10 ^b
A10B (Blood glucose-lowering drugs, excl. insulins)	3 (15%)	1 (2.5%)	.10 ^b
A10BA (Biguanides)	2 (10%)	1 (2.5%)	.25 ^b
A10BA02 (Metformin)	2 (10%)	1 (2.5%)	.25 ^b
A10BH (Dipeptidyl peptidase inhibitors)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A10BH03 (Saxagliptin)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A11 (Vitamins)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A11C (Vitamins A and D, incl. combinations of the two)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A11CC (Vitamin D and analogues)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A11CC06 (Calcifediol)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
A12 (Mineral supplements)	2 (10%)	1 (2.5%)	.25 ^b
A12B (Potassium)	2 (10%)	1 (2.5%)	.25 ^b
A12BA (Potassium)	2 (10%)	1 (2.5%)	.25 ^b
A12BA02 (Potassium citrate)	2 (10%)	1 (2.5%)	.25 ^b
B (Blood and blood forming organs)	2 (10%)	0 (0%)	.11 ^b
B03 (Antianemic preparations)	2 (10%)	0 (0%)	.11 ^b
B03B (Vitamin B12 and folic acid)	2 (10%)	0 (0%)	.11 ^b
B03BB (Folic acid and derivatives)	2 (10%)	0 (0%)	.11 ^b
B03BB01 (Folic acid)	2 (10%)	0 (0%)	.11 ^b
C (Cardiovascular system)	9 (45%)	5 (12.5%)	.005 ^a
C03 (Diuretics)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
C03D (Potassium-sparing agents)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
C03DB (other potassium-sparing agents)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
C03DB01 (Amiloride)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
C07 (Beta-blocking agents)	1 (5%)	2 (5%)	1 ^b
C07A (Beta-blocking agents)	1 (5%)	2 (5%)	1 ^b
C07AA (Beta-blocking agents, non-selective)	1 (5%)	2 (5%)	1 ^b
C07AA05 (Propranolol)	1 (5%)	2 (5%)	1 ^b
C08 (Calcium channel blockers)	1 (5%)	1 (2.5%)	1 ^b
C08C (Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects)	1 (5%)	1 (2.5%)	1 ^b
C08CA (Dihydropyridine derivatives)	1 (5%)	1 (2.5%)	1 ^b
C08CA01 (Amlodipine)	1 (5%)	1 (2.5%)	1 ^b
C09 (Agents acting on the renin-angiotensin system)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
C09C (Angiotensin II receptor blockers, plain)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
C09CA (Angiotensin II receptor blockers, plain)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b

(Continues)

TABLE 4 (Continued)

ATC/DDD Index 2019	BMS patients (n = 20)	Controls (n = 40)	p
C09CA08 (Olmesartan medoxomil)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
C10 (Lipid-modifying agents)	6 (30%)	3 (7.5%)	.049 ^b
C10A (Lipid-modifying agents, plain)	6 (30%)	3 (7.5%)	.049 ^b
C10AA (HMG CoA reductase inhibitors)	6 (30%)	3 (7.5%)	.049 ^b
C10AA01 (Simvastatin)	6 (30%)	3 (7.5%)	.049 ^b
D (Dermatologicals)	1 (5%)	2 (5%)	1 ^b
D11 (Other dermatological preparations)	1 (5%)	2 (5%)	1 ^b
D11A (Other dermatological preparations)	1 (5%)	2 (5%)	1 ^b
D11AX (Other dermatologicals)	1 (5%)	2 (5%)	1 ^b
D11AX10 (Finasteride)	1 (5%)	2 (5%)	1 ^b
H (Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins)	5 (25%)	8 (30%)	.66 ^a
H03 (Thyroid Therapy)	5 (25%)	8 (30%)	.66 ^a
H03A (Thyroid preparations)	5 (25%)	8 (30%)	.66 ^a
H03AA (Thyroid hormones)	5 (25%)	8 (30%)	.66 ^a
H03AA01 (Levothyroxine sodium)	5 (25%)	8 (30%)	.66 ^a
M (Musculoskeletal system)	4 (20%)	3 (7.5%)	.21 ^b
M01 (Antiinflammatory and antirheumatic products)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
M01A (Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
M01AE (Propionic acid derivatives)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
M01AE02 (Naproxen)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
M05 (Drugs for treatment of bone diseases)	3 (15%)	3 (7.5%)	.39 ^b
M05B (Drugs affecting bone structure and mineralization)	3 (15%)	3 (7.5%)	.39 ^b
M05BX (Other drugs affecting bone structure and mineralization)	3 (15%)	3 (7.5%)	.39 ^b
M05BX04 (Denosumab)	3 (15%)	3 (7.5%)	.39 ^b
N (Nervous system)	12 (60%)	2 (5%)	.001 ^b
N02 Analgesics	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N02B (Other analgesics and antipyretics)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N02BB (Pyrazolones)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N02BB02 (Metamizole sodium)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N03 (Antiepileptics)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N03A (Antiepileptics)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N03AF (Carboxamide derivatives)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N03AF04 (Eslicarbazepine)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N05 (Psycholeptics)	8 (40%)	2 (5%)	.001 ^b
N05A (Antipsychotics)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N05AX (Other antipsychotics)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N05AX12 (Aripiprazole)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N05B (Anxiolytics)	5 (25%)	2 (5%)	.036 ^b
N05BA (Benzodiazepine derivatives)	5 (25%)	2 (5%)	.036 ^b
N05BA06 (Lorazepam)	4 (20%)	2 (5%)	.089 ^b
N05BA08 (Bromazepam)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N05BA12 (Alprazolam)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N05C (Hypnotics and sedatives)	2 (10%)	0 (0%)	.11 ^b
N05CD (Benzodiazepine derivatives)	2 (10%)	0 (0%)	.11 ^b
N05CD06 (Lormetazepam)	2 (10%)	0 (0%)	.11 ^b

(Continues)

TABLE 4 (Continued)

ATC/DDD Index 2019	BMS patients (n = 20)	Controls (n = 40)	p
N06 (Psychoanaleptics)	6 (30%)	0 (0%)	.001 ^b
N06A (Antidepressants)	6 (30%)	0 (0%)	.001 ^b
N06AB (Selective serotonin reuptake inhibitors)	5 (25%)	0 (0%)	.003 ^b
N06AB03 (Fluoxetine)	4 (20%)	0 (0%)	.01 ^b
N06AB05 (Paroxetine)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N06AX (Other antidepressants)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
N06AX21 (Duloxetine)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
S (Sensory organs)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
S01 (Ophthalmologicals)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
S01E (Antiglaucoma preparations and miotics)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
S01EC (Carbonic anhydrase inhibitors)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b
S01EC04 (Brinzolamide)	1 (5%)	0 (0%)	.33 ^b

Abbreviation: BMS, burning mouth syndrome.

^aPearson's chi-square.

^bFisher's exact test.

TABLE 5 SF-36

SF-36	BMS patients (n = 20)	Controls (n = 40)	p ^a
Physical functioning	70.75 ± 19.21	85.25 ± 22.36	.001
Role functioning/physical	65.75 ± 40.40	88.13 ± 26.55	.003
Pain	51.45 ± 24.81	73.40 ± 23.27	.002
General Health	49.95 ± 18.88	72.15 ± 16.64	.0001
Energy/fatigue	53.50 ± 16.31	76.13 ± 15.34	.0001
Social functioning	71.86 ± 22.53	93.75 ± 11.32	.0001
Role functioning/emotional	67.50 ± 41.35	92.50 ± 20.66	.006
Emotional well-being	55.60 ± 16.20	79.50 ± 15.24	.0001
Health change	3.40 ± 0.68	2.80 ± 0.52	.0001

Abbreviation: BMS, burning mouth syndrome.

^aMann-Whitney U test was used to determine possible differences in the improvement between test and control groups.

In fact, they claim that simvastatin has a protective effect (Redlich et al., 2014). On the other hand, the significantly higher consumption of omeprazole in BMS patients may be due to the increased use of drugs, many of them with adverse gastrointestinal effects. Several studies relate gastritis or peptic ulcer to mental disorders (Goodwin, Cowles, Galea, & Jacobi, 2013), reaching to relate proton-pump inhibitors to major depression (Huang et al., 2018).

It has been described that BMS is related to alterations in blood tests with lower levels of vitamin B12, iron or folic acid (Jaaskelainen & Woda, 2017), but the published studies have shown contradictory results (Lin et al., 2013; Morr Verenzuela et al., 2017). Morr Verenzuela et al. (2017) found no deficiencies in vitamin B12 or folic acid. Nonetheless, Lin et al. (2013) found deficiencies in vitamin B12, folic acid and iron. In our study, we found significantly lower levels of iron in BMS patients, but also significantly higher levels of folic acid. We found no significant differences in levels of vitamin B12, TSH or

glucose. Analysing previous and present results, we cannot affirm that the BMS patients have clear alterations in blood tests.

BMS has a negative impact on the general and psychological well-being of the patients and can negatively affect the quality of life (Lopez-Jornet, Camacho-Alonso, & Lucero-Berdugo, 2008). In almost all of studies that recorded, data on quality of life in BMS patients obtained statistically significant worse results in the BMS group (Acharya, Carlen, et al., 2018; Lee et al., 2015; Lopez-Jornet et al., 2008, 2015; Lopez-Jornet, Juan, & Alvaro, 2014; Souza et al., 2011), with the exception of the study conducted by Yang, Liu, Shi, and Zhang (2018), in which the BMS group had better scores than controls, but not in a significant way. The validated SF-36 questionnaire was used in two previous studies (Lopez-Jornet et al., 2008; Souza et al., 2011). Both obtained significantly worse results in the BMS group compared to controls, in the eight domains. Our results coincide with these two studies. We found a worsened quality of life with

TABLE 6 OHIP-14

OHIP-14	BMS patients (n = 20)	Controls (n = 40)	p
Functional limitation	2.40 ± 2.30	1.25 ± 1.24	.11 ^a
1. Problems pronouncing correctly	1.30 ± 1.26	0.90 ± 0.78	.31 ^a
2. Unpleasant taste sensation	1.10 ± 1.17	0.35 ± 0.58	.011 ^a
Physical pain	3.30 ± 2.08	2.13 ± 1.42	.037 ^a
3. Discomfort or pain	1.75 ± 1.29	1.08 ± 0.89	.039 ^a
4. Discomfort while eating	1.55 ± 1.19	1.05 ± 0.78	.083 ^a
Psychological discomfort	3.05 ± 2.60	0.75 ± 0.98	.001 ^a
5. Shyness	1.70 ± 1.63	0.15 ± 0.36	.001 ^a
6. Concern	1.35 ± 1.35	0.60 ± 0.74	.042 ^a
Physical disability	1.85 ± 2.01	0.28 ± 0.64	.001 ^a
7. Eating dissatisfaction	1.10 ± 1.17	0.18 ± 0.39	.001 ^a
8. Interruption meals	0.75 ± 0.97	0.10 ± 0.30	.001 ^a
Psychological disability	3.75 ± 2.17	0.88 ± 0.85	.001 ^a
9. Tension or anxiety	1.40 ± 1.39	0.40 ± 0.59	.006 ^a
10. Shame or pity	2.35 ± 1.27	0.48 ± 0.55	.001 ^a
Social disability	2.80 ± 2.33	0.33 ± 0.69	.001 ^a
11. Susceptibility/irritability	1.50 ± 1.28	0.33 ± 0.69	.001 ^a
12. Alteration in usual habits	1.30 ± 1.22	0.00 ± 0.00	.001 ^a
Handicap	1.75 ± 2.38	0.23 ± 0.58	.010 ^a
13. Feeling of a less satisfying life	0.90 ± 1.21	0.08 ± 0.27	.001 ^a
14. Incapacity to lead a normal life	0.85 ± 1.18	0.15 ± 0.36	.012 ^a
Total OHIP-14 score	18.90 ± 11.23	5.83 ± 3.78	.001 ^a

Abbreviation: BMS, burning mouth syndrome.

^aMann-Whitney U test was used to determine possible differences in the improvement between test and control groups.

significant results in all sections of the questionnaire. It is clear that BMS, as a persistent pain, clearly impairs the quality of life of patients.

The most used questionnaires when assessing the effects of BMS in patients' oral quality of life have been OHIP: OHIP-49 questionnaire (Lopez-Jornet et al., 2008; Souza et al., 2011) or OHIP-14 questionnaire (Acharya, Carlen, et al., 2018; Adamo et al., 2019; Lee et al., 2015; Lopez-Jornet et al., 2014, 2015; Yang et al., 2018). The results of some of these studies found that BMS obtained higher scores than controls (Lee et al., 2015; Lopez-Jornet et al., 2014, 2015). We also found higher scores that confirm that BMS affects directly the oral quality of life of BMS patients.

The relationship between chronic pain and sleep disturbances has been studied in different medical specialties, being clear and bidirectional. The vast majority of published studies on sleep quality and BMS concluded that BMS patients have worse quality and more sleep disturbances. They all used different questionnaires

TABLE 7 SCL-90-R

SCL-90-R	BMS patients (n = 20)	Controls (n = 40)	p ^a
Somatization	1.14 ± 0.80	0.43 ± 0.33	.001
Obsessive-Compulsive	1.23 ± 0.79	0.56 ± 0.49	.001
Interpersonal sensitivity	0.75 ± 0.67	0.43 ± 0.43	.074
Depression	1.15 ± 0.88	0.42 ± 0.38	.001
Anxiety	0.74 ± 0.64	0.24 ± 0.32	.001
Hostility	0.70 ± 0.68	0.26 ± 0.35	.007
Phobic Anxiety	0.46 ± 0.56	0.19 ± 0.32	.018
Paranoid ideation	0.75 ± 0.71	0.30 ± 0.39	.005
Psychoticism	0.33 ± 0.41	0.16 ± 0.25	.024
Global wellness	0.88 ± 0.62	0.37 ± 0.33	.001
Global hardiness	1.90 ± 0.56	1.23 ± 0.26	.001
Positive symptoms	39.90 ± 23.34	26.65 ± 20.70	.048

Abbreviation: BMS, burning mouth syndrome.

^aMann-Whitney U test was used to determine possible differences in the improvement between test and control groups.

TABLE 8 Xerostomia inventory

Xerostomia inventory (XI)	BMS patients (n = 20)	Controls (n = 40)	p
1. My mouth feels dry	1.50 ± 0.89	1.43 ± 0.64	.81 ^a
2. I have difficulty eating dry foods	2.05 ± 1.28	1.18 ± 0.39	.003 ^a
3. I get up at night to drink	1.50 ± 0.89	1.73 ± 0.93	.26 ^a
4. My mouth feels dry when eating a meal	3.45 ± 1.47	1.75 ± 0.90	.001 ^a
5. I sip liquids to aid in swallowing food	2.90 ± 2.00	1.35 ± 0.66	.006 ^a
6. I suck sweets or cough lollies to relieve dry mouth	3.90 ± 1.02	1.85 ± 0.92	.001 ^a
7. I have difficulties swallowing certain foods	2.80 ± 1.24	1.13 ± 0.34	.001 ^a
8. The skin of my face feels dry	1.85 ± 1.31	1.85 ± 1.05	.71 ^a
9. My eyes feel dry	3.70 ± 0.92	1.65 ± 0.89	.001 ^a
10. My lips feel dry	4.05 ± 0.83	2.23 ± 1.05	.001 ^a
11. The inside of my nose feels dry	2.70 ± 1.30	1.98 ± 0.95	.027 ^a
XI total	30.40 ± 6.68	18.10 ± 5.80	.001 ^a

Abbreviation: BMS, burning mouth syndrome.

^aMann-Whitney U test was used to determine possible differences in the improvement between test and control groups.

but only Adamo et al. (2018) and Lopez-Jornet et al. (2015) used the ESS. Even so, all studies agree, like we have found, that the sleep quality of patients with BMS is clearly diminished.

Anxiety and depression play critical roles in BMS according to the latest systematic review and meta-analysis published by Galli et al. (2017) and some studies subsequent to this paper (Adamo et al., 2019; Honda et al., 2019; Yoo et al., 2018). There are previous studies like Schiavone et al. (2012); Lee, Kim, and Kim (2019) and Yoo et al. (2018) that used SCL-90-R questionnaire. Schiavone et al. (2012) conclude that anxiety could determine a secondary demoralization in BMS patients and depressive symptoms could contribute to pain. They found statistical differences in somatization, depression, anxiety and hostility, being worse in BMS patients. Yoo et al. (2018) found statistically worsened results in BMS with respect to somatization, obsessive-compulsive, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, psychoticism, global severity index, positive symptom distress index and positive total symptom. The results of Yoo et al. (2018) are very similar to ours; we found statistical differences between BMS patients and controls in all the fields. The involvement of the psychological and emotional field is inherent to chronic pain. All studies agree that depression and anxiety coexist with BMS but, observing our results and comparing them with other studies that have deeply studied the different aspects of personality and psychological axis, we can intuit that BMS patients also meet certain psychological profiles of somatization, psychoticism and alterations in interpersonal relationships.

Some studies on BMS have measured xerostomia level (Acharya, Hagglin, et al., 2018; Lee et al., 2015), but none of them has used XI in which the patient can explain how the amount of his saliva affects his quality of life. We have found significant differences in the total result of XI, being worse in BMS patients. In the studies of Acharya, Hagglin, et al. (2018) and Lee et al. (2015), BMS patients produced lower levels of saliva and suffered more xerostomia than controls, using different xerostomia questionnaires to us. According to the previous studies and the present study, it seems that BMS patients suffer higher xerostomia levels than control patients.

The controversy regarding the different definitions (Ariyawardana et al., 2019; IHS, 2018; IASP, 2016; ICOP, 2020) for BMS and the description of which are its clinical and laboratory characteristics have influenced and, in many cases, biased the design of many of the articles published in recent years. The lack of consensus makes it difficult to unify results and conclusions of the different studies. Analysing the bibliography, we can also observe a great heterogeneity of results. All studies show that the general health of patients with BMS is affected, but it is impossible to confirm which pathologies are characteristic of this entity and which are not. We agree with the study of Miller et al. that there is not a set of features that accompanies this entity; so, it would be convenient to change the name of the disease from syndrome to disorder.

The main limitation of the present study is the small sample size. Due to the BMS small sample and in order to improve the power of our study, we have doubled the number of controls. Furthermore, our study is a cross-sectional study so we cannot achieve cause-effect relationships between BMS and the greater number of drugs, comorbidities or health status at that time.

In conclusion, BMS patients of the present study presented a significantly worsened overall health status than controls, suffering

more illnesses; consuming more medication; and presenting worse general quality of life, worse oral quality of life, greater xerostomia, worse quality of sleep and greater degree of psychological disorders. These results support the theory that BMS, as chronic pain, interferes with all aspects of patients' health needing an interdisciplinary approach. Nevertheless, the possibility of confirming whether any of these medical comorbidities and blood tests alterations are inherent to BMS is still far away. More quality studies are necessary to refine the diagnostic criteria, being pressing to finish the debate of talking about a "syndrome," starting to consider a burning mouth disorder.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Rosa López-Pintor designed the study. Miguel de Pedro and Rosa López-Pintor conducted the clinical study. Miguel de Pedro, Rosa López-Pintor and Elizabeth Casañas wrote the paper. And Gonzalo Hernandez supervised the entire process.

ORCID

Miguel de Pedro  <https://orcid.org/0000-0002-7873-8000>

Rosa María López-Pintor Muñoz  <https://orcid.org/0000-0002-5727-0920>

REFERENCES

- Acharya, S., Carlen, A., Wenneberg, B., Jontell, M., & Hagglin, C. (2018). Clinical characterization of women with burning mouth syndrome in a case-control study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 76(4), 279–286. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1420226>
- Acharya, S., Hagglin, C., Jontell, M., Wenneberg, B., Ekstrom, J., & Carlen, A. (2018). Saliva on the oral mucosa and whole saliva in women diagnosed with burning mouth syndrome. *Oral Diseases*, 24(8), 1468–1476. <https://doi.org/10.1111/odi.12918>
- Adamo, D., Pecoraro, G., Fortuna, G., Amato, M., Marenzi, G., Aria, M., & Mignogna, M. D. (2019). 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. *Journal of Oral Rehabilitation*, 47(1), 42–52. <https://doi.org/10.1111/joor.12864>
- Adamo, D., Sardella, A., Varoni, E., Lajolo, C., Biasotto, M., Ottaviani, G., ... Mignogna, M. D. (2018). The association between burning mouth syndrome and sleep disturbance: A case-control multicentre study. *Oral Diseases*, 24(4), 638–649. <https://doi.org/10.1111/odi.12807>
- Alonso, J., Prieto, L., & Antó, J. M. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clínica*, 104, 771–776.
- Ariyawardana, A., Chmielaukaite, M., Farag, A. M., Albuquerque, R., Forsell, H., Nasri-Heir, C., ... Miller, C. S. (2019). World Workshop on Oral Medicine VII: Burning mouth syndrome: A systematic review of disease definitions and diagnostic criteria utilized in randomized clinical trials. *Oral Diseases*, 25(Suppl 1), 141–156. <https://doi.org/10.1111/odi.13067>
- ATC/DDD guidelines of the World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Retrieved from https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Azzi, L., Veronesi, G., Tagliabue, A., Croveri, F., Maurino, V., Reguzzoni, M., ... Spadari, F. (2019). Is there an association between drugs and

- burning mouth syndrome? A case-control study. *Oral Diseases*, 25(6), 1634-1644. <https://doi.org/10.1111/odi.13116>
- Chiner, E., Arriero, J. M., Signes-Costa, J., Marco, J., & Fuentes, I. (1999). Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Archivos De Bronconeumologia*, 35(9), 422-427.
- Derogatis, L. R. (2001). Cuestionario de 90 síntomas (SCL-90-R).
- Galli, F., Lodi, G., Sardella, A., & Vegni, E. (2017). Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 37(3), 265-277. <https://doi.org/10.1177/0333102416646769>
- Goodwin, R. D., Cowles, R. A., Galea, S., & Jacobi, F. (2013). Gastritis and mental disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 47(1), 128-132. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.09.016>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). The International classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Honda, M., Iida, T., Kamiyama, H., Masuda, M., Kawara, M., Svensson, P., & Komiya, O. (2018). Mechanical sensitivity and psychological factors in patients with burning mouth syndrome. *Clinical Oral Investigations*, 23(2), 757-762. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2488-9>
- Huang, W.-S., Bai, Y.-M., Hsu, J.-W., Huang, K.-L., Tsai, C.-F., Su, T.-P., ... Chen, M.-H. (2018). Use of proton pump inhibitors and risk of major depressive disorder: A nationwide population-based study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(1), 62-64. <https://doi.org/10.1159/000485190>
- IASP (2016). IASP orofacial pain fact sheet. *Burning mouth syndrome*. <https://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?itemNumber=1078&navitemNumber=580>
- ICOP. (2020). International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*, 40(2), 129-221.
- International Classification of Diseases (ICD-11). Retrieved from <https://www.who.int/classifications/icd/en/>
- Jaaskelainen, S. K., & Woda, A. (2017). Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*, 37(7), 627-647. <https://doi.org/10.1177/0333102417694883>
- Kramer, I. R., Pindborg, J. J., Bezroukov, V., & Infirri, J. S. (1980). Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 8(1), 1.
- Lamey, P. J., Freeman, R., Eddie, S. A., Pankhurst, C., & Rees, T. (2005). Vulnerability and presenting symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 99(1), 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.01.021>
- Lee, G.-S., Kim, H.-K., & Kim, M.-E. (2019). Relevance of sleep, pain cognition, and psychological distress with regard to pain in patients with burning mouth syndrome. *CRANIO®*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/08869634.2019.1681621>
- Lee, Y. C., Hong, I. K., Na, S. Y., & Eun, Y. G. (2015). Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome. *Oral Diseases*, 21(3), 308-313. <https://doi.org/10.1111/odi.12270>
- Lin, H. P., Wang, Y. P., Chen, H. M., Kuo, Y. S., Lang, M. J., & Sun, A. (2013). Significant association of hematinic deficiencies and high blood homocysteine levels with burning mouth syndrome. *Journal of the Formosan Medical Association*, 112(6), 319-325. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.02.022>
- Lopez-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Lucero-Berdugo, M. (2008). Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 37(7), 389-394. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00672.x>
- Lopez-Jornet, P., Juan, H., & Alvaro, P. F. (2014). Mineral and trace element analysis of saliva from patients with BMS: A cross-sectional prospective controlled clinical study. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 43(2), 111-116. <https://doi.org/10.1111/jop.12105>
- Lopez-Jornet, P., Lucero-Berdugo, M., Castillo-Felipe, C., Zamora Lavella, C., Ferrandez-Pujante, A., & Pons-Fuster, A. (2015). Assessment of self-reported sleep disturbance and psychological status in patients with burning mouth syndrome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(7), 1285-1290. <https://doi.org/10.1111/jdv.12795>
- Mignogna, M. D., Pollio, A., Fortuna, G., Leuci, S., Ruoppo, E., Adamo, D., & Zarrelli, C. (2011). Unexplained somatic comorbidities in patients with burning mouth syndrome: A controlled clinical study. *Journal of Orofacial Pain*, 25(2), 131-140.
- Miller, C. S., Farag, A. M., Chmieliaskaite, M., Ariyawardana, A., Albuquerque, R., Carlson, C. R., ... Sardella, A. (2019). Is burning mouth a syndrome or a disorder? A commentary. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(5), 361-363.
- Mitsikostas, D. D., Ljubisavljevic, S., & Deligianni, C. I. (2017). Refractory burning mouth syndrome: Clinical and paraclinical evaluation, comorbidities, treatment and outcome. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0745-y>
- Montero-Martin, J., Bravo-Perez, M., Albaladejo-Martinez, A., Hernandez-Martin, L. A., & Rosel-Gallardo, E. M. (2009). Validation of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 14(1), E44-E50.
- Morr Verenzuela, C. S., Davis, M. D. P., Bruce, A. J., & Torgerson, R. R. (2017). Burning mouth syndrome: Results of screening tests for vitamin and mineral deficiencies, thyroid hormone, and glucose levels-experience at Mayo Clinic over a decade. *International Journal of Dermatology*, 56(9), 952-956. <https://doi.org/10.1111/ijd.13634>
- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., ... Treede, R.-D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. *Pain*, 160(1), 28-37.
- Redlich, C., Berk, M., Williams, L. J., Sundquist, J., Sundquist, K., & Li, X. (2014). Statin use and risk of depression: A Swedish national cohort study. *BMC Psychiatry*, 14, 348. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0348-y>
- Schiavone, V., Adamo, D., Ventrella, G., Morlino, M., De Notaris, E. B., Ravel, M. G., ... Mignogna, M. D. (2012). Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: First chicken or egg? *Headache*, 52(6), 1019-1025. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02171.x>
- Serrano, C., Farina, M. P., Perez, C., Fernandez, M., Forman, K., & Carrasco, M. (2016). Translation and validation of a Spanish version of the xerostomia inventory. *Gerodontology*, 33(4), 506-512. <https://doi.org/10.1111/ger.12196>
- Souza, F. T., Santos, T. P., Bernardes, V. F., Teixeira, A. L., Kummer, A. M., Silva, T. A., & Abreu, M. H. (2011). The impact of burning mouth syndrome on health-related quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9, 57. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-57>
- Suga, T., Takenoshita, M., & Toyofuku, A. (2019). Medical comorbidities of patients with burning mouth syndrome. *Oral Diseases*, 26(1), 238-239. <https://doi.org/10.1111/odi.13186>
- Yang, C., Liu, L., Shi, H., & Zhang, Y. (2018). Psychological problems and quality of life of patients with oral mucosal diseases: A preliminary study in Chinese population. *BMC Oral Health*, 18(1), 226. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0696-y>
- Yoo, H. S., Jin, S. H., Lee, Y. J., Song, C. M., Ji, Y. B., & Tae, K. (2018). The role of psychological factors in the development of burning mouth syndrome. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(3), 374-378. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.09.012>
- Yunus, M. B. (2015). Editorial review: An update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Current Rheumatology Reviews*, 11(2), 70-85.

How to cite this article: de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G. General health status of a sample of patients with burning mouth syndrome: A case-control study. *Oral Dis*. 2020;00:1-12. <https://doi.org/10.1111/odi.13327>

Response to the letter to the Editor

Reply to Jianqiu Jin,

We would like to thank you for your comments on the recent study published. The main objective of this case-control study was to analyse burning mouth syndrome (BMS) patients' general health, comparing it with a control group. For this purpose, we studied the diseases, medications, blood test alterations, general health status, xerostomia, sleep quality, psychological status and oral health impact.

In the BMS group, we included adult patients older than 18 years of age who fulfilled IHS diagnostic criteria for BMS (IHS, 2018) "oral pain, recurring daily for >2 hr/day for >3 months, with a burning quality felt superficially in the oral mucosa with an oral mucosa of normal appearance and a normal clinical examination including sensory testing and not better accounted by another ICHD-3 diagnosis." After defining the diagnostic criteria for BMS, there is a comment in this section where you can see that "whether secondary burning mouth syndrome attributed to a local (candidiasis, lichen planus, hyposalivation) or systemic disorder (medication induced, anemia, deficiencies of vitamin B12 or folic acid, Sjögren's syndrome, diabetes) should be considered as an entity is a matter for debate. Current evidence does not justify inclusion even in the appendix." Therefore, and according to the IHS, which are the classification criteria that we followed to carry out this study, if the oral mucosa has a normal appearance and the burning sensation cannot be compatible with another ICHD-3 diagnosis, the patient could be considered to suffer BMS.

For the blood test, we considered the next grading standards: 200–900 ng/ml for vitamin B12, 2.7–17 ng/ml for folic acid, 0.47–4.7 mUI/L for TSH, 70–100 mg/dl for glucose and 60–170 µg/dl for iron. No patients were excluded for having altered blood tests since the ICHD-3 does not specify with regard to this.

The methodology of the study describes how we performed a complete oral examination of all patients, following the WHO guidelines (Kramer, Pindborg, Bezroukov, & Infirri, 1980), and a sialometry. These examinations served to rule out possible oral lesions in these patients, among which was oral candidiasis and hyposalivation that could be due to different diseases or drugs. Patients suffering from an oral burning sensation who presented oral lesions or hyposalivation were excluded of this study.

We agree with you about the small sample size of the present study. As we reflected in our discussion, this is one of the limitations of our study. Even so, the sample size was taken into account

and calculated considering the previous study performed by Lopez-Jornet et al. (2015) who analysed the psychological state of BMS patients comparing it with a control group.



According to the Oxford dictionary, the term "syndrome" is defined "as a set of physical conditions that show you have a particular disease or medical problem." Currently, BMS is still considered a syndrome, but as reflected in our study and other previous studies (Ariyawardana et al., 2019, 2020; Miller et al., 2019), it has not yet been possible to determine what other alterations, apart from the burning sensation, accompany this entity. The results of the different studies on this subject are making some societies reconsider the change of terminology. In fact, the IASP in its latest disease classification (ICD-11) includes the term "chronic burning mouth pain" (Nicholas et al., 2019), excluding the word syndrome. However, the possible debate about changing terminology was not the aim of our study, and we believe that it will have to be discussed among the different societies and entities involved in the diagnosis and treatment of orofacial pain.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MDP and RMLP have been involved in drafting the letter. EC and GH revise it critically.

Miguel de Pedro 
 Rosa María López-Pintor 
 Elisabeth Casañas
 Gonzalo Hernández

Department of Dental Clinical Specialties, ORALMED Research Group, School of Dentistry, Complutense University, Madrid, Spain

Correspondence

Rosa María López-Pintor, Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.
 Email: rmlopezp@ucm.es

ORCID

Miguel de Pedro  <https://orcid.org/0000-0002-7873-8000>

Rosa María López-Pintor  <https://orcid.org/0000-0002-5727-0920>

REFERENCES

- Ariyawardana, A., Chmieliauskaite, M., Farag, A. M., Albuquerque, R., Forssell, H., Nasri-Heir, C., ... Miller, C. S. (2019). World Workshop on Oral Medicine VII: Burning mouth syndrome: A systematic review of disease definitions and diagnostic criteria utilized in randomized clinical trials. *Oral Diseases*, 25(Suppl 1), 141-156. <https://doi.org/10.1111/odi.13067>
- Ariyawardana, A., Chmieliauskaite, M., Farag, A. M., Albuquerque, R., Forssell, H., Nasri-Heir, C., ... Miller, C. S. (2020). Reply to Dr. Suga and Dr. Takenoshita. *Oral Diseases*, 26(1), 240-241. <https://doi.org/10.1111/odi.13187>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Kramer, I. R., Pindborg, J. J., Bezroukov, V., & Infirri, J. S. (1980). Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 8(1), 1-26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1980.tb01249.x>
- Lopez-Jornet, P., Lucero-Berdugo, M., Castillo-Felipe, C., Zamora Lavella, C., Ferrandez-Pujante, A., & Pons-Fuster, A. (2015). Assessment of self-reported sleep disturbance and psychological status in patients with burning mouth syndrome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(7), 1285-1290. <https://doi.org/10.1111/jdv.12795>
- Miller, C. S., Farag, A. M., Chmieliauskaite, M., Ariyawardana, A., Albuquerque, R., Carlson, C. R., ... Sardella, A. (2019). Is burning mouth a syndrome or a disorder? A commentary. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(5), 361-363. <https://doi.org/10.1016/j.o000.2018.12.011>
- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., ... Treede, R.-D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. *Pain*, 160(1), 28-37. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>

ARTÍCULO #2

“Eficacia de la terapia con láser de baja potencia para el manejo terapéutico del dolor orofacial neuropático: revisión sistemática”

Objetivo: Evaluar la eficacia de la terapia láser de baja potencia para el manejo terapéutico del dolor orofacial.

Material y métodos: La revisión sistemática se realizó siguiendo las guías PRISMA. Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos Pubmed/MEDLINE, Scopus y Cochrane hasta el día 8 de marzo de 2018 utilizando los términos low-level laser Therapy, neuropathic pain, orofacial pain, neuralgia, neuropathy y todas las entidades descritas en la sección 12 de la Clasificación Internacional de Cefaleas (3ª edición). La variable principal a estudiar fue el dolor.

Resultados: En la búsqueda inicial se obtuvieron 997 estudios; 13 de ellos cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados para la extracción de datos (8 estudios clínicos aleatorizados, 2 estudios prospectivos y 3 series de casos). Tres de ellos hablaban de neuralgia del trigémino, uno sobre neuralgia occipital y 10 sobre síndrome de boca ardiente. Todos los estudios mostraron una reducción en la intensidad del dolor (la mayoría de ellos significativa). Los estudios analizaron la terapia láser de baja potencia sola y comparada con placebo, otro tratamiento o con distintos protocolos de aplicación.

Conclusión: La terapia láser de baja potencia parece ser efectiva como opción terapéutica para diferentes entidades que cursan con dolor orofacial de origen neuropático, como la neuralgia del trigémino, la neuralgia occipital y el síndrome de boca ardiente, como terapia única o combinada con otros tratamientos. Sin embargo, se necesitan más estudios de calidad que analicen todas las dimensiones del dolor crónico a medio y largo plazo. Además, debido a la falta de estandarización de los protocolos de aplicación, se necesitan más estudios bien diseñados para confirmar los resultados de esta revisión sistemática.

Efficacy of Low-Level Laser Therapy for the Therapeutic Management of Neuropathic Orofacial Pain: A Systematic Review

Miguel de Pedro, DDS, PhD(c)

Rosa María López-Pintor, DDS, PhD

Department of Dental Clinical Specialties
School of Dentistry
Complutense University
Madrid, Spain

José Luis de la Hoz-Aizpurua, MD, DMD, MS

School of Dentistry
CEU San Pablo University
Madrid, Spain

Elisabeth Casañas, DDS, PhD

Gonzalo Hernández, DDS, MS, PhD

Department of Dental Clinical Specialties
School of Dentistry
Complutense University
Madrid, Spain

Correspondence to:

Dr Rosa María López-Pintor Muñoz
Departamento de Especialidades
Clínicas Odontológicas
Facultad de Odontología
Universidad Complutense de Madrid
Plaza Ramón y Cajal S/n
28040-Madrid, Spain
Fax: +34 913941973
Email: rmlopezp@ucm.es

Submitted July 3, 2018;
accepted February 10, 2019.
©2019 by Quintessence Publishing Co Inc.

Aims: To evaluate the efficacy of low-level laser therapy (LLLT) for the therapeutic management of neuropathic orofacial pain. **Methods:** This systematic review was conducted according to PRISMA guidelines. A comprehensive search of the literature was conducted in the PubMed/MEDLINE, Scopus, and Cochrane Library databases up to March 8, 2018, using terms such as low-level laser therapy, neuropathic pain, orofacial pain, neuralgia, neuropathy, and all the entities described in section 13 of the International Classification of Headache Disorders, third edition. The primary outcome was measurement of pain intensity. **Results:** A total of 997 studies were obtained with the initial search; 13 (8 randomized controlled trials, 2 prospective studies, and 3 case series) met the inclusion criteria and were analyzed for data extraction. Three provided data for the treatment of trigeminal neuralgia, 1 for occipital neuralgia, and 10 for burning mouth syndrome. All studies showed a reduction in pain intensity (most of them significant). The different studies analyzed LLLT alone and compared to placebo, to another treatment, or to different LLLT application protocols. **Conclusion:** LLLT seems to be effective as a treatment option for different neuropathic orofacial pain entities such as trigeminal neuralgia, occipital neuralgia, and burning mouth syndrome as a single or combined treatment. However, more quality studies assessing all outcome measures of chronic pain are needed in the medium and long terms. Furthermore, due to the lack of standardization of the application technique, more well-designed studies are required to confirm the results of this systematic review. *J Oral Facial Pain Headache 2019 (18 pages). doi: 10.11607/ofph.2310*

Keywords: low-level laser therapy, neuropathic pain, orofacial pain, systematic review

The American Academy of Orofacial Pain (AAOP) defines orofacial pain as pain associated with the hard and soft tissues of the head, face, and neck. Neuropathic pain is defined as "pain arising as a direct consequence of a lesion or disease of the somatosensory system."¹ In section 13 (painful lesions of the cranial nerves and other facial pain) in the latest classification of headache disorders (IChD-3),² the International Headache Society (IHS) describes all of the neuropathic orofacial pain entities (Table 1).

Due to the extensive number of neuropathic and idiopathic pain entities in the orofacial region and their different pathogeneses, a vast number of therapeutic options have been used. These therapeutic options include pharmacologic (prednisone, opioids, paroxetine, amitriptyline, amisulpride, venlafaxine, duloxetine, fluoxetine, gabapentin, pregabalin, clonazepam, bethanechol, lafutidine, carbamazepine, topical anesthetics, capsaicin, and dietary supplements such as alpha lipoic acid [ALA]),³⁻⁸ interventional (microvascular decompression, alcohol injections, thermocoagulation, mechanical decompression, or stereotactic radiosurgery in the form of Gamma Knife),^{5,9} and psychologic treatments.³⁻⁸ In most cases, these treatment modalities render only moderate symptom relief and have significant surgical risks and adverse effects. Therefore, it is necessary to look for new therapies.⁷

Low-level laser therapy (LLLT) has emerged as an interesting treatment option in patients with neuropathic orofacial pain.¹⁰ LLLT has

Table 1 Classification of Headache Disorders (ICHD-3), Section 13 (Painful Lesions of the Cranial Nerves and Other Facial Pain)

13.1.1 Trigeminal neuralgia	A disorder characterized by recurrent unilateral brief electric shock-like pains, abrupt in onset and termination, limited to the distribution of one or more divisions of the trigeminal nerve and triggered by innocuous stimuli. It may develop without apparent cause or be a result of another diagnosed disorder. Additionally, there may be concomitant continuous pain of moderate intensity within the distribution(s) of the affected nerve division(s).
13.1.2 Painful trigeminal neuropathy	Facial pain in the distribution(s) of one or more branches of the trigeminal nerve caused by another disorder and indicative of neural damage. The primary pain is usually continuous or near-continuous, and commonly described as burning or squeezing, or likened to pins and needles. Superimposed brief pain paroxysms may occur, but these are not the predominant pain type. This combination distinguishes painful trigeminal neuropathy from the subtypes of trigeminal neuralgia. There are clinically detectable sensory deficits within the trigeminal distributions, and mechanical allodynia and cold hyperalgesia are common, fulfilling IASP criteria for neuropathic pain. As a rule, allodynic areas are much larger than the punctate trigger zones present in trigeminal neuralgia.
13.2.1 Glossopharyngeal neuralgia	A disorder characterized by unilateral brief stabbing pain, abrupt in onset and termination, in the distributions not only of the glossopharyngeal branches of the vagus nerve. Pain is experienced in the ear, base of the tongue, tonsillar fossa and/or beneath the angle of the jaw. It is commonly provoked by swallowing, talking or coughing and may remit and relapse in the fashion of trigeminal neuralgia.
13.2.2 Painful glossopharyngeal neuropathy	Pain within the distribution of the glossopharyngeal nerve (posterior part of the tongue, tonsillar fossa, pharynx and/or beneath the angle of the lower jaw). In addition, pain is commonly perceived in the ipsilateral ear. The primary pain is usually continuous or near-continuous, and commonly described as burning or squeezing, or likened to pins and needles. Brief paroxysms may be superimposed, but they are not the predominant pain type. Sensory deficits may be present in the ipsilateral posterior part of the tongue and tonsillar fossa, and the gag reflex may be weak or missing.
13.3.1 Nervus intermedius neuralgia	A rare disorder characterized by brief paroxysms of pain felt deeply in the auditory canal, sometimes radiating to the parieto-occipital region. In the vast majority of cases, vascular compression is found at operation, occasionally with a thickened arachnoidea, but it may develop without apparent cause or as a complication of herpes zoster or, very rarely, multiple sclerosis or tumour. It is provoked by stimulation of a trigger area in the posterior wall of the auditory canal and/or periauricular region.
13.3.2 Painful nervus intermedius neuropathy	Pain within the distribution(s) of the intermedius nerve(s) (auditory canal, auricle or region of the mastoid process), usually described by the patient as dull, deep in the ear and continuous or near-continuous. Brief paroxysms may be superimposed, but they are not the predominant pain type. Sensory deficits, usually slight, may be present in the ear canal, auricle or skin overlying the mastoid process.
12.4 Occipital neuralgia	Unilateral or bilateral paroxysmal, shooting or stabbing pain in the posterior part of the scalp, in the distribution(s) of the greater, lesser and/or third occipital nerves, sometimes accompanied by diminished sensation or dysesthesia in the affected area and commonly associated with tenderness over the involved nerve(s).
13.5 Neck-tongue syndrome	Immediate-onset, unilateral, sharp or stabbing and usually severe occipital and/or upper neck pain brought on by sudden rotatory head movement, accompanied by abnormal sensation and/or posture of the ipsilateral tongue.
13.6 Painful optic neuritis	Pain behind one or both eyes caused by demyelination of the optic nerve(s) and accompanied by impairment of central vision.
13.7 Headache attributed to ischaemic ocular motor nerve palsy	Unilateral frontal and/or periorbital pain caused by and associated with other symptoms and/or clinical signs of ischaemic paresis of the ipsilateral IIIrd, IVth and/or VIth cranial nerve(s).
13.8 Tolosa-Hunt syndrome	Unilateral orbital or periorbital pain associated with paresis of one or more of the IIIrd, IVth and/or VIth cranial nerves caused by a granulomatous inflammation in the cavernous sinus, superior orbital fissure or orbit.
13.9 Paratrigeminal oculosympathetic (Raeder's) syndrome	Constant, unilateral pain in the distribution of the ophthalmic division of the trigeminal nerve, sometimes extending to the maxillary division, accompanied by ipsilateral Horner's syndrome and caused by a disorder in the middle cranial fossa or of the carotid artery.
13.10 Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy	Repeated attacks of paresis of one or more ocular cranial nerves (commonly the IIIrd), with ipsilateral headache.
13.11 Burning mouth syndrome	An intraoral burning or dysaesthetic sensation, recurring daily for more than two hours/day over more than three months, without clinically evident causative lesions.
13.12 Persistent idiopathic facial pain	Persistent facial and/or oral pain, with varying presentations but recurring daily for more than two hours/day over more than three months, in the absence of clinical neurological deficit.
13.13.1 Central neuropathic pain attributed to multiple sclerosis	Unilateral or bilateral craniocervical pain with variable presentation, with or without sensory changes, attributed to a demyelinating lesion of the central ascending connections of the trigeminal nerve in a person with multiple sclerosis. It commonly remits and relapses.
13.13.2 Central post-stroke pain	Usually unilateral facial and/or head pain, with varying presentations involving parts or all of the craniocervical region and associated with impaired sensation, occurring within six months of and caused by stroke. It is not explicable by a lesion of the peripheral trigeminal or other cranial or cervical nerves.

proven to be effective in other persistent painful conditions such as chronic back pain, myofascial pain syndrome, chronic cervical pain, and osteoarthritis.¹¹

Several studies have demonstrated the role of LLLT in oral medicine to manage different diseases such as oral mucositis,¹² oral lichen planus,¹³ recurrent herpes

simplex,¹⁴ recurrent aphthous ulcerations,^{15,16} xerostomia,¹⁶ and temporomandibular disorders.¹⁰ LLLT bases its analgesic, anti-inflammatory, and biostimulatory effects on the improvement of cellular function at the mitochondrial level, increasing serotonin levels, plasma levels of endorphins, synthesis of collagen, and the production of adenosine triphosphate, among others.¹⁰ In addition, LLLT is a noninvasive, nonpharmacologic treatment with minimal adverse effects.¹⁰

The main objective of this systematic review was to evaluate the efficacy of LLLT in the therapeutic management of neuropathic orofacial pain. In addition to the main outcome of pain intensity improvement, treatment results were evaluated in other dimensions of pain, such as physical and emotional functioning, patient impression of improvement, and adverse events, among others.

Materials and Methods

Protocol and Registration

This systematic review was conducted according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines (<http://www.prisma-statement.org>).¹⁷

Eligibility Criteria

Based on the PRISMA guidelines, a focused PICO (population, intervention, comparison, outcome) question was considered: In patients with neuropathic orofacial pain, is LLLT, compared to placebo or other treatments, an effective treatment in terms of pain reduction?

The selected studies had to be original studies, clinical trials, observational studies, or case series, only in humans, and published in English.

One group of individuals (study group) needed to receive only LLLT or LLLT associated with another intervention for treatment of neuropathic orofacial pain, and these results needed to be compared to a placebo treatment or to another treatment for orofacial neuropathic pain, if available. Studies that analyzed the use of LLLT for treatment of neuropathic pain in different parts of the body were included, but these studies had to adequately describe the outcomes for the orofacial region in order to be considered for this study. Studies that compared different wavelengths of LLLT in different groups of patients were also included. In every study, all of the patients in each group had to receive the exact same number of sessions with the same laser technique or treatment.

Studies excluded were those that did not use LLLT for orofacial treatment, those in which several pathologies were treated with LLLT, and those in which the results were not clearly separated.

		Neuropathic pain
		Orofacial pain
		Neuralgia
		Neuropathy
Low level laser therapy	AND	Trigeminal neuralgia
		Painful trigeminal neuropathy
		Glossopharyngeal neuralgia
		Painful glossopharyngeal neuropathy
		Nervus intermedius neuralgia
		Painful nervus intermedius neuropathy
		Occipital neuralgia
		Neck-tongue syndrome
		Painful optic neuritis
		Headache attributed to ischaemic ocular motor nerve palsy
		Tolosa-Hunt syndrome
		Paratrigeminal oculosympathetic (Raeder's) syndrome
		Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy
		Burning mouth syndrome
		Persistent idiopathic facial pain
		Central neuropathic pain attributed to multiple sclerosis
		Central post-stroke pain

Fig 1 Terms used in the search strategy. Most are taken from ICHD-3.

In some cases, in order to obtain additional information regarding methodology and outcomes, the authors were contacted directly by email.

Information Sources

A comprehensive search of the literature was conducted in the PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine), Scopus, and Cochrane Library electronic databases up to March 8, 2018. No limits were placed on the search function. An additional hand search was performed to find potential eligible studies in the reference lists of review articles and relevant studies.

Search

The search strategy used the following combination of terms in the electronic databases: low level laser therapy AND neuropathic pain OR orofacial pain OR neuralgia OR neuropathy OR painful lesions of the cranial nerves and other facial pain (section 13 of ICHD-3²) (Fig 1).

Study Selection

The literature search was performed by two independent researchers (M.D.P. and R.M.L.P.), and their results were compared. Duplicates were removed, and full titles and abstracts of the remaining papers were screened individually. Differences in eligible studies were resolved via discussion with a third reviewer (G.H.).

Data Collection Process

M.D.P. and R.M.L.P. extracted the data independently. Any disagreements were solved via discussion with a third reviewer (J.L.D.L.H.).

Table 2 Risk of Bias in Individual Studies

Author, year, country	Possible source of bias (type of bias)						
	Random sequence generation (selection)	Allocation concealment (selection)	Blinding of participants and personnel (performance)	Blinding of outcome assessment (detection)	Incomplete outcome data (attrition)	Selective reporting (reporting)	Other bias
13.1 Trigeminal neuralgia							
Antonić et al, ¹⁹ 2017, Croatia	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Seada et al, ²⁰ 2013, Saudi Arabia	Low risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
Aghamohammadi et al, ²¹ 2012, Iran	Low risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk	High risk
13.4 Occipital neuralgia							
Amoils and Kues, ²² 1991, USA	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk	High risk	High risk
13.11 Burning mouth syndrome							
Antonić et al, ¹⁹ 2017, Croatia	Unclear risk	Unclear risk	High risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Barbosa et al, ²³ 2018, Brazil	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Arduino et al, ²⁴ 2016 Italy	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Valenzuela and López-Jornet, ²⁵ 2016, Spain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Arbabi-Kalati et al, ²⁶ 2015, Iran	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Spanemberg et al, ²⁷ 2015, Brazil	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk
Dos Santos et al, ²⁹ 2015, Brazil	Unclear risk	Unclear risk	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	High risk
Brailo et al, ³⁰ 2013, Croatia	Unclear risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Pezelj-Ribaric et al, ³¹ 2013, Croatia	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk
Dos Santos et al, ²⁸ 2011, Brazil	Unclear risk	Unclear risk	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	High risk

Data Items

To be selected, studies needed to evaluate at least the results of the different treatments using a visual analog scale (VAS) for pain, numeric rating scale (NRS) for pain, visual numeric scale (VNS) for pain, or to show improvement as percentage, and they needed to specify at least the baseline and posttreatment results. In addition, other outcome variables, such as unstimulated whole salivary flow (UWSF), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) salivary levels, McGill Pain Questionnaire (MPQ), pain intensity at time of visit, Oral Health Impact Profile 14 and 49 (OHIP-14, OHIP-49), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Geriatric Depression Scale (GDS), Xerostomia Inventory (XI), Patients Global Impression of Improvement (PGII), masseter muscle tension (MMT), maximum mouth opening (MMO), masseter compound action potentials (MCAP), temporalis compound action potentials (TCAP), and presence of nausea and/or photophobia were collected if available. Significant values and complications are presented if they were reflected in the selected studies.

Risk of Bias in Individual Studies

To assess the methodologic quality of eligible studies, two independent reviewers (M.D.P. and R.M.L.P.) used the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias. Any disagreements were solved by discussion with a third reviewer (G.H.). The studies were classified in the following categories: low risk of bias (low risk of bias for all key domains), unclear

risk of bias (unclear risk of bias for one or more key domains), and high risk of bias (high risk of bias for one or more key domains) (Table 2).¹⁸

Summary Measures

The selected articles were categorized according to the treated pathology: trigeminal neuralgia (TN),^{19–21} occipital neuralgia (ON),²² or burning mouth syndrome (BMS).^{19,23–31} AntoniĆ et al analyzed the effect of LLLT in both TN and BMS and was therefore included in both groups.¹⁹

The included data were: first author; year of publication; country; type of study; study population (patients per group, mean age, and gender); laser type and protocol (equipment, wavelength, fluency, power, beam area, power density, energy per point, application time per point, total number of points, distance between points, frequency, number of sessions per week, and number of weeks of treatment); placebo or other treatment protocol for neuropathic pain; type of pain measuring; other collected variables; results (pain level before and after treatment); significant associations (if available); and treatment complications.

The fundamental outcome variable, pain level, was measured on a 0 to 10 VAS,^{19,21–23,25,28,29,31} 0 to 100 VAS,^{24,27} 0 to 10 NRS,^{20,26} 0 to 10 VNS,²⁷ or as a percentage of VAS improvement.³⁰

Risk of Bias Across Studies

The total data resulting from each domain of the Cochrane Collaboration tool were quantified and classified (Table 2).

Table 3 Rejected Articles with Reasons

Authors	Rejection reason(s)
Brunner et al ³²	No clinical trial
Coulthard et al ³³	No clinical trial
Fallah and Wang ³⁴	No clinical trial
Fan et al ³⁵	No LLLT
Lorenz et al ³⁶	No LLLT
de Oliveira Martins et al ³⁷	Study in rats
Chen et al ³⁸	No pain measured
Ebrahimi et al ³⁹	No pain measured
Khullar et al ⁴⁰	No pain measured
Khullar et al ⁴¹	No pain measured
Eckerdal and Bastian ⁴²	Uncompleted pain measuring (no baseline pain values)
Sasaki et al ⁴³	Uncompleted pain measuring (no baseline pain values)
Kato et al ⁴⁴	Uncompleted pain measuring (considered VAS of the first appointment as the maximum VAS [100])
Sugaya et al ⁴⁵	Uncompleted pain measuring (considered VAS of the first appointment as the maximum VAS [100])
Romeo et al ⁴⁶	Uncompleted pain measuring (did not measure VAS in each session)
Hong et al ⁴⁷	Patients in the same group did not receive the same number of LLLT sessions
Midamba et al ⁴⁸	Patients in the same group did not receive the same number of LLLT sessions
Mizekami and Haanaes ⁴⁹	Patients in the same group did not receive the same number of LLLT sessions
Numazawa et al ⁵⁰	Patients in the same group did not receive the same number of LLLT sessions
Otsuka et al ⁵¹	Patients in the same group did not receive the same number of LLLT sessions
Shiroto et al ⁵²	Patients in the same group did not receive the same number of LLLT sessions
Yang and Huang ⁵³	Patients in the same group did not receive the same number of LLLT sessions
Yang and Huang ⁵⁴	Patients in the same group did not receive the same number of LLLT sessions
Awad and Hosam ⁵⁵	No orofacial pain
Bashiri ⁵⁶	No orofacial pain
Matsumura et al ⁵⁷	No orofacial pain
Moore et al ⁵⁸	Several pathologies were treated with LLLT, and the results of orofacial region were not clearly separated
Amanat et al ⁵⁹	Several pathologies were treated with LLLT, and the results of orofacial region were not clearly separated
Yamada and Ogawa ⁶⁰	Several pathologies were treated with LLLT, and the results of orofacial region were not clearly separated
Pinheiro et al ⁶¹	Several pathologies were treated with LLLT, and the results of orofacial region were not clearly separated
Kemmotsu et al ⁶²	Several pathologies were treated with LLLT, and the results of orofacial region were not clearly separated
Iijima et al ⁶³	Several pathologies were treated with LLLT, and the results of orofacial region were not clearly separated
Hansen and Thorøe ⁶⁴	Several pathologies were treated with LLLT, and the results of orofacial region were not clearly separated

Fig 2 (right) Flowchart of study selection process.

Results

Study Selection

An initial search yielded 997 references, and 46 full-text articles were assessed for eligibility. Thirty-three studies did not fulfill the eligibility criteria and were excluded (Table 3).^{32–64} Finally, 13 articles were included and analyzed for data extraction. The selection procedure is presented in Fig 2.

Study Characteristics

A total of 13 articles were considered for data extraction: 8 randomized controlled trials (RCTs),^{20,21,23–27,31} 2 prospective studies,^{19,22} and 3 case series.^{28–30}

Regarding the main outcome, 3 studies evaluated the use of LLLT for the treatment of TN (Table 4), 1 for the treatment of ON (Table 5), and 10 for the treatment of BMS (Table 6).

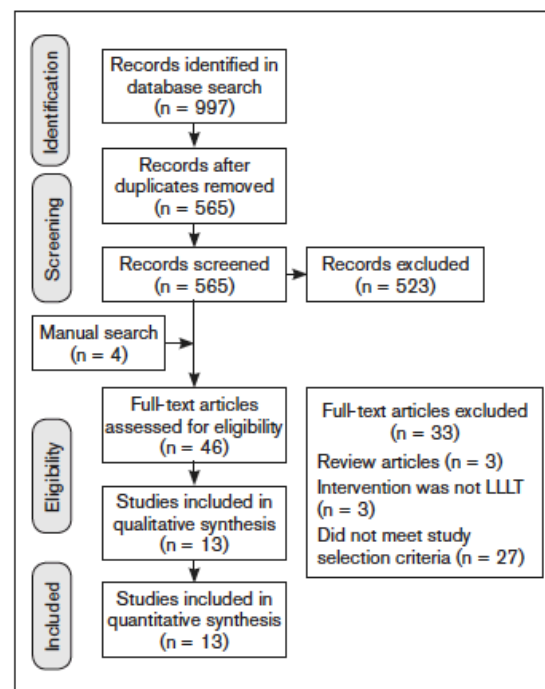


Table 4 Trigeminal Neuralgia Studies

Author, year, country	Type of study	Study population	Laser type and protocol
Antonić et al, ¹⁹ 2017, Croatia	Prospective study	20 patients (12 men/8 women, mean age 53 y [27–72]) LLLT1 group: 10 LLLT2 group: 10 Included: CTN according to ICHD for 6- to 12-mo duration	Equipment: GaAIA Medio Laser Combi dental (Slovenia) Wavelength: 810 nm (LLLT1)/660 nm (LLLT2) Fluency: 3 J/cm ² Power: 30 mW Beam area: 2 mm Power density: NS Energy per point: NS Application time per point: 10 min total Total no. of points: NS Distance between points: NS Frequency: Continuous mode Sessions per wk: 5 Wks: 4
Seada et al, ²⁰ 2013, Saudi Arabia	RCT	LLLT: 15 patients (gender NS, mean age 48.8 ± 6.3 y) EMS: 15 (gender NS, mean age 46.6 ± 9.6 y) Included: Multiple sclerosis patients with CTN (all branches) according to ICHD for 6- to 12-mo duration, pain > 6 NRS Excluded: TN secondary to tumor, herpes zoster or any other causes, past invasive treatment, or coagulation dysfunction	Equipment: HeNe laser Wavelength: 830 nm Fluency: NS Power: 15 mW Beam area: NS Power density: 150–170 mW/cm ² Energy per point: NS Application time per point: Intraorally 1–2 min, extraorally 10 min Total no. of points: Intraorally path of the nerve path, extraorally 4 tender points of the face Distance between points: NS Frequency: NS No. of sessions per wk: 3 Wks: 8
Aghamohammadi et al, ²¹ 2012, Iran	RCT	LLLT + GGB: 21 patients (gender NS, mean age 52.48 ± 17.76 y) GGB: 21 (gender NS, mean age 47.81 ± 16.73 y) Included: TN, VAS pain ≥ 6 Excluded: Coagulopathy, psychotic disease, increased cerebrospinal fluid pressure, lack of consent	Equipment: Mustang 026 (Russia) Wavelength: 890 nm Fluency: NS Power: NS Beam area: NS Power density: NS Energy per point: 3–10 J Application time per point: NS Total no. of points: NS Distance between points: NS Frequency: NS No. of sessions per wk: 1 Wks: 1

LLLT – low-level laser therapy; GaAIA – gallium-aluminum-arsenide; HeNe – helium-neon; CTN – classical trigeminal neuralgia; TN – trigeminal neuralgia; ICHD – International Classification of Headache Disorders; VAS – visual analog scale; RCT – randomized clinical trial; EMS – electromagnetic stimulation; NRS – numeric rating scale; MMT – masseter muscle tension; MMO – maximum mouth opening; MCAP – masseter compound action potentials; TCAP – temporalis compound action potentials; GGB – Gasserian ganglion block.

Table 5 Occipital Neuralgia Studies

Author, year, country	Type of study	Study population	Laser type and protocol
Amoils and Kues, ²² 1991, USA	Prospective study	7 (1 man/6 women) (mean age 31.85 y) Included: Generalized headache syndrome compatible with occipital neuralgia or vascular headache. Associated nausea, photophobia, or autonomic symptoms less than 10-h duration. Minimal or no use of drug therapy prior to seeking medical help for the current episode. Excluded: History of prolonged use of narcotic analgesics or NSAIDs. Psychiatric illness or other severe concomitant systemic illness.	Equipment: Med 107 Laser, Lasotronic (Switzerland) Wavelength: 670 nm Fluency: NS Power: < 7 mW Beam area: 1 mm Power density: 0.89 W/cm ² Energy per point: NS Application time per point: 30–40 s Total no. of points: NS Distance between points: NS Frequency: Continuous mode No. of sessions per wk: 1 Wks: 1

NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs; VAS – visual analog scale.

Measurement of pain	Other variables	Significant results	Complications
VAS (0–10)	No	Pain (0–10 VAS): LLLT1: Mean VAS changed from 7 (5–10) before treatment to 4 (1–5) after treatment ($P = .005$) LLLT2: Mean VAS changed from 7 (2–9) before treatment to 6.5 (2–8) after treatment ($P = .043$)	None
NRS (0–10)	MMT, MMO, MCAP, TCAP	Pain (0–10 NRS): LLLT changed from 7.5 ± 0.5 to 6.2 ± 0.5 ($P < .05$) EMS changed from 7.6 ± 0.4 to 5.3 ± 0.3 ($P < .01$) MMT: LLLT changed from 9.7 ± 2.5 to 17.8 ± 1.6 ($P < .05$) EMS changed from 9.5 ± 2.1 to 25.2 ± 1.1 ($P < .01$) MMO: LLLT changed from 16.7 ± 1.1 to 23.9 ± 1.8 ($P < .05$) EMS changed from 15.4 ± 1.7 to 28 ± 1.5 ($P < .01$) MCAP: LLLT changed from 0.6 ± 0.1 to 1.6 ± 0.1 ($P < .01$) EMS changed from 0.7 ± 0.1 to 2.1 ± 0.1 ($P < .01$) TCAP: LLLT changed from 0.9 ± 0.2 to 1.9 ± 0.2 ($P < .05$) EMS changed from 0.8 ± 0.5 to 2.4 ± 0.5 ($P < .01$)	None
VAS (0–10)	Complete pain relief No. of carbamazepine tablets Mean duration of a painless state	Pain (0–10 VAS): 1 d: LLLT + GGB: 8.71 ± 0.96 GGB: 8.29 ± 0.85 / 7 d: LLLT + GGB: 1.33 ± 1.77 GGB: 2.67 ± 1.83 ($P = .017$) / 1 mo: LLLT + GGB: 0.43 ± 0.48 GGB: 3.14 ± 1.46 ($P < .001$) / 3 mo: LLLT + GGB: 0.33 ± 0.73 GGB: 2.67 ± 1.25 ($P < .001$) / 6 mo: LLLT + GGB: 0.25 ± 0.64 GGB: 4.24 ± 1.51 ($P < .001$) No. of carbamazepine tablets taken by the patients between groups: 1 d: LLLT + GGB: 6.24 ± 1.55 / GGB: 6.38 ± 1.36 1 mo: LLLT + GGB: 0.76 ± 1.18 / GGB: 2.71 ± 1.55 ($P < .001$) 3 mo: LLLT + GG b: 0.52 ± 0.87 / GGB: 3.10 ± 1.48 ($P < .001$) 6 mo: LLLT + GGB: 0.33 ± 0.073 / GGB: 3.52 ± 1.69 ($P < .001$) Mean period of a painless state between groups (no. of patients): 1 d: 0 both groups / 7 d: LLLT + GGB: 12 / GGB: 3 ($P = .004$) 1 mo: LLLT + GGB: 17 / GGB: 2 ($P < .001$) / 3 mo: LLLT + GGB: 17 GGB: 1 ($P < .001$) / 6 mo: LLLT + GGB: 18 / GGB: 1 ($P < .001$)	None

Measurement of pain	Other variables	Significant results	Complications
VAS (0–10)	Nausea (0–10) Photophobia (0–10)	No significant results were found. Efficacy of treatment, pre- and posttreatment score: VAS pain from 7.71 to 3.28 Nausea from 3.57 to 0.86 Photophobia from 1.28 to 0	None

Table 6 Burning Mouth Syndrome Studies

Author, year, country	Type of study	Study population	Laser type and protocol
Barbosa et al, ²³ 2018, Brazil	RCT	15 BMS (6 men/9 women, mean age 45 ± 12.5 y) LLLT: 10 ALA: 5 Included: BMS diagnostic criteria established by the ICHD-3. Excluded: Patients with oral lesions or any other type of local alteration such as hyposalivation, trauma, hypersensitivity reactions, or action of physicochemical agents.	Equipment: 3B laser Bio Wave (Brazil) Wavelength: 660 nm Fluency: 3 J/cm ² Power: 30 mW Beam area: 3 mm Power density: NS Energy per point: NS Application time per point: 10 s Total no. of points: NS Distance between points: 1 cm Frequency: continuous mode No. of sessions per wk: 1 Wks: 4
Antonić et al, ¹⁹ 2017, Croatia	Prospective study	40 (9 men/31 women, mean age 51 y, 25–80) LLLT1: 20 LLLT2: 20 Included: BMS diagnosis and the absence of any systemic disease or local oral factors that might be involved in the sensation of mouth burning. Normal values in blood count, blood glucose, and estrogen levels.	Equipment: GaAIA Medico Laser Combi dental (Slovenia) Wavelength: 810 nm (LLLT1)/ 660 nm (LLLT2) Fluency: 3 J/cm ² Power: 30 mW Beam area: 2 mm Power density: NS Energy per point: NS Application time per point: 10 m total Total no. of points: NS Distance between points: NS Frequency: Continuous mode No. of sessions per wk: 5 Wks: 4
Arduino et al, ²⁴ 2016, Italy	RCT	LLLT: 18 (4 men/14 women, mean age 68.5 ± 9.31 y) CL: 15 (4 men/11 women, mean age 65.47 ± 7.6 y) Included: Oral burning sensation, 6-mo duration, no detection of oral mucosal lesions, ability to complete the present clinical trial. Excluded: Sjögren syndrome, head and neck radiotherapy, lymphoma, hepatitis C, pregnant or breastfeeding, antidepressants, anxiolytics, anticonvulsants.	Equipment: GaAIA DMT device (Italy) Wavelength: 980 nm Fluency: 10 J/cm ² Power: 300 mW Beam area: 0.28 cm ² Power density: NS Energy per point: NS Application time per point: 10 s Total no. of points: NS Distance between points: NS Frequency: Continuous mode No. of sessions per wk: 2 Wks: 5
Valenzuela and López-Jornet, ²⁵ 2017, Spain	RCT	LLLT4: 16 (1 man/15 women, mean age 63.8 ± 8.5 y) LLLT6: 16 women (mean age 69.7 ± 8.8 y) CG: 12 (2 men/10 women) (mean age 62.3 ± 9.2 y) Included: Diagnosis of BMS in accordance with ICHD-3 Excluded: Head and neck malignancy radiation, poorly managed diabetes mellitus, chronic thyroid disease, Sjögren syndrome, rheumatologic diseases, anemia, use of analgesics medications, pregnancy. Not excluded: Use of psychotropic drugs	Equipment: GaAIA laser by LaserSmile (USA) Wavelength: 815 nm Fluency: 133.3 J/cm ² (LLLT4)/ 200 J/cm ² (LLLT6) Power: 1 W Beam area: 0.03cm ² Power density: NS Energy per point: 4 J (LLLT4)/6 J (LLLT6) Application time per point: 4 s (LLLT4), 6 s (LLLT6) Total no. of points: 10 Distance between points: NS Frequency: Continuous mode No. of sessions per wk: 1 Wks: 4

RCT – randomized clinical trial; LLLT – low-level laser therapy; ALA – alpha lipoic acid; BMS – burning mouth syndrome; ICHD-3 – International Classification of Headache Disorders, ed 3; VAS – visual analog scale; UWSF – unstimulated whole salivary flow; TNF-α – tumor necrosis factor-alpha; CL – clonazepam; GaAIA – gallium-aluminum-arsenide; DMT – N,N-Dimethyltryptamine; MPQ – McGill Pain Questionnaire; PPI – present pain intensity; OHIP-14/OHIP-49 – Oral Health Impact Profile; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; GDS – Geriatric Depression Scale; CG – control group (placebo); XI – Xerostomia Inventory; PGII – Patient Global Impression of Improvement; NRS – numeric rating scale; VNS – visual numeric scale; InGaAlP – aluminum-gallium-indium-phosphide; IL-6 – interleukin-6.

Measurement of pain	Other variables	Significant results	Complications
VAS (0–10)	UWSF Salivary levels of TNF- α	Pain (0–10 VAS): No significant results for VAS; change in mean ranks: LLLT from 2.5 before treatment to 0 after treatment, ALA from 2 before treatment to 0 after treatment UWSF salivary levels: Increased in LLLT from 0.3 to 0.5 mL/min ($P = .034$)	None
VAS (0–10)	No	Pain (0–10 VAS): LLLT1 from 6 before treatment to 4 after treatment ($P = .001$) LLLT2 from 7 before treatment to 4.5 after treatment ($P = .001$)	No
VAS (0–100), MPQ, PPI	UWSF, OHIP-49, HADS, GDS	Pain (0–100 VAS, MPQ, and PPI): Decreasing sensation of pain after 12 wks: LLLT: VAS changed from 4.97 (2.69) to 2.19 (4.83) ($P = .004$) MPQ changed from 16.94 (10.21) to 6.89 (7.41) ($P = .002$) PPI changed from 2.39 (0.92) to 1.22 (1.00) ($P = .002$) OHIP-49 changed from 59.28 (37.95) to 48.22 (32.11) ($P = .01$) CL: MPQ changed from 17.93 (9.65) to 6.93 (4.57) ($P = .005$) PPI changed from 2.67 (1.11) to 1.40 (1.18) ($P = .013$) Statistical differences between the two groups in different times of follow-up period: After 8 wks (LLLT superior in improving pain perception CG) VAS = LLLT 1.81 vs CG 3.47 ($P = .026$) PPI: LLLT 1.11 vs CG 1.53 ($P = .038$)	With CL 32%: dizziness, fever, headache, lack of appetite
VAS (0–10)	OHIP-14, XI, HADS, PGII	Pain (0–10 VAS): LLLT significantly lower than CG ($P < .001$): LLLT4: 7.56 \pm 1.5 pretreatment/6.56 \pm 1.5 wk 2/6.38 \pm 1.6 wk 4 LLLT6: 8.38 \pm 1.7 pretreatment/7.44 \pm 1.9 wk 2/7.06 \pm 1.8 wk 4 CG: 7.83 \pm 1.3 pretreatment/7.83 \pm 1.1 wk 2/7.65 \pm 1.2 wk 4 OHIP-14: LLLT significantly lower than CG ($P < .001$): LLLT4: 29.88 \pm 3.6 pretreatment/28.81 \pm 3.2 wk 2/28.5 \pm 3.1 wk 4 LLLT6: 29.56 \pm 5.9 pretreatment/28.62 \pm 5.8 wk 2/28.25 \pm 6.1 wk 4 CG: 29.33 \pm 5.9 pretreatment/29.25 \pm 5.7 wk 2/29.25 \pm 6.3 wk 4	No

Table 6 Burning Mouth Syndrome Studies (continued)

Author, year, country	Type of study	Study population	Laser type and protocol
Arbabi-Kalati et al, ²⁶ 2015, Iran	RCT	<p>LLLT: 10 women (mean age 47.2 ± 5.3 y)</p> <p>CL: 10 women (mean age 46.6 ± 4.6 y)</p> <p>Included: Burning sensation in all or a part of the oral cavity with or without symptoms such as change in taste sensation for at least 4 mo, normal oral mucosa without any lesions, and absence of any local or systemic factors that produce the same symptoms.</p> <p>Excluded: Systemic problems, age < 18 y, pregnancy, smoking, oral lesions, not signing informed consent form.</p>	<p>Equipment: Iodine GaAs laser, Mustang laser device (Russia)</p> <p>Wavelength: 630 nm</p> <p>Fluency: 1 J/cm²</p> <p>Power: 30 mW</p> <p>Beam area: NS</p> <p>Power density: NS</p> <p>Energy per point: NS</p> <p>Application time per point: 10 s</p> <p>Total no. of points: 10 areas:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 buccal mucosa, each side 2 tongue 2 floor of mouth 1 soft palate 1 hard palate <p>Distance between points: NS</p> <p>Frequency: NS</p> <p>No. of sessions per wk: 2</p> <p>Wks: 2</p>
Spanemberg et al, ²⁷ 2015, Brazil	RCT	<p>LLLT1: 20 (3 men/17 women, mean age 63.6 ± 9.61 y)</p> <p>LLLT3: 20 (2 men/18 women, mean age 60.5 ± 6.42 y)</p> <p>LLLTTr: 19 (1 man/18 women, mean age 63.2 ± 6.91 y)</p> <p>CG: 19 (5 men/14 women, mean age 61.5 ± 8.76 y)</p> <p>Included: Symptoms of burning or pain in the oral mucosa for at least 6 mo and presence of clinically normal mucosa.</p> <p>Excluded: Patients taking antidepressants, anxiolytics, anticonvulsant drugs, and/or with history of chemotherapy, radiotherapy, hyposalivation, or blood count alterations.</p>	<p>Equipment: GaAlAs Thera Lase (Brazil)</p> <p>Wavelength: 830 nm (LLLT1–LLLT3)/685 nm (LLLTTr)</p> <p>Fluency: 176 J/cm² (LLLT1–LLLT3)/72 J/cm² (LLLTTr)</p> <p>Power: 100 mW (LLLT1–LLLT3)/35 mW (LLLTTr)</p> <p>Beam area: 0.028 cm²</p> <p>Power density: NS</p> <p>Energy per point: 5 J (LLLT1–LLLT3)/2 J (LLLTTr)</p> <p>Application time per point: 50 s</p> <p>Total no. of points: Apex of the tongue (3 points), side of the tongue (4 points), dorsum of the tongue (10 points), buccal mucosa (8 points), labial mucosa (5 points), hard palate (8 points), soft palate (3 points), and gums and alveolar ridge mucosa (3 points per sextant)</p> <p>Distance between points: NS</p> <p>Frequency: Continuous mode</p> <p>No. of sessions per wk: 1 (LLLT1)/3 (LLLT3–LLLTTr)</p> <p>Wks: 10 LLLT1/3 (LLLT3–LLLTTr)</p>
dos Santos et al, ²⁹ 2015, Brazil	Case series	<p>20 (3 men/17 women, mean age 63.2 y, range 48–78)</p> <p>Included: Previous treatment with antifungal 21 d, 2% pilocarpine, lip balm, and clonazepam 1 mg 3 min 3 times/d</p> <p>Excluded: Systemic diseases (hematologic, thyroid, diabetes), systemic abnormalities (B12, iron, glucose, thyroid hormones), intraoral abnormalities (infections, hyposalivation, lichen planus, benign migratory glossitis, allergic contact, parafunctional habits, ill-adapted prosthesis)</p>	<p>Equipment: Diode laser InGaAlP (Photon Laser, DMC Brazil)</p> <p>Wavelength: 660 nm</p> <p>Fluency: 20 J/cm²</p> <p>Power: 40 mW</p> <p>Beam area: 0.04 cm²</p> <p>Power density: NS</p> <p>Energy per point: NS</p> <p>Application time per point: 10 s</p> <p>Total no. of points: 3 to 920</p> <p>Distance between points: 1 cm</p> <p>Frequency: Continuous mode</p> <p>Sessions per wk: 1</p> <p>Wks: 10</p>

RCT – randomized clinical trial; LLLT – low-level laser therapy; ALA – alpha lipoic acid; BMS – burning mouth syndrome; ICHD-3 – International Classification of Headache Disorders, ed 3; VAS – visual analog scale; UWSF – unstimulated whole salivary flow; TNF- α – tumor necrosis factor-alpha; CL – clonazepam; GaAlAs – gallium-aluminum-arsenide; DMT – N,N-Dimethyltryptamine; MPQ – McGill Pain Questionnaire; PPI – present pain intensity; OHIP-14/OHIP-49 – Oral Health Impact Profile; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; GDS – Geriatric Depression Scale; CG – control group (placebo); XI – Xerostomia Inventory; PGII – Patient Global Impression of Improvement; NRS – numeric rating scale; VNS – visual numeric scale; InGaAlP – aluminum-gallium-indium-phosphide; IL-6 – interleukin-6.

Measurement of pain	Other variables	Significant results	Complications
NRS (0–10)	OHIP-14	<p>Pain (0–10 NRS):</p> <p>Differences between groups after intervention ($P = .004$):</p> <p>LLLT changed from 8 ± 2.3 to 3.6 ± 3</p> <p>CL changed from 8.2 ± 1.7 to 8 ± 1.5</p> <p>OHIP-14:</p> <p>Differences between groups after intervention ($P = .01$):</p> <p>LLLT changed from 27.8 ± 12 to 12.8 ± 11.4</p> <p>CL changed from 28.3 ± 11.9 to 28.6 ± 11.5</p>	No
VAS (0–100), VNS (0–10)	OHIP-14	<p>Pain (0–10 VNS):</p> <p>Decrease of the symptoms at the end of the treatment maintained in the 8-wk follow-up:</p> <p>CG from 9.00 ± 1.00 to 6.47 ± 2.31 vs LLLT1 from 8.20 ± 1.57 to 3.75 ± 2.40 ($P = .005$)</p> <p>CG from 9.00 ± 1.00 to 6.47 ± 2.31 vs LLLT3 from 8.00 ± 1.33 to 2.90 ± 2.10 ($P = .0001$)</p> <p>Pain (0–100 VAS):</p> <p>Decrease of the symptoms at the end of the treatment maintained in the 8-wk follow-up:</p> <p>CG from 85.26 ± 14.25 to 62.84 ± 26.30 vs LLLT1 from 82.15 ± 14.47 to 32.95 ± 28.92 ($P = .004$)</p> <p>CG from 85.26 ± 14.25 to 62.84 ± 26.30 vs LLLT3 from 78.90 ± 15.25 to 25.90 ± 19.48 ($P = .0001$)</p> <p>OHIP-14:</p> <p>CG from 17.80 ± 5.37 to 13.39 ± 3.62 vs LLLT3 from 12.87 ± 7.78 to 6.89 ± 4.05 ($P = .021$)</p>	No
VAS (0–10)	No	<p>Pain (0–10 VAS):</p> <p>From wk 1 to wk 9, and all other wks: A statistically significant improvement was observed in wk 2 ($P = .009$), wk 3 ($P = .001$), and from wk 4 to wk 10 ($P = .000$). Comparing sessions with the previous one, there was a statistically significant pain reduction in wk 2 ($P = .009$) and wk 3 ($P = .001$).</p> <p>When comparing the evaluation at each session with the previous one, there was a statistically significant improvement in wk 5 ($P = .010$).</p> <p>Comparing the period of the conventional treatment to the period in which volunteers underwent laser phototherapy, there was a statistically significant improvement in wk 3 ($P = .002$), wk 4 ($P = .001$), wk 5 ($P = .003$), wk 6 ($P = .000$), wk 7 ($P = .000$), wk 8 ($P = .000$), wk 9 ($P = .000$), and wk 10 ($P = .000$).</p> <p>All patients showed reduced burning intensity in all sessions when compared to the previous one, and reduction in VAS scores by up to 49% was seen in the last clinical session when compared to the first session.</p>	No

Table 6 Burning Mouth Syndrome Studies (continued)

Author, year, country	Type of study	Study population	Laser type and protocol
Brailo et al, ³⁰ 2013, Croatia	Case series	16 (2 men/14 women, mean age 70.9 y, range 36–87) Included: Correct routine blood exam, no medication, previous treatment with clonazepam	Equipment: Medio Laser Kombi (Slovenia) Wavelength: 660 nm Fluency: 1.5–2 J/cm ² Power: NS Beam area: NS Power density: NS Energy per point: NS Application time per point: 15 min (total) Total no. of points: 11 acupuncture points. ST1, ST3, ST4, ST5, LI4, LU7, GV14, CV17, SP10, SP9, SP6 Distance between points: NS Frequency: NS No. of sessions per wk: 4 Wks: 2
Pezelj-Ribarić et al, ³¹ 2012, Croatia	RCT	LLLT: 20 (5 men/15 women, mean age 60.2 ± 6.3 y) CG: 20 (8 men/12 women, mean age 61.1 ± 2.2 y) Included: Diagnosis of BMS and absence of any systemic disease or local factors, normal complete blood count.	Equipment: GaAIs diode laser Medio Laser Combi dental (Slovenia) Wavelength: 685 nm Fluency: 3 J/cm ² Power: 30 mW Beam area: 2 mm Power density: NS Energy per point: NS Application time per point: 100 s Total no. of points: NS Distance between points: NS Frequency: Continuous mode No. of sessions per wk: 5 Wks: 4
dos Santos et al, ²⁸ 2011, Brazil	Case series	10 (1 man/9 women, mean age 65.8 y, 53–78) Included: Previous treatment with antifungal 21 d, 2% pilocarpine, lip balm, and clonazepam 1 mg 3 min 3 times/d. Excluded: Systemic diseases (hematologic, thyroid, diabetes), systemic abnormalities (B12, iron, glucose, thyroid hormones), intraoral abnormalities (infections, hyposalivation, lichen planus, benign migratory glossitis, allergic contact, parafunctional habits, ill-adapted prosthesis).	Equipment: Diode laser InGaAlP (Photon Laser, DMC Brazil) Wavelength: 660 nm Fluency: 20 J/cm ² Power: 40 mW Beam area: 0.04 cm ² Power density: NS Energy per point: NS Application time per point: 10 s Total no. of points: 3 to 920 Distance between points: 1 cm Frequency: Continuous mode No. of sessions per wk: 1 Wks: 10

RCT = randomized clinical trial; LLLT = low-level laser therapy; ALA = alpha lipoic acid; BMS = burning mouth syndrome; ICHD-3 = International Classification of Headache Disorders, ed 3; VAS = visual analog scale; UWSF = unstimulated whole salivary flow; TNF- α = tumor necrosis factor-alpha; CL = clonazepam; GaAIs = gallium-aluminum-arsenide; DMT = N,N-Dimethyltryptamine; MPQ = McGill Pain Questionnaire; PPI = present pain intensity; OHIP-14/OHIP-49 = Oral Health Impact Profile; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; GDS = Geriatric Depression Scale; CG = control group (placebo); XI = Xerostomia Inventory; PGII = Patient Global Impression of Improvement; NRS = numeric rating scale; VNS = visual numeric scale; InGaAlP = aluminum-gallium-indium-phosphide; IL-6 = interleukin-6.

Risk of Bias Within Studies

The Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias¹⁸ was used to assess the methodologic quality of eligible studies. A vast majority of articles presented high risk of bias (Table 2): 10 presented high risk,^{20–23,26–31} 2 unclear risk,^{19,24} and only 1 showed low risk.²⁵

Results of Individual Studies

Trigeminal Neuralgia. Two RCTs^{20,21} and one prospective study¹⁹ met the inclusion criteria (Table 4). Seada et al compared the use of LLLT to transcranial electromagnetic stimulation (EMS).²⁰ Aghamohammadi et al compared the use of

Gasserian ganglion block (GGB) with LLLT to GGB without LLLT.²¹ Finally, Antonic et al compared the results of two different LLLT wavelengths.¹⁹

With respect to the recruitment of patients, two studies selected their TN patients from university hospitals in Saudi Arabia²⁰ and Croatia,¹⁹ and the other did not specify patients' origins. Antonic et al included 20 patients divided into two groups of 10¹⁹; Seada et al included 30 patients, 15 in the LLLT group and 15 in the EMS group²⁰; and Aghamohammadi et al included 42 patients, 21 in the LLLT + GGB group and 21 in the GGB group.²¹ All patients were diagnosed with TN according to the ICHD-3,² and patients suffered from TN for at least 6 months. The

Measurement of pain	Other variables	Significant results	Complications
VAS (0–10)	No	Pain (0–10 VAS): No significant results. The average decrease in burning symptoms after the treatment was 55.2%.	No
VAS (0–10)	Salivary level of TNF- α and IL-6	Pain (0–10 VAS): No significant results. From 7 (5–8) before treatment to 6 (5–8) in the LLLT group. Salivary levels: LLLT: Levels of TNF- α before therapy greater than levels after therapy; 0.437 ± 0.124 vs 0.234 ± 0.060 ($P = .001$). Levels of IL-6 before therapy greater than levels after therapy; 0.401 ± 0.151 vs 0.141 ± 0.037 ($P = .001$).	No
VAS (0–10)	No	Pain (0–10 VAS) For VAS baseline scores in first session compared to those of the other sessions, a statistically significant improvement was observed in wk 4 ($P = .03$), wk 5 ($P = .03$), wk 6 ($P = .009$), wk 7 ($P = .003$), wk 8 ($P = .002$), wk 9 ($P = .002$), and wk 10 ($P = .002$). All patients reported improvement in all sessions, with reduction in VAS scores by up to 58% in the 10th session.	No

studies excluded patients suffering from tumors, herpes zoster infections, coagulopathies, psychotic diseases, or increased cerebrospinal fluid pressure.^{20,21}

Antonić et al used a gallium-aluminum-arsenide (GaAlAs) laser,¹⁹ and Seada et al a helium-neon (HeNe) laser.²⁰ Aghamohammadi et al did not specify the type of laser.²¹ Antonić et al used two different wavelengths: 810 nm and 660 nm¹⁹; Seada et al used an 830-nm wavelength²⁰; and Aghamohammadi et al used a wavelength of 890 nm.²¹

Only Antonić et al¹⁹ specified the fluency of 3 J/cm², as well as beam area (2 mm¹⁹) and mode (continuous frequency).¹⁹ Aghamohammadi et al did not specify the laser power,²¹ and the other

authors applied the LLLT with powers of 15 mW²⁰ and 30 mW.¹⁹ Only Seada et al specified the power density, 150 to 170 mW/cm².²⁰ Aghamohammadi et al was the only study that specified the energy per point: 3 to 10 J.²¹ Seada et al applied LLLT for 1 to 2 minutes intraorally across the trigeminal nerve path and 10 minutes extraorally in four tender points of the face,²⁰ and Antonić et al used LLLT for 10 minutes but did not specify the number of points.¹⁹ Aghamohammadi et al did not specify fluency, power, beam area, power density, frequency, application time per point, or total number of points.²¹ Regarding the number of LLLT sessions, Aghamohammadi et al applied a single LLLT session,²¹ Antonić et al 20

sessions in 4 weeks,¹⁹ and Seada et al 24 sessions in 8 weeks.²⁰

All authors except Seada et al, who measured pain with an NRS scale,²⁰ used a VAS from 0 to 10 to measure pain.^{19,21} Seada et al showed a pain reduction (NRS) of 1.3 ± 0.5 points in the LLLT group after treatment (from 7.5 ± 0.5 to 6.2 ± 0.5), but achieved better results in the EMS group (from 7.6 ± 0.4 to 5.2 ± 0.3).²⁰ The reduction in VAS after treatment in Antonić et al¹⁹ was 0.5 (from 7 to 6.5) in the 660-nm group and 3 (from 7 to 4) in the 810-nm group. In Aghamohammadi et al,²¹ the VAS reduction was 8 points (from 8.71 ± 0.96 to 0.25 ± 0.64) when LLLT was associated with GGB. Other secondary results can be observed in Table 4.

None of the studies reported any complication with the LLLT treatment.^{19–21}

Occipital Neuralgia. Only one prospective study met the inclusion criteria (Table 5).²² Amoils and Kues included seven patients presenting a generalized headache syndrome compatible with ON or vascular headache with associated nausea, photophobia, or autonomic symptoms in a university hospital in the United States. Patients were excluded from the study if they had a previous history of prolonged use of narcotic analgesics, nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), psychiatric illness, or severe concomitant systemic illness.

Amoils and Kues applied LLLT with a wavelength of 670 nm in one session during 30 to 40 seconds per point, with a power < 7 mW and a beam area of 1 mm in a continuous mode.²² They did not find significant results, but observed a VAS pain reduction from 7.71 to 3.28, nausea from 3.57 to 0.86, and photophobia from 1.28 to 0.

No complications were found.²²

Burning Mouth Syndrome. Ten studies met the inclusion criteria (Table 6)^{19,23–31}: 6 RCTs,^{23–27,31} 1 prospective study,¹⁹ and 3 case series.^{28–30} The selected studies compared LLLT to placebo,^{26,31} different LLLT techniques to each other and to placebo,^{25,27} different LLLT techniques to each other,¹⁹ and to LLLT plus another treatment.^{23,24} The case series studied only LLLT treatment.^{28–30}

The number of LLLT patients included in these studies varied from 10 to 78. Barbosa et al included 10 patients in the LLLT group and 5 in the ALA group.²³ Antonić et al included 40 patients in two groups of 20.¹⁹ Arduino et al included an LLLT group of 18 patients and a clonazepam group of 15 patients.²⁴ Valenzuela and López-Jornet studied two groups of different types of LLLT with 16 patients each and a placebo group of 12 patients.²⁵ Arbabi-Kalati et al included 20 patients: 10 in the LLLT group and 10 in the CG (placebo).²⁶ Spanemberg et al included a total of 78 patients divided into two LLLT

groups of 20 patients each (LLLT1 group, with one session per week for 10 weeks, and LLLT3 and LLLT_r groups with three sessions per week for 3 weeks), other LLLT with 19 patients, and a placebo group of 19.²⁷ Dos Santos et al published a case series of 20 patients²⁹ and a case series of 10 patients.²⁸ Brailo et al included 16 patients in their prospective study.³⁰ Finally, Pezelj-Ribaric et al included 40 patients divided into an LLLT group of 20 and a placebo group of 20.³¹ The studies included BMS patients and excluded patients with Sjögren syndrome, previous treatment with head and neck radiotherapy, lymphoma, hepatitis C, pregnant or breastfeeding women, trauma, hypersensitivity reactions, action of physico-chemical agents, use of analgesics, antidepressants, anxiolytics, and anticonvulsants (excluding Valenzuela and López-Jornet²⁵), poorly managed diabetes mellitus, chronic thyroid disease, rheumatologic diseases, anemia, smoking, and other oral lesions.^{23–29}

The types of laser used by the different authors were GaAlAs,^{19,24,25,27,31} iodine gallium-arsenide (GaAs),²⁶ and aluminum-gallium-indium-phosphide (InGaAlP).^{28,29} Barbosa et al and Brailo et al did not specify the type of laser used.^{23,30} Different wavelengths were used in the studies: 630 nm,²⁶ 660 nm,^{19,23,28–30} 685 nm,^{27,31} 810 nm,¹⁹ 815 nm,²⁵ 830 nm,²⁷ and 980 nm.²⁴ The same happened with fluency: 1 J/cm²,²⁶ 1.5 to 2 J/cm²,^{30,31} 3 J/cm²,^{19,23} 10 J/cm²,²⁴ 20 J/cm²,^{28,29} 72 J/cm²,²⁷ 133.3 J/cm²,²⁵ 176 J/cm²,²⁷ and 200 J/cm².²⁵ Different power protocols were used in each study: 30 mW,^{19,23,26,31} 35 mW,²⁷ 40 mW,^{28,29} 100 mW,²⁷ 300 mW,²⁴ and 1 W.²⁵ Brailo et al did not specify the power protocol.³⁰ The beam area was specified in Barbosa et al (3 mm²), Antonić et al and Pezelj-Ribaric et al (2 mm²),^{19,31} Arduino et al²⁴ and Spanemberg et al²⁷ (0.28 cm²), Valenzuela and López-Jornet²⁵ (0.03 cm²), and dos Santos et al (0.04 cm²).^{28,29} None of the authors specified the power density. Only Valenzuela and López-Jornet and Spanemberg et al specified the energy per point: 2 J,²⁷ 4 J,²⁵ 5 J,²⁷ and 6 J.²⁵ Many differences in the application time per point were found: 4 seconds,²⁵ 6 seconds,²⁵ 10 seconds,^{23,24,26,28,29} 50 seconds,²⁷ and 100 seconds.³¹ Antonić et al applied 10 minutes total,¹⁹ and Brailo et al 15 minutes total.³⁰

All of the authors who specified the frequency of laser pulsation used a continuous mode.^{19,23–25,27,28,31} Arbabi-Kalati et al²⁶ applied the LLLT for 4 sessions (2 sessions in 2 weeks); Barbosa et al²³ and Valenzuela and López-Jornet²⁵ 4 sessions in 4 weeks; Brailo et al 8 sessions (4 sessions per week for 2 weeks)³⁰; Spanemberg et al²⁷ 9 sessions (3 sessions per week in 3 weeks) in one group and 10 sessions (1 session per week) in the other group; dos Santos et al 10 sessions in 10 weeks^{28,29}; Arduino et al²⁴ 10 sessions

(twice per week for 5 weeks); and Pezelj-Ribaric et al¹⁹ and Antonic et al³¹ 20 sessions (5 sessions per week for 4 weeks).

The authors measured pain with a 0 to 10 VAS,^{19,23,25,28–31} a 0 to 100 VAS,^{24,27} and a 0 to 10 NRS.²⁶ Arduino et al also measured with the MPQ and the PPI.²⁴ With regard to 0 to 10 VAS: Antonic et al showed improvement in both LLLT groups after treatment (from 6 to 4 in 810-nm group and from 7 to 4.5 in 660-nm group)¹⁹; Valenzuela and López-Jornet obtained VAS scores that were significantly lower in both LLLT groups with respect to placebo in the second and fourth weeks of treatment²⁵; in their first study,²⁸ dos Santos et al showed a significant VAS score improvement from weeks 4 to 10, and in their other study,²⁹ they observed a significant improvement in VAS scores in week 2, week 3, and from weeks 4 to 10; and no other studies achieved significant results in VAS.^{23,30,31} Regarding VAS from 0 to 100: Arduino et al showed a decreasing sensation of pain reported in the LLLT group with respect to placebo²⁴; and Spanemberg et al observed a decrease in symptoms at the end of the treatment maintained in the 8-week follow-up.²⁷ Regarding 0 to 10 NRS: Arbabi-Kalati showed a significant difference in pain reduction between the LLLT group and placebo, with the LLLT group going from 8 ± 2.3 to 3.6 ± 3 and the CG going from 8.2 ± 1.7 to 8 ± 1.5 .²⁶ Some studies evaluated OHIP-14: Valenzuela and

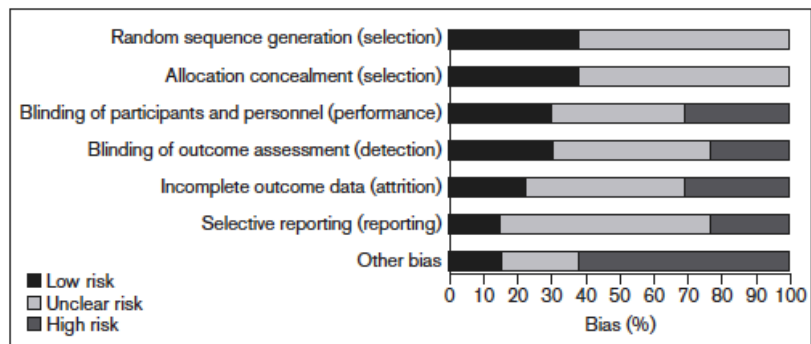


Fig 3 Distribution of studies at high, unclear, and low risk of bias according to the Cochrane Collaboration Risk of Bias tool.

López-Jornet²⁵ and Arbabi-Kalati²⁶ et al described that OHIP-14 scores obtained in LLLT groups were significantly lower than placebo scores, and Spanemberg et al described a decrease of the OHIP-14 at the end of treatment that remained stable in the 8-week follow-up in the LLLT3 group (3 sessions per week for 3 weeks).²⁷ Other secondary results can be observed in Table 6.

Only one study referred some complications related to clonazepam.²⁴

Synthesis of Results

Performing a meta-analysis was not feasible because of the heterogeneity between studies using different laser systems and applying them with different techniques (wavelength, fluency, power, beam area, power density, energy per point, application time per point, total number of points, distance, frequency, and number of sessions) in the pathologies presented.

Risk of Bias Across the Studies

A high risk of bias was found across the studies. More than 60% have unclear risk of bias in selection. In terms of performance, more than 30% have high risk of bias, and almost 40% are unclear. The same applies to detection and attrition bias—almost 90% had low or unclear risk of bias in reporting, and more than 60% had high risk in other bias (Fig 3).

Discussion

Summary of Evidence

In recent years, several studies about the management of different neuropathic entities, such as TN,^{19–21,52,59,61,64} painful trigeminal neuropathies,^{38,43,47,50,51,55,57,58,60,62,63} ON,^{22,49} BMS,^{19,23–31} persistent idiopathic facial pain,^{54,59} and improvement of posttraumatic dysesthesia and paresthesia in the orofacial region^{40,41,48} with LLLT have been published; but only 13 articles about TN,^{19,21} ON,²² and BMS^{19,23–31} met the inclusion criteria and were included in this systematic review.

As described in Results, different types of equipment, wavelengths, fluencies, power, beam areas, power densities, application time per point, number of points, distance between points, frequency, and number of sessions have been used to apply LLLT. All of the studies in one way or another confirmed an improvement in pain sensation, but it is necessary to form a protocol for future studies. Across the studies, LLLT has been shown to have no adverse effects or complications compared to other treatments.

A high number of painful entities affecting the orofacial region persists over time, influencing the patient's emotional and psychosocial health status. In addition, many of these entities, such as BMS and persistent idiopathic facial pain, usually present comorbid psychosocial and psychiatric disorders, so it is necessary to carry out an exhaustive analysis of patients' Axis II examination. Dimensions such as somatization, obsessiveness-compulsiveness, depression, and anxiety or psychoticism, among others, should be assessed prior to the treatments and also after, observing whether the therapy improves the quality of life of the patients from a biopsychosocial approach. In this regard, the IASP recommends the use of IMMPACT (Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials) to consider all dimensions of pain (pain, physical functioning, emotional functioning, participant ratings of improvement and satisfaction with treatment, symptoms and adverse events, and participant disposition) in RCTs that analyze chronic pain.⁶⁵ In this sense, even if all the included articles have assessed the intensity of the pain, few have used general health questionnaires and perception of improvement on the part of the patient, and less have valued the Axis II examination in this systematic review. Regarding general health status, only Arduino et al assessed the OHIP-49,²⁴ and Valenzuela and López-Jornet, Arbabi-Kalati et al, and Spanemberg et al assessed the OHIP-14.²⁵⁻²⁷ Regarding the assessment of Axis II, Arduino assessed HADS and GDS for depression and anxiety,²⁴ and Valenzuela and López-Jornet evaluated HADS and PGII for depression, anxiety, and perception of improvement of patients.²⁵ A short summary of the main results for each disease is presented.

Trigeminal Neuralgia

Two of the studies had high risk of bias,^{20,21} and one was unclear.¹⁹ The three papers on TN demonstrated statistically significant improvement in patients' pain sensations, but none of them compared LLLT to placebo: Antonić et al compared two different wavelengths,¹⁹ Seada et al compared LLLT to EMS,²⁰ and Aghamohammadi et al compared LLLT combined with GGB to a GGB-only treatment group.²¹

The greatest decrease in pain sensation occurred in the LLLT1 group (with 10 patients) in Antonić et al (810 nm), which coincidentally had the highest number of sessions per week (5) and the highest power (30 mW). Aghamohammadi et al obtained a significant decrease in VAS as well, but only when LLLT was applied after GGB.²¹

As described in Results, different types of equipment, wavelengths, fluencies, power, beam areas, power densities, application time per point, number of points, distance between points, frequency, and

number of sessions have been used to apply LLLT in TN. In this case, it can be seen that the more sessions and the higher the power, the better the results.

Occipital Neuralgia

The only study about LLLT for ON had a high risk of bias. This study concluded that there was a nonsignificant improvement in VAS pain in a group of seven patients.²² Due to the absence of RCTs and studies comparing LLLT to placebo treatment and the low number of patients in this study, no conclusion can be drawn on the use of LLLT for ON.

Burning Mouth Syndrome

Only Valenzuela and López-Jornet, Arbabi-Kalati et al, Spanemberg et al, and Pezelj-Ribarić et al compared LLLT for BMS to a placebo group.^{25-27,31} Barbosa et al compared LLLT to ALA,²³ Arduino et al compared it to clonazepam,²⁴ Antonić et al compared different wavelengths of LLLT,¹⁹ and the rest of the authors did not compare LLLT to other treatment.²⁸⁻³⁰ The study of Valenzuela and López-Jornet was the only study with low risk of bias²⁵; the rest had high^{20-23,26-31} or unclear risk.^{19,24}

All articles showed significant improvement in pain with the use of LLLT, with the exception of Brailo et al Pezelj-Ribarić et al, which did not obtain significant results.^{30,31} The results with LLLT are better than those achieved with clonazepam or ALA. The best results in pain reduction were those obtained by the LLLT3 group in Spanemberg et al, which was composed of 20 individuals who received three weekly sessions for 3 weeks of LLLT at 830 nm with a power of 100 mW.²⁷

The OHIP-14 was analyzed in three studies.²⁵⁻²⁷ The best results were found in the LLLT group in Arbabi-Kalati et al with 10 patients,²⁶ using a wavelength of 630 nm with a power of 30 mW in four sessions (two per week).

Despite the lack of standardized protocols of application in the studies analyzed, if the RCTs with higher quality and lower risk of bias^{24,25,27} are analyzed, several coincidences are found. These three studies used a wavelength higher than 815 nm, with a beam area around 0.3 cm² in continuous mode.^{24,25,27} Valenzuela and López-Jornet used a higher power, 1 W, with less exposure time, 6 seconds in 4 sessions,²⁵ while Arduino et al and Spanemberg et al used less power, 300 mW²⁴ and 100 mW,²⁷ but with higher exposure times, 10 seconds²⁴ and 50 seconds,²⁷ and during more sessions (both 10 sessions in total).^{24,27} Thus, using LLLT with a wavelength higher than 815 nm, a power between 300 mW and 1 W, a beam area of 0.28 cm² in continuous frequency, and application for about 10 seconds per point in 10 sessions (2 per week for 5 weeks) could get satisfactory results in pain reduction.

Limitations

Even though three databases were fully searched, relevant studies may have been missed, especially due to publication bias and to the exclusion of articles written in languages other than English.

Regarding the methodology of the analyzed articles, several limitations were found. The first was the absence of consensus about an established protocol for LLLT. The authors did not always use the same treatment protocols and sometimes combined LLLT with other treatments, so extracting extrapolated results is complex. The second one is the lack of an adequate blinding strategy, as none of the included studies described a double-blinding methodology. Future studies should describe and apply stronger blinding strategies. Finally, regarding the methodology, a great limitation has been found in the follow-up of patients, since LLLT results have not been evaluated medium to long term.

Many painful orofacial entities of neuropathic origin are characterized by persistent pain, but most of the studies analyzed have not evaluated all core domains described in the IMMPACT recommendations that should be considered when studying patients with chronic pain (pain, physical functioning, emotional functioning, participant ratings of improvement and satisfaction with treatment, symptoms and adverse effects, and participant disposition).

Conclusions

LLLT seems to be effective as a treatment option for different neuropathic orofacial pain entities such as TN, ON, and BMS as a single treatment or combined with other therapies (improving and prolonging the therapeutic effect). All studies showed an improvement in patients' pain sensation (VAS, NRS, or MPQ) and in other oral health variables (OHIP-49, OHIP-14), the majority of them with statistical significance.

More medium- and long-term quality studies evaluating all the outcome measures of chronic pain (pain, physical functioning, emotional functioning, participant ratings of global improvement and satisfactions with treatment, symptoms and adverse events, and participant disposition) are needed to confirm the results obtained in this systematic review.

Acknowledgments

The authors confirm no conflicts of interest.

References

- Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14–27.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1–211.
- Benoliel R, Gaul C. Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia* 2017;37:680–691.
- Baad-Hanson L, Benoliel R. Neuropathic orofacial pain: Facts and fiction. *Cephalalgia* 2017;37:670–679.
- Benoliel R, Teich S, Eliav E. Painful traumatic trigeminal neuropathy. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016;28:371–380.
- Weiss AL, Ehrhardt KP, Tolba R. Atypical facial pain: A comprehensive, evidence-based review. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:8.
- Tait RC, Ferguson M, Hemdon CM. Chronic orofacial pain: Burning mouth syndrome and other neuropathic disorders. *J Pain Manag Med* 2017;3(1).
- McMillan R, Forssell H, Buchanan JA, Glenn AM, Weldon JC, Zakrzewska JM. Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD002779.
- Alshukry A, Salburgo F, Jaloux L, Lavieille JP, Montava M. Trigeminal neuralgia (TN): A descriptive literature analysis on the diagnosis and management modalities. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2017;118:251–254.
- Pandeshwar P, Roa MD, Das R, Shastry SP, Kaul R, Srinivasreddy MB. Photobiomodulation in oral medicine: A review. *J Investig Clin Dent* 2016;7:114–126.
- Bjordal JM, Couppé C, Chow RT, Tunér J, Ljunggren EA. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Aust J Physiother* 2003;49:107–116.
- Figueiredo AL, Lins L, Cattony AC, Falcao AF. Laser therapy in the control of oral mucositis: A meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2013;59:467–474.
- Jajarm HH, Falaki F, Mahdavi O. A comparative pilot study of low intensity laser versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. *Photomed Laser Surg* 2011;29:421–425.
- de Paula Eduardo C, Aranha AC, Simões A, et al. Laser treatment of recurrent herpes labialis: A literature review. *Lasers Med Sci* 2014;29:1517–1529.
- De Souza TO, Martins MA, Bussadori SK, et al. Clinical evaluation of low-level laser treatment for recurring aphthous stomatitis. *Photomed Laser Surg* 2010;28(suppl 2):s85–s88.
- Pavlič V. The effects of low-level laser therapy on xerostomia (mouth dryness) [in Serbian]. *Med Pregl* 2012;65:247–250.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 5.1. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Accessed May 1, 2019.
- Antonić R, Brumini M, Vidović I, Urek MM, Glažar I, Pezelj-Ribarić S. The effects of low level laser therapy on the management of chronic idiopathic orofacial pain: Trigeminal neuralgia, temporomandibular disorders and burning mouth syndrome. *Medicina Fluminensis* 2017;53:61–67.
- Seada YI, Nofel R, Sayed HM. Comparison between transcranial electromagnetic stimulation and low-level laser on modulation of trigeminal neuralgia. *J Phys Ther Sci* 2013;25:911–914.
- Aghamohammadi MDD, Amiraseri RMD, Periovičar A, et al. Gasserian ganglion block with or without low-intensity laser therapy in trigeminal neuralgia: A comparative study. *Neurosurgery Quarterly* 2012;22:228–232.
- Amoils S, Kues JR. The effect of low level laser therapy on acute headache syndromes. *Laser Ther* 1991;3:155–157.

23. Barbosa NG, Gonzaga AKG, de Sena Fernandes LL, et al. Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2018;33:1255–1262.
24. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, 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* 2016;31:811–816.
25. Valenzuela S, López-Jornet P. Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. *J Oral Rehabil* 2017;44:125–132.
26. Arbabi-Kalati F, Bakhshani NM, 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.
27. Spanemberg JC, López López J, de Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: A randomized, controlled trial. *J Biomed Opt* 2015;20:098001.
28. dos Santos Lde F, Carvalho Ade A, Leão JC, Cruz Perez DE, Castro JF. Effect of low-level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A case series. *Photomed Laser Surg* 2011;29:793–796.
29. dos Santos Lde F, de Andrade SC, Nogueira GE, Leão JC, de Freitas PM. Phototherapy on the treatment of burning mouth syndrome: A prospective analysis of 20 cases. *Photochem Photobiol* 2015;91:1231–1236.
30. Brailo V, Bosnjak A, Boras VV, Jurisic AK, Pelivan I, Kraljevic-Simunkovic S. Laser acupuncture in the treatment of burning mouth syndrome: A pilot study. *Acupunct Med* 2013;31:453–454.
31. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G, 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* 2013;28:297–301.
32. Brunner R, Haina D, Landthaler M, Waidelich W, Braun-Falco O. Applications of laser light of low power density. Experimental and clinical investigations. *Curr Probl Dermatol* 1986;15:111–116.
33. Coulthard P, Kushnerov E, Yates JM, et al. Interventions for iatrogenic inferior alveolar and lingual nerve injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD005293.
34. Fallah A, Mirzaei A, Gutknecht N, Demneh AS. Clinical effectiveness of low-level laser treatment on peripheral somatosensory neuropathy. *Lasers Med Sci* 2017;32:721–728.
35. Fan X, Wang S. A novel treatment of herpes zoster pain with pulsed laser irradiation. *Dermatol Surg* 2015;41:1189–1190.
36. Lorenz J, Kohlhoff H, Hansen HC, Kunze K, Bromm B. Beta-fiber mediated activation of cingulate cortex as correlate of central post-stroke pain. *Neuroreport* 1998;9:659–663.
37. de Oliveira Martins D, Martinez dos Santos F, Evany de Oliveira M, de Brito LR, Benedito Dias Lemos J, Chacur M. Laser therapy and pain-related behavior after injury of the inferior alveolar nerve: Possible involvement of neurotrophins. *J Neurotrauma* 2013;30:480–486.
38. Chen YT, Wang HH, Wang TJ, Li YC, Chen TJ. Early application of low-level laser may reduce the incidence of postherpetic neuralgia (PHN). *J Am Acad Dermatol* 2016;75:572–577.
39. Ebrahimi H, Najafi S, Khayamzadeh M, Zahedi A, Mahdavi A. Therapeutic and analgesic efficacy of laser in conjunction with pharmaceutical therapy for trigeminal neuralgia. *J Lasers Med Sci* 2018;9:63–68.
40. Khullar SM, Emami B, Westermark A, Haanaes HR. Effect of low-level laser treatment on neurosensory deficits subsequent to sagittal split ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:132–138.
41. Khullar SM, Brodin P, Barkvoll P, Haanaes HR. Preliminary study of low-level laser for treatment of long-standing sensory aberrations in the inferior alveolar nerve. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:2–7.
42. Eckerdal A, Bastian HL. Can low reactive-level laser therapy be used in the treatment of neurogenic facial pain? A double-blind, placebo controlled investigation of patients with trigeminal neuralgia. *Laser Therapy* 1996;8:247–251.
43. Sasaki K, Ohshiro T, Ohshiro T, Taniguchi Y. Low reactive level laser therapy in the treatment of post herpetic neuralgia. *Laser Ther* 2010;19:101–105.
44. Kato IT, Pellegrini VD, Prates RA, Ribeiro MS, Wetter NU, Sugaya NN. Low-level laser therapy in burning mouth syndrome patients: A pilot study. *Photomed Laser Surg* 2010;28:835–839.
45. Sugaya NN, Silva EF, Kato IT, Prates R, Gallo CB, Pellegrini VD. Low intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome: A randomized, placebo-controlled study. *Braz Oral Res* 2016;30:e108.
46. Romeo U, Del Vecchio A, 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;1:14–18.
47. Hong JN, Kim TH, Lim SD. Clinical trial of low reactive-level laser therapy in 20 patients with postherpetic neuralgia. *Laser Ther* 1990;2:167–170.
48. Midamba ED, Haanaes HR. Effect of low level laser therapy (LLLT) on inferior alveolar, mental and lingual nerves after traumatic injury in 15 patients. A pilot study. *Laser Ther* 1993;5:89–94.
49. Mizekami T, Yoshii N, Ushikubo Y, et al. Effect of diode laser for pain: A clinical study on different pain types. *Laser Ther* 1990;2:171–173.
50. Numazawa R, Kemmotsu O, Otsuka H, et al. The role of laser therapy in intensive pain management of postherpetic neuralgia. *Laser Ther* 1996;8:143–148.
51. Otsuka H, Numazawa R, Okubo K, et al. Effects of helium-neon laser therapy on herpes zoster pain. *Laser Ther* 1995;7:27–32.
52. Shiroto C, Yodono M, Nakaji S. Pain attenuation with diode laser therapy: A retrospective study of the long-term LLLT experience in the private clinic environment. *Laser Ther* 1998;10:33–39.
53. Yang HW, Huang YF. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg* 2011;29:123–125.
54. Yang HW, Huang YF. Treatment of persistent idiopathic facial pain (PIFP) with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg* 2011;29:707–710.
55. Awad S, Hosam W. Low energy IPL therapy for the management of recalcitrant post-herpetic neuralgia. *Laser Ther* 2008;17:23–28.
56. Bashiri H. Evaluation of low level laser therapy in reducing diabetic polyneuropathy related pain and sensorimotor disorders. *Acta Med Iran* 2013;51:543–547.
57. Matsumura C, Ishikawa F, Imai M, Kemmotsu O. Useful effect of application of helium-neon LLLT on an early stage case of herpes zoster: A case report. *Laser Ther* 1993;5:43–46.
58. Moore KC, Hira N, Kumar PS, Jayakumar CS, Ohshiro T. A double blind crossover trial of low level laser therapy in the treatment of postherpetic neuralgia. *Laser Ther* 2004;14:61–64.
59. Amanat D, Ebrahimi H, Lavae F, Alipour A. The adjunct therapeutic effect of lasers with medication in the management of orofacial pain: Double blind randomized controlled trial. *Photomed Laser Surg* 2013;31:474–479.
60. Yamada H, Ogawa H. Comparative study of 60 mw diode laser therapy and 150 mw diode laser therapy in the treatment of postherpetic neuralgia. *Laser Ther* 1995;7:71–74.
61. Pinheiro AL, Cavalcanti ET, Pinheiro TI, Alves MJ, Manzi CT. Low-level laser therapy in the management of disorders of the maxillofacial region. *J Clin Laser Med Surg* 1997;15:181–183.
62. Kemmotsu O, Sato K, Furumido H, et al. Efficacy of low reactive-level laser therapy for pain attenuation of postherpetic neuralgia. *Laser Ther* 1991;3:71–75.
63. Iijima K, Shimoyama N, Shimoyama M, Yamamoto T, Shimizu T, Mizuguchi T. Effect of repeated irradiation of low-power He-Ne laser in pain relief from postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 1989;5:271–274.
64. Hansen HJ, Thorøe U. Low power laser biostimulation of chronic oro-facial pain. A double-blind placebo controlled cross-over study in 40 patients. *Pain* 1990;43:169–179.
65. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;113:9–19.

ARTÍCULO #3

“Efectos de la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia en el síndrome de boca ardiente: estudio clínico aleatorizado”

Antecedentes: La fotobiomodulación ha probado ser efectiva en diferentes condiciones dolorosas.

Objetivos: Comprobar los efectos de la fotobiomodulación para el manejo del dolor en el síndrome de boca ardiente, además de analizar los diferentes aspectos de la calidad de vida.

Material y métodos: Se realizó un estudio clínico aleatorizado a simple ciego con 20 pacientes con síndrome de boca ardiente. La fotobiomodulación fue aplicada en el grupo de estudio (n=10) con una dosis de 12 J/cm² durante 10 sesiones, comparándolo con un grupo placebo (n=10) con el láser apagado. El dolor se midió utilizando la escala visual analógica antes de comenzar cada sesión y en las revisiones de los meses 1 y 4. Además se completaron algunos cuestionarios validados: SF-36, OHIP-14, Epworth, SCL-90-R y McGill.

Resultados: Todos los pacientes (n=10) del grupo estudio mejoraron su dolor al final de tratamiento, manteniéndose una mejoría en el 90% (n=9) en la revisión de los 4 meses. Se encontró una mejoría significativa en el grupo estudio en algunas secciones del cuestionario McGill, en la escala Epworth y en algunas secciones del cuestionarios SCL 90-R al final del tratamiento y en las revisiones al mes y los 4 meses.

Conclusiones: La fotobiomodulación parece ser efectiva en la reducción del dolor en pacientes con síndrome de boca ardiente, además de tener un impacto positivo en el estado psicológico de estos pacientes.

DR MIGUEL DE PEDRO (Orcid ID : 0000-0002-7873-8000)

DR ROSA MARÍA LÓPEZ-PINTOR (Orcid ID : 0000-0002-5727-0920)

Article type : Original Manuscript

**Effects of Photobiomodulation with Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome:
A randomized clinical trial**

Keywords: *Burning Mouth Syndrome, Low-Level Laser Therapy, Photobiomodulation, Pain, Quality of life, Clinical Trial*

Authors: M. de Pedro¹(PhD candidate), RM. López-Pintor¹, E. Casañas¹, G. Hernández¹

Name of Institutions: Department of Dental Clinical Specialties, ORALMED research group, School of Dentistry, Complutense University, Madrid, Spain

Correspondence: *Rosa María López-Pintor*. Department of Dental Clinical Specialties. Facultad de Odontología. Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid – Spain. Tel. +34-913942007. E-mail: rmlopezp@ucm.es

Funding sources: None

Conflict of interests: None declared

ABSTRACT

Background: Photobiomodulation has proven to be effective in different painful conditions.

Objectives: To assess the effect of photobiomodulation for pain management in burning mouth syndrome (BMS) patients, besides analysing the impact on different aspects of quality of life.

Methods: A randomized, single blind, clinical trial was performed among 20 patients with BMS. Photobiomodulation was applied in the study group (n=10) with a dose of 12 J/cm² during 10 sessions, comparing with a placebo group (n=10) with the laser turned off. Pain was assessed using the visual analogue scale (VAS) before starting each treatment session, and at the 1-month and 4-month follow-up appointments. Some validated questionnaires for general health were also complete: SF-36, OHIP-14, Epworth, SCL 90-R and McGill.

Results: All patients (n=10) in the study group improved their pain ending treatment and remaining among 90% (n=9) in the 4-month follow-up. Significant improvement was found in the study group in some sections of McGill questionnaire, Epworth scale, and SCL 90-R at the end of the treatment and in the 1-month and 4-month follow-ups.

Conclusions: Photobiomodulation seems to be effective in reducing pain in patients with BMS, as well as, having a positive impact on the psychological state of these patients.

1. INTRODUCTION

The International Headache Society (IHS) defines Burning Mouth Syndrome (BMS) as an “intraoral burning or dysaesthetic sensation, recurring daily for more than two hours/day for over three months, without clinically evident causative lesions”, including it under the heading “painful lesions of cranial nerves and other facial pain” (IHS, 2018).

The prevalence of BMS varies from 1% to 3.7% in the general population, being more frequent in postmenopausal women (Jääskeläinen, 2017).

During the past years, the debate about the characteristics of the entity has become more evident generating different definitions such as ICDH-3 (IHS, 2018), International Association for the Study of Pain (IASP, 2016) or International Classification of Orofacial Pain (ICOP, 2020). Needless to say, authors like Miller et al. in 2018 question whether BMS should be considered a syndrome or a disorder, since patients do not always suffer the same signs and symptoms. Others like Nicholas et al., 2019 in the latest classification of diseases (ICD-11), use the term “Chronic Burning Mouth” within primary chronic pain. This great variability in the definitions and diagnostic criteria also influences its management (Ariyawardana et al., 2019). This debate has also arisen in relation to the neuropathic involvement of this entity. There are studies that, using strict clinical diagnostic criteria for primary BMS and sophisticated diagnostics with neurophysiological, psychophysical and neuropathological tools, as well as functional brain imaging, have revealed neuropathic involvement at various levels of the neuronal axis in patients with BMS (Jääskeläinen, 2017).

In 2016, a review of the interventions for treating BMS was published in the Cochrane Database of Systematic reviews (McMillan et al., 2016). All the treatments published thus far were analyzed: antipsychotics, antidepressants, benzodiazepines, anticonvulsants, cholinergics, dietary supplements, photobiomodulation (PBM), topical, physical barriers and psychological treatments. The authors’ conclusions showed that there is scarce evidence to support or refute the use of any of these interventions. So further clinical trials, with improved methodology and standardized outcome sets, are required to establish an effective treatment.

PBM with Low-Level Laser Therapy (LLLT) has become an interesting management option in patients with BMS. Bjordal et al. showed that LLLT reduced chronic pain related to joint disorders such as chronic back pain, myofascial pain syndrome, chronic cervical pain and osteoarthritis, even if they claimed for a cautious interpretation of the results (Bjordal, Couppe, Chow, Tuner & Ljunggren, 2003). LLLT improves the mitochondrial function increasing the levels of serotonin,

endorphins, collagen and adenosine triphosphate. These biostimulatory and antiinflammatory effects facilitate the analgesia (Pandeshwar et al., 2016). A recent systematic review suggests that PBM seems to be effective as a treatment option for an array of neuropathic orofacial pain, including BMS. PBM would act increasing serotonin and certain endorphins, as well as depolarising C-fibres, as single treatment or combined with other therapies, but long-term quality studies evaluating all the outcome measures of chronic pain are needed (de Pedro, López-Pintor, de la Hoz-Aizpurua, Casañas & Hernández, 2020).

Several studies have been published assessing the efficacy of PBM with LLLT in BMS (Antonió, Vidovic, Urek, Glazar & Pezejl-Ribarić, 2017; Arbabi-Kalati, Bakhshani & Rasti, 2015; Arduino, Cafaro & Garrone, 2016; Barbosa, Gonzaga & de Sena, 2018; Brailo et al., 2013; dos Santos, Carvalho, Leao, Cruz & Castro, 2011; dos Santos, de Andrade, Nogueira, Leao & de Freitas, 2015; Sikora, Siber, Vucicevic, Rotim & Matjevic, 2018; Spanemberg, Figueiredo, Cherubini & Salum, 2015; Valenzuela & López-Jornet, 2017), all of them measured pain with a visual analogue scale (VAS), but only some of them (Arduino et al., 2016; Arbabi-Kalati et al., 2015; Spanemberg et al., 2015; Sikora et al., 2018; Valenzuela & López-Jornet, 2017) measured other quality of life values such as the impact on patients' oral health or indexes of anxiety or depression (Arduino et al., 2016; Spanemberg et al., 2019; Valenzuela & López-Jornet, 2017). The majority of the studies found positive results, with a decrease in VAS around 3 points, but in the majority of the studies no follow-ups were done.

The World Workshop on Oral Medicine VII the IMMPACT recommendations for chronic pain clinical trials were advocated for future studies about BMS treatment in order to measure pain, physical functioning, emotional functioning, participation of global improvement and satisfaction with treatment, symptoms and adverse events and participant disposition (Frag et al., 2019). Therefore, the main objective of this study is to assess the effects of PBM with LLLT on the pain management in BMS patients, besides assessing its quality of life impact through the questionnaires McGill, the Short Form 36 Health Survey (SF-36), the Oral Health Impact Profile (OHIP-14), the Epworth sleepiness scale and the psychometric test Symptom Check List 90 (SCL 90-R).

2. MATERIAL AND METHODS

2.1 Study design

A randomized, single blind, parallel clinical trial was performed among patients with BMS who came to the Oral Medicine Specialist Degree Program at the School of Dentistry of Complutense University of Madrid. This study was approved by Hospital San Carlos Ethics Committee in Madrid (IEC no. 17/311-R_P) in accordance to the principles of the Helsinki Declaration. This clinical trial followed the guidelines established by the Consort Statement (<http://www.consort-statement.org/>) and was registered at clinicaltrials.gov (Number: NTC04034849).

2.2 Participants

Patients over the age of 18 who fulfilled the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) (IHS, 2018) diagnostic criteria for BMS were consecutively included in this study. BMS patients had not been treated for BMS previously. Patients not interested in participating in the study, unable to understand or answer the questionnaires and follow the appointments, patients suffering hyposalivation or Sjögren's syndrome, patients who had received head and neck radiotherapy, pregnant women, patients with uncontrolled systemic diseases (diabetes, thyroid diseases, fibromyalgia or anemia), and patients suffering from burning mouth symptoms secondary to local factors were excluded. Patients also had to sign an informed consent prior to inclusion in the study.

Before beginning treatment, an oral examination took place to rule out possible oral lesions. All patients provided a full medical history and a blood test including levels of iron, vitamin B12, folic acid, thyroid stimulating hormone (TSH) and basal glucose levels. Patients who did not provide blood tests results, did not attend any of the appointments or follow-ups or did not fill out the questionnaires were removed from the study.

2.3 Interventions

LLLT was applied in the study group with a Diode Laser Fox (A.R.C. Laser, Italy) using a 300 micron fibre and the unfocused mode attachment manufactured by the laser brand for photobiomodulation application in these parameters: wavelength of 810 nm, power of 0.6 W, power density of 1.2 W/cm², beam area of 0.5 cm² and energy of 6 J with an application time per point of 10 seconds in 56 points (3 in the vestibular mucosa of the 4 quadrants, 4 in each lip mucosa, 6 in each of the two buccal mucosa, 6 in the hard palate, 4 on each lateral edge of tongue,

6 in the dorsum of the tongue and 4 sublingual points) with a distance in between of 2 mm. All patients were treated with LLLT at the 56 points listed above. It was applied a dose of 12 J/cm² per session in a continuous mode in 10 sessions. The 10 sessions were applied twice a week for 5 weeks consecutively. The laser was applied perpendicularly in contact with the mucosa. All patients and the clinician wore the protective glasses.

For the placebo group the LLLT was applied at the same 56 points, 10 seconds per point and the same number of sessions but the device turned off. The PBM treatment is painless and does not generate heat or vibration so the patients treated with either LLLT or placebo could not know what treatment they were receiving.

2.4 Outcomes

Medical reports, medical questionnaires and blood tests (iron, vitamin B12, folic acid, TSH and basal glucose) were collected before starting laser application.

Change in pain collected by VAS (0-10 cm) was the primary outcome. Patients filled out the VAS before starting each session and at two follow-up sessions, at first and fourth months after finishing treatment.

The secondary outcomes were changes in the results of the different health questionnaires. The questionnaires were SF-36 for general health status (Alonso et al., 1995), OHIP-14 for the patient's oral quality of life (Montero-Martin, Bravo-Perez, Albaladejo-Martinez, Hernandez-Martin & Rosel-Gallardo, 2009), Epworth sleepiness scale (Chiner, Arriero, Signes-Costa, Marco & Fuentes, 1999), psychometric SCL 90-R (Derogatis, 2002) and the McGill Pain Questionnaire (Lahuerta & Martinez, 1982). These questionnaires were filled out by the patients at baseline and at the end of the treatment and in at 1-month and 4-month follow-ups.

2.5 Sample size

Pain reduction was considered the primary outcome variable. The sample size was calculated considering the previous study performed by Sikora et al., 2018 applying LLLT in similar parameters with a placebo group. In this study, the standard deviation (SD) of the pain improvement in placebo group in session 10, at the end of the treatment, was 2.918. We considered that the acceptable improvement in the laser group would be 4 points in VAS for pain.

With an $\alpha=5\%$ and a statistical power of 90% to detect this difference would require 10 subjects in each group.

2.6 Randomization

BMS patients were randomly assigned to one of the treatments (LLLT or placebo) in a 1:1 ratio using a computer-generated algorithm stratified by using a block sized of 4. The patient's arrival number was assigned for the study following a correlative sequence. Group assignation for each was kept in a sealed envelope that was not opened until treatment. An external investigator performed the randomization. The clinician who applied the LLLT was not involved in this process.

2.7 Blinding

All patients were blinded during the trial. They wore protective glasses and were also advised to close their eyes during treatment. In addition, the laser was programmed not to emit any type of sound. One clinician collected VAS and questionnaires filled out by patients, and another applied the laser. Blinding was revealed after all participants finished the trial, and all the data was analyzed.

2.8 Statistical methods

All the analysis was done using SPSS version 25.0 (SPSS Inc. New York, NY, USA). Statistical analysis included basic descriptive statistics. Comparison of categorical variables was done using chi-square or Fisher's exact test. Changes between baseline and session 10, baseline to 1-month and 4-month follow-ups were calculated. Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test were used to determine the normal distribution of the quantitative variables. Differences between group changes at baseline, session 10, 1-month and 4-month follow-ups were determined by Mann-Whitney U test. Wilcoxon signed-rank test was used to determine if there were changes in variables among different appointments within the same group. Differences were considered significant if p was ≤ 0.05 .

3. RESULTS

A total of 24 patients were invited to participate in this study, and 4 declined to participate. Thus 20 patients were finally included, 10 per group (Fig. 1). Patients were recruited from April 2018 to July 2018 and received treatment between September 2018 and June 2019. Table 1 shows the

baseline characteristics of the patients included in this study. No statistical differences were found in demographic variables between study and placebo groups.

All patients in the study group improved their VAS pain at the end of treatment ($p=0.005$) with a mean improvement of 3.40 ± 3.02 , increasing improvement until 1-month follow-up ($p=0.027$) with a mean improvement of 4.70 ± 2.63 . In the 4-month follow-up this improvement in VAS pain remained in 90% of patients ($p=0.013$) with a mean improvement of 2.90 ± 3.43 . In the placebo group, pain improved in 20% of patients at the end of treatment ($p=0.32$), worsening in 40% with a mean worsening of 0.6 ± 1.43 . At 1-month follow-up, 30% improved their pain with respect to baseline, worsening in 40% ($p=0.86$) with a mean improvement of 0.10 ± 2.13 . At 4-month follow-up, VAS pain improved in 20% of the patients, worsening in 50% ($p=0.380$) with a mean worsening of 0.5 ± 3.70 . VAS for pain decreased significantly in the study group vs. the placebo group at the end of treatment ($p=0.0001$), 1-month ($p=0.0001$) and 4-month follow-up ($p=0.005$). In the study group, VAS for pain statistically began to lessen from session 7 ($p=0.002$), see Figure 2.

McGill results showed significant differences between groups in miscellaneous Pain Rating Index (PRI) in the 4-month follow up ($p=0.04$), decreasing in the study group and increasing in the placebo group. We also found a significant decrease in Sensory-PRI ($p=0.05$) and number of words chosen (NWC) ($p=0.02$) in the study group, both in the 4-month follow-up. Miscellaneous-PRI increased significantly in the placebo group in the 4-month follow-up ($p=0.03$), see Table 2.

OHIP-14 scores decreased in the study group and increased in the placebo group in the 4-month follow-up with respect to baseline, but no significant differences were found between the groups (Table 3), as in the SF-36 questionnaire (Table 4). Regarding sleepiness, we found significant improvement in the study group in the 1-month follow-up ($p=0.03$), finding differences between both groups ($p=0.02$), see Table 5.

The questionnaire of mental health (Table 6) showed significant differences between both groups in psychoticism at the end of treatment ($p=0.04$) and in interpersonal susceptibility in 4-month follow-up ($p=0.02$). There was a significant decrease in anxiety at the study group at the end of the treatment ($p=0.01$), and in the 4-month follow-up ($p=0.05$).

No adverse effects were found.

4. DISCUSSION

In the present study we have found that the 100% of study patients improved VAS pain at the end of treatment, maintaining improvement in the 1-month follow-up, and remaining among 90% in the 4-month follow-up. VAS did not suffer variations in the control group. We also found significant improvement in the study group in sections of McGill questionnaire, Epworth scale and psychometric test Symptom Checklist 90 at the end, 1-month and 4-month follow-ups.

The management of BMS is still challenging. None of the therapies used so far has achieved conclusive results to become a first-line treatment. Although the results of the meta-analysis published by Cui et al. in 2016 showed that clonazepam is effective for symptom remission in patients with BMS both in short-term and long-term applications and with topical and systemic administration, others inform only 40% of patients improve their symptoms (Finnerup et al., 2015), besides suffering the side effects of benzodiazepines.

The main reason for the absence of effective treatments for management of BMS could be the multifactorial character of this entity. Neither the physiopathology nor the treatment outcomes are completely known. It was concluded that outcomes as pain, physical functioning, emotional functioning, patient's satisfaction and adverse events must be measured in order to get high-quality studies (Farag et al., 2019). For this reason, we have followed the IMMPACT recommendations for chronic pain clinical trials exposed at the World Workshop on Oral Medicine VII (Farag et al. 2019). Authors like Ariyawardana et al., 2019 concluded that RCT outcomes about the BMS therapeutic management published should have a cautious interpretation because of the many disease definitions and diagnostic criteria.

According to the last systematic review about LLLT and neuropathic orofacial pain (de Pedro et al. 2020) and the last World Workshop on Oral Medicine, all the outcome measures of chronic pain are needed to evaluate PBM effectiveness to treat BMS. In our study, we used different questionnaires to cover outcome measures: SF-36 for the general health status (Alonso et al., 1995), OHIP-14 for the patient's oral quality of life (Montero-Martin et al., 2009), Epworth sleepiness scale (Chiner et al., 1999), psychometric SCL-90-R (Derogatis, 2002) and the McGill Pain Questionnaire (Lahuerta & Martinez, 1982). A previous systematic review recommended parameters of wavelength (more than 815 nm), power (between 300 mW and 1 W), beam area (0.28 cm²), frequency (continuous), time per point (10 s) and number of sessions (10) to achieve better results (de Pedro et al., 2020). In our study, LLLT was applied within the parameters recommended in this systematic review.

Observing the results of the published RCTs (Arbabi-Kalati et al., 2015; Arduino et al., 2016; Barbosa et al., 2018; Sikora et al., 2018; Spanemberg et al., 2015; Spanemberg et al. 2019; Valenzuela & Lopez-Jornet, 2017), LLLT is a successful treatment for management of BMS pain, but there are differences in the design studies and application protocols. With respect to the application protocol, we found an extreme variability in the dose applied: the dose varied from 1 J/cm² to 200 J/cm². Two studies used higher doses that exceeded 100 J/cm² (Spanemberg et al., 2015; Valenzuela & Lopez-Jornet, 2017) while others used a dosage near 1 J/cm² (Arbabi-Kalati., 2015; Barbosa et al., 2018; Spanemberg et al., 2019). Only Arduino et al., 2016 used a dose of 10 J/cm² and Sikora et al., 2018 used a dose of 12 J/cm², very similar to ours.

The number of sessions of PBM found in the literature was 4 (Arbabi-Kalati et al., 2015; Barbosa et al., 2018; Valenzuela & Lopez-Jornet, 2017), 8 (Spanemberg et al., 2019), 10 like our study (Arduino et al., 2016; Spanemberg et al., 2015) and 20 (Pezelj-Ribaric et al., 2013). Only 3 authors described follow-up sessions: Arduino et al., 2016 in weeks 3, 8 and 12, Valenzuela and López-Jornet, 2017 in weeks 2 and 4 and Spanemberg et al., 2015 and 2019 in week 8. The follow-up of our study was 16 weeks, longer than in other published studies.

Regarding pain improvement, there are studies such as Pejezi-Ribarić et al., 2013 and Barbosa et al., 2018 that did not find significant improvement. On the other hand, the study of Sikora et al., 2018 was the only where both study and placebo groups had significant decrease in VAS. Valenzuela and López-Jornet, 2017 obtained an improvement of 1 point in VAS at the end of treatment while Arbabi-Kalati et al., 2015 obtained a decrease of 4.2 points in VAS, similar to us. Spanemberg et al. obtained a decrease of 4.5 points in VAS in their study of 2015, and 4 points in their study of 2019 in VAS, both in week 8. Arduino et al., 2016 obtained a decrease of 3 points in VAS in week 12, very similar to us, but none of them analysed the results in week 16 as we did. We think that the increase in VAS pain in follow-ups may indicate the need for periodic application of LLLT.

Only one study analysed pain with McGill Pain Questionnaire (Arduino et al., 2016) reflecting the results of only one of the sections (Present Pain Intensity) with similar results to ours. Three studies analysed OHIP-14 (Arbabi-Kalati et al., 2015; Spanemberg et al., 2015; Valenzuela & López-Jornet, 2017), the two laser groups in the study of Valenzuela and López-Jornet, 2017 decreased slightly varying between 1.31-1.38 points in week 8; Spanemberg et al., 2015 analysed different laser techniques in different groups and obtained improvements up to 5 points at the end of treatment; Arbabi-Kalati et al., 2015 obtained the best OHIP-14 improvement 15 points, while

we obtained an improvement of 2.10 ± 10.03 points at the end of the treatment in the study group, reaching 4.00 ± 12.21 points of improvement at 4-month follow-up. In the present study, the improvement in quality of life related to oral health was slight in the laser group, without major differences to control group. None of previous studies analysed SF-36, Epworth scale and SCL-90-R, as we did, to analyse the impact of chronic pain of our patients.

The main limitation of our study is its sample size. Although we tried to extend the recruitment period, we were unable to increase the number of patients. Complying to 10 laser sessions during a specific schedule limited the acceptance to participate. Like other similar studies, we could not make a double-blinded study. The clinician applying the laser knew the treatment to be applied. Another important limitation of the present study is the follow-up after LLLT, in our case was 4 months. The present study has a greater follow-up than previous studies, but it is important to increase the follow-up periods in future studies published to evaluate recurrences.

In conclusion, PBM with LLLT seems to be effective in reducing pain in patients with BMS, obtaining a slight positive impact on the psychological state of these patients too. Therefore, we think that PBM with LLLT is a useful treatment for management of BMS and must be included in the interdisciplinary management protocols for this entity, along with pharmacological and psychological management, in order to improve all the dimensions of chronic pain. PBM is also an interesting option for medically compromised and polymedicated patients, as there are no side effects described so far. Studies with a greater number of patients and sessions and longer-term follow-ups to evaluate the possibility of applying it periodically will be needed. In addition, the results of its application with pharmacological treatment, such as clonazepam, should be analysed in order to achieve better results.

References

Alonso, J., Prieto, L., & Antó, J. M. (1995). La versión española del SF-36 HealthSurvey (Cuestionario de salud SF36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos.

Antonió, R., Brumini, M., Vidović, I., Urek, M. M., Glažar, I., & Pezelj-Ribarić, S. (2017). The effects of low level laser therapy on the management of chronic idiopathic orofacial pain: trigeminal neuralgia, temporomandibular disorders and burning mouth syndrome. *Medicina fluminensis*, 53(1), 61-67.

Arbabi-Kalati, F., Bakhshani, N. M., & Rasti, M. (2015). Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 7(4), e524.

Arduino, P. G., Cafaro, A., Garrone, M., Gambino, A., Cabras, M., Romagnoli, E., & Broccoletti, R. (2016). 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 in medical science*, 31(4), 811-816.

Ariyawardana, A., Chmieliauskaitė, M., Farag, A. M., Albuquerque, R., Forssell, H., Nasri-Heir, C., ... Miller, C. S. (2019). World Workshop on Oral Medicine VII: Burning mouth syndrome: A systematic review of disease definitions and diagnostic criteria utilized in randomized clinical trials. *Oral Dis*, 25 Suppl 1, 141-156. doi:10.1111/odi.13067.

Barbosa, N. G., Gonzaga, A. K. G., de Sena Fernandes, L. L., da Fonseca, A. G., Queiroz, S. I. M. L., Lemos, T. M. A. M., ... & de Medeiros, A. M. C. (2018). Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. *Lasers in medical science*, 33(6), 1255-1262.

Bjordal, J. M., Couppé, C., Chow, R. T., Turner, J., & Ljunggren, E. A. (2003). A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Australian Journal of Physiotherapy*, 49(2), 107-122.

Brailo, V., Bosnjak, A., Boras, V. V., Jurisic, A. K., Pelivan, I., & Kraljevic-Simunkovic, S. (2013). Laser acupuncture in the treatment of burning mouth syndrome: a pilot study. *Acupuncture in Medicine*, 31(4), 453.

Chiner, E., Arriero, J. M., Signes-Costa, J., Marco, J., & Fuentes, I. (1999). Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Archivos de bronconeumologia*, 35(9), 422-427.

Cui, Y., Xu, H., Chen, F. M., Liu, J. L., Jiang, L., Zhou, Y., & Chen, Q. M. (2016). Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral diseases*, 22(6), 503-511.

de Pedro, M.López-Pintor, R. M., Casañas, E., & Hernández, G. (2019). Efficacy of Low-Level Laser Therapy for the Therapeutic Management of Neuropathic Orofacial Pain: A Systematic Review. *Journal of oral & facial pain and headache* 34(1), 13-30.

Derogatis, L. R. (2001). Cuestionario de 90 síntomas (SCL-90-R). *Madrid: TEA Ediciones*.

dos Santos, L. D. F. C. D., Carvalho, A. D. A. T., Leão, J. C., Cruz Perez, D. E. D., & Castro, J. F. L. D. (2011). Effect of low-level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: a case series. *Photomedicine and laser surgery*, 29(12), 793-796.

dos Santos, L. D. F. C., de Andrade, S. C., Nogueira, G. E., Leao, J. C., & de Freitas, P. M. (2015). Phototherapy on the treatment of burning mouth syndrome: A prospective analysis of 20 cases. *Photochemistry and photobiology*, 91(5), 1231-1236.

Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., ... & Kamerman, P. R. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 14(2), 162-173.

Accepted Article

Farag, A. M., Albuquerque, R., Ariyawardana, A., Chmieliauskaite, M., Forssell, H., Nasri-Heir, C., ... & Carlson, C. R. (2019). World Workshop in Oral Medicine VII: Reporting of IMMPACT-recommended outcome domains in randomized controlled trials of burning mouth syndrome: A systematic review. *Oral diseases*, 25, 122-140.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, 38(1), 1-211. doi:10.1177/0333102417738202.

IASP (2016). IASP orofacial pain fact sheet. Burning mouth syndrome.

International Classification of Orofacial Pain (ICOP), 1st edition (2020). *Cephalalgia*, 40 (2), 129-221.

Jääskeläinen, S. K. (2018). Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition?. *Pain*, 159(3), 610-613.

Lahuerta, J., Smith, B. A., & Martinez-Lage, J. M. (1982). An adaptation of the McGill Pain Questionnaire to the Spanish language. *Schmerz*, 3, 132-134.

McMillan, R., Forssell, H., Buchanan, J. A., Glenny, A. M., Weldon, J. C., & Zakrzewska, J. M. (2016). Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).

Miller, C. S., Farag, A. M., Chmieliauskaite, M., Ariyawardana, A., Albuquerque, R., Carlson, C. R., ... & Sardella, A. (2019). Is burning mouth a syndrome or a disorder? A commentary. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 127(5), 361-363.

Montero Martín, J., Bravo Pérez, M., Albaladejo Martínez, A., Hernández Martín, L. A., & Rosel Gallardo, E. (2009). Validation the oral health impact profile (OHIP-14sp) for adults in Spain.

Nicholas, M., Vlaeyen, J. W., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., ... & Korwisi, B. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*, 160(1), 28-37.

Pandeshwar, P., Roa, M. D., Das, R., Shastry, S. P., Kaul, R., & Srinivasreddy, M. B. (2016). Photobiomodulation in oral medicine: a review. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 7(2), 114-126.

Pezelj-Ribarić, S., Kqiku, L., Brumini, G., Urek, M. M., Antonic, R., Kuis, D., ... & Städtler, P. (2013). Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers in medical science*, 28(1), 297-301.

Sikora, M., Včev, A., Siber, S., Vučićević Boras, V., Rotim, Ž., & Matijević, M. (2018). The Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome—A Pilot Study. *Acta Clinica Croatica*, 57(2), 312-315.

Spanemberg, J. C., López, J., de Figueiredo, M. A. Z., Cherubini, K., & Salum, F. (2015). Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. *Journal of biomedical optics*, 20(9), 098001.

Spanemberg, J. C., Segura-Egea, J. J., Rodríguez-de Rivera-Campillo, E., Jané-Salas, E., Salum, F. G., & López-López, J. (2019). Low-level laser therapy in patients with Burning Mouth Syndrome: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 11(2), e162.

Valenzuela, S., & Lopez-Jornet, P. (2017). Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. *Journal of oral rehabilitation*, 44(2), 125-132.

Figures legend

Figure 1. Flow chart

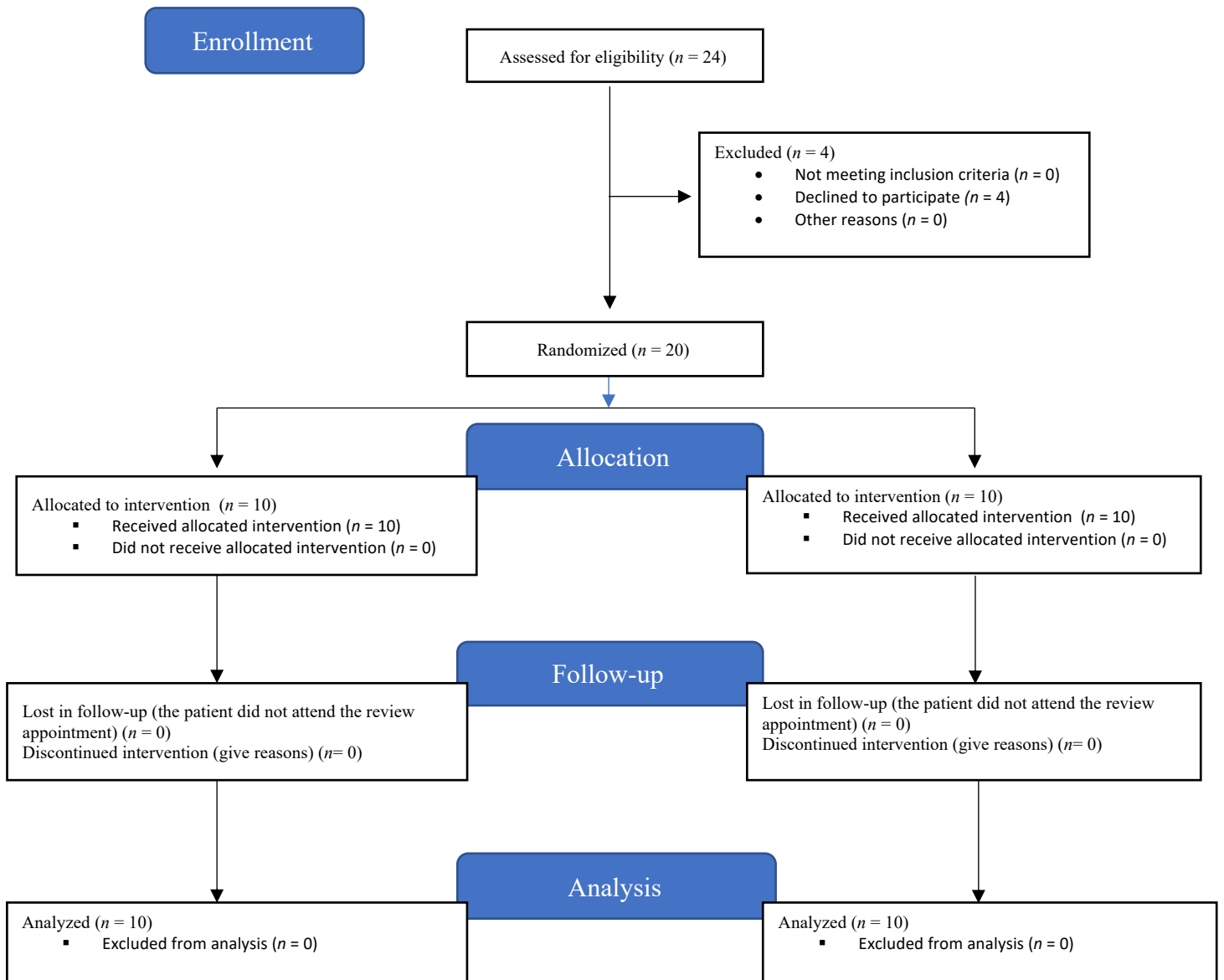
Figure 2. Visual Analogue Scale evolution for pain.

VAS: Visual Analogue Scale; FU1: 1-month follow-up; FU2: 4-month follow-up

^aWilcoxon signed-rank test was used to determine whether the intragroup differences were significant or not. Study group as blue box and control group as orange box.

^bMann-Whitney U test was used to determine possible differences in improvement between test and control groups.

Accepted Article



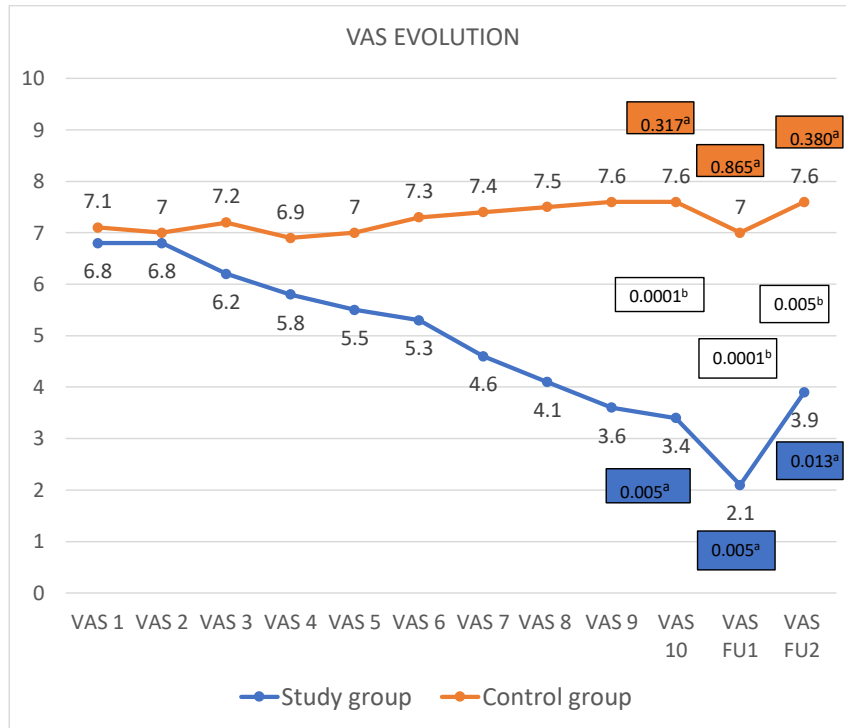


Table 1. Baseline characteristics of the sample

Variables	Study group (n=10)	Control group (n=10)	p
Gender			1 ^a
Female	8 (80%)	8 (80%)	
Male	2 (20%)	2 (20%)	
Age	60.30 ± 15.19	67.60 ± 10.68	0.35 ^b
Affected areas			
Tongue	10 (100%)	10 (100%)	1 ^a
Buccal mucosa	5 (50%)	4 (40%)	1 ^a
Lips	3 (30%)	3 (30%)	1 ^a
Hard palate	1 (10%)	1 (10%)	1 ^a
Diseases			
Depression	4 (40%)	5 (50%)	1 ^a
Anxiety	4 (40%)	2 (20%)	0.63 ^a
Hypertension	4 (40%)	2 (20%)	0.63 ^a
Hypercholesterolemia	1 (10%)	3 (30%)	0.58 ^a
Diabetes	1 (10%)	2 (20%)	1 ^a
Hypothyroidism	1 (10%)	2 (20%)	1 ^a
Osteoporosis	1 (10%)	2 (20%)	1 ^a
Gastroesophageal Reflux	1 (10%)	2 (20%)	1 ^a
Gastritis	2 (20%)	0	0.47 ^a
Hyperthyroidism	2 (20%)	0	0.47 ^a
Barret Oesophagus	1 (10%)	0	1 ^a
Hiatal hernia	1 (10%)	0	1 ^a
Prostatic hypertrophy	1 (10%)	0	1 ^a
Glaucoma	0	1 (10%)	1 ^a
Number of diseases	2.40 ± 1.78	2.10 ± 1.37	0.85 ^b
Medicines			
Psycholeptics	4 (40%)	4 (40%)	1 ^a
Psychoanaleptics	3 (30%)	3 (30%)	1 ^a
Lipid modifying agents	1 (10%)	5 (50%)	0.14 ^a
Drugs for acid related disorders	3 (30%)	3 (30%)	1 ^a
Thyroid therapy	3 (30%)	2 (20%)	1 ^a
Agents acting on the renin-angyotesin system	3 (30%)	1 (10%)	0.58 ^a
Drugs for treatment of bone diseases	1 (10%)	2 (20%)	1 ^a
Drugs used in diabetes	1 (10%)	2 (20%)	1 ^a
Calcium channel blockers	1 (10%)	1 (10%)	1 ^a
Mineral supplements	2 (20%)	0	0.47 ^a
Analgesics	0	2 (20%)	0.47 ^a
Antiepileptics	0	1 (10%)	1 ^a
Diuretics	0	1 (10%)	1 ^a
Beta blocking agents	1 (10%)	0	1 ^a
Number of medicines	2.60 ± 1.71	3.20 ± 3.1	0.63 ^b
Smokers	2 (20%)	0	0.47 ^a
Number of cigarettes/day	1 ± 2.1	0	0.48 ^a
Occasional use of alcohol	0	0	
Blood tests			
Iron	167.21 ± 43	97.78 ± 40	0.44 ^b

Vit B12	500.45 ± 242	600.23 ± 267	0.63 ^b
Folic acid	11.08 ± 2.32	13.73 ± 4.21	0.74 ^b
TSH	2.82 ± 0.79	4.11 ± 1.02	0.28 ^b
Glucose	91.5 ± 20.13	102.5 ± 23.61	0.11 ^b

Values are number (%) and mean ± SD. Statistical test: ^aFisher's exact test, ^bMann-Whitney U test

2. McGill Questionnaire

McGill Pain Questionnaire	Study group (n = 10) Evolution (baseline-session 10)	P ^a	Study group (n = 10) Evolution (baseline 1-month follow-up)	P ^a	Study group (n = 10) Evolution (baseline 4-month follow-up)	P ^a	Control group (n = 10) Evolution (baseline-session 10)	P ^a	P ^b	Control group (n = 10) Evolution (baseline- 1 month follow-up)	P ^a	P ^b	Control group (n = 10) Evolution (baseline- 4-month follow-up)	P ^a	P ^b
PRI sensorial	15.70 ± 7.35 – 12.60 ± 4.45 = 3.10 ± 8.70	0.40	15.70 ± 7.35 – 10.40 ± 6.62 = 5.30 ± 10.17	0.09	15.70 ± 7.35 – 9.90 ± 6.49 = 5.80 ± 10.21	0.05	19.60 ± 10.01 – 21.90 ± 10.57 = -2.30 ± 6.20	0.29	0.22	19.60 ± 10.01 – 20.90 ± 10.00 = -1.30 ± 4.47	0.40	0.08	19.60 ± 10.01 – 19.90 ± 11.30 = -0.30 ± 6.53	0.57	0.09
PRI emotional	4.20 ± 5.71 – 2.80 ± 4.66 = 1.40 ± 4.53	0.47	4.20 ± 5.71 – 3.30 ± 4.67 = 0.90 ± 5.57	0.92	4.20 ± 5.71 – 3.30 ± 4.60 = 0.90 ± 5.26	0.94	6.60 ± 6.26 – 4.40 ± 4.62 = 2.20 ± 4.98	0.25	0.63	6.60 ± 6.26 – 4.30 ± 4.88 = 2.30 ± 3.80	0.10	0.19	6.60 ± 6.26 – 2.80 ± 2.78 = 3.80 ± 4.98	0.06	0.12
PRI valorative	2.60 ± 1.08 – 2.20 ± 0.92 = 0.40 ± 1.50	0.28	2.60 ± 1.08 – 2.20 ± 1.03 = 0.40 ± 1.58	0.41	2.60 ± 1.08 – 2.20 ± 1-03 = 0.40 ± 1.58	0.41	2.80 ± 1.03 – 2.70 ± 0.95 = 0.10 ± 0.57	0.56	0.89	2.80 ± 1.03 – 2.50 ± 0.85 = 0.30 ± 0.82	0.26	0.82	2.80 ± 1.03 – 2.80 ± 0.92 = 0.00 ± 1.16	0.70	0.93
PRI miscellanea	3.30 ± 3.30 – 1.60 ± 1.90 = 1.70 ± 3.65	0.18	3.30 ± 3.30 – 1.40 ± 1.84 = 1.90 ± 2.96	0.59	3.30 ± 3.30 – 2.00 ± 1.94 = 1.30 ± 3.47	0.48	3.20 ± 2.44 – 3.60 ± 2.27 = -0.40 ± 1.07	0.26	0.93	3.20 ± 2.44 – 4.50 ± 4.14 = -1.30 ± 3.02	0.18	0.20	3.20 ± 2.44 – 6.80 ± 5.45 = -3.60 ± 4.62	0.03	0.04
PRI total	25.80 ± 12.88 – 19.20 ± 8.85 = 6.60 ± 14.74	0.31	25.80 ± 12.88 – 17.30 ± 1.58 = 8.50 ± 16.71	0.16	25.80 ± 12.88 – 17.40 ± 11.83 = 8.40 ± 16.68	0.10	32.20 ± 17.39 – 32.60 ± 16.93 = -0.40 ± 8.42	0.87	0.40	32.20 ± 17.39 – 32.20 ± 17.35 = 0.00 ± 7.79	1	0.24	32.20 ± 17.39 – 32.30 ± 18.96 = -0.10 ± 11.60	0.95	0.21
NWC	12.90 ± 6.00 – 10.20 ± 4.80 = 2.70 ± 5.54	0.20	12.90 ± 6.00 – 11.10 ± 5.47 = 1.80 ± 3.74	0.13	12.90 ± 6.00 – 9.90 ± 4.95 = 3.00 ± 3.46	0.02	12.60 ± 5.56 – 14.60 ± 6.88 = -2.00 ± 6.04	0.46	0.29	12.60 ± 5.56 – 13.30 ± 5.76 = -0.7 ± 2.63	0.50	0.16	12.60 ± 5.56 – 12.20 ± 5.39 = 0.40 ± 4.27	0.50	0.22
PPI	2.90 ± 1.20 – 2.00 ± 0.82 = 0.90 ± 1.66	0.10	2.90 ± 1.20 – 1.90 ± 1.10 = 1.00 ± 1.83	0.10	2.90 ± 1.20 – 1.90 ± 1.10 = 1.00 ± 1.82	0.10	4.40 ± 4.88 – 2.60 ± 1.17 = 1.80 ± 5.03	0.16	1	4.40 ± 4.88 – 2.40 ± 0.52 = 2.00 ± 5.01	0.10	0.97	4.40 ± 4.88 – 2.60 ± 0.70 = 1.80 ± 5.10	0.29	0.58

PRI: Pain rating index; **NWC:** Number of words counted; **PPI:** Present pain intensity

Values are mean ± standard deviation (SD)

^aWilcoxon signed-rank test was used to determine whether the intragroup differences were significant or not.

^bMann-Whitney U test was used to determine possible differences in the improvement between test and control group.

Table 3. OHIP-14

OHIP-14	Study group (n = 10) Evolution (baseline-session 10)	P ^a	Study group (n = 10) Evolution (baseline 1-month follow-up)	P ^a	Study group (n = 10) Evolution (baseline 4-month follow-up)	P ^a	Control group (n = 10) Evolution (baseline-session 10)	P ^a	P ^b	Control group (n = 10) Evolution (baseline- 1-month follow-up)	P ^a	P ^b	Control group (n = 10) Evolution (baseline-4-month follow-up)	P ^a	P ^b
Functional limitation	2.00 ± 2.21 – 2.22 ± 1.93 = -0.2 ± 1.81	0.83	2.00 ± 2.21 – 1.40 ± 1.27 = 0.60 ± 1.22	0.57	2.00 ± 2.21 – 1.40 ± 1.17 = 0.60 ± 2.41	0.61	2.80 ± 2.44 – 2.60 ± 2.32 = 0.20 ± 0.63	0.32	0.68	2.80 ± 2.44 – 2.20 ± 2.15 = 0.60 ± 0.58	0.20	0.68	2.80 ± 2.44 – 3.00 ± 2.16 = 0.60 ± 1.43	1.00	0.67
Physical pain	3.00 ± 1.49 – 2.80 ± 1.55 = 0.20 ± 1.14	0.70	3.00 ± 1.49 – 2.20 ± 1.99 = 0.80 ± 1.48	0.11	3.00 ± 1.49 – 2.60 ± 2.72 = 0.40 ± 3.37	0.21	3.60 ± 2.59 – 3.10 ± 2.28 = 0.50 ± 0.97	0.13	0.36	3.60 ± 2.59 – 3.10 ± 2.33 = 0.50 ± 0.71	0.06	0.90	3.60 ± 2.59 – 3.70 ± 2.36 = -0.10 ± 1.29	0.85	0.18
Psychological discomfort	2.10 ± 2.77 – 1.70 ± 1.56 = 0.40 ± 2.59	0.59	2.10 ± 2.77 – 1.10 ± 1.45 = 1.00 ± 3.02	0.22	2.10 ± 2.77 – 1.50 ± 1.78 = 0.60 ± 3.27	0.50	4.00 ± 2.16 – 4.00 ± 1.94 = 0.00 ± 1.25	1	0.86	4.00 ± 2.16 – 3.20 ± 2.30 = 0.80 ± 2.44	0.34	0.87	4.00 ± 2.16 – 4.20 ± 2.86 = -0.20 ± 2.82	0.87	0.56
Physical disability	1.50 ± 2.27 – 1.10 ± 1.60 = 0.4 ± 2.07	0.59	1.50 ± 2.27 – 0.80 ± 1.87 = 0.7 ± 1.34	0.11	1.50 ± 2.27 – 0.80 ± 1.87 = 0.70 ± 1.49	0.14	2.20 ± 1.75 – 2.60 ± 2.12 = - 0.40 ± 1.266	0.32	0.34	2.20 ± 1.75 - 1.80 ± 2.25 = 0.40 ± 1.65	0.50	0.55	2.20 ± 1.75 – 2.20 ± 2.86 = 0.00 ± 2.16	1	0.47
Psychological disability	3.40 ± 1.90 - 3.00 ± 2.30 = 0.40 ± 1.78	0.47	3.40 ± 1.90 – 2.50 ± 2.59 = 0.90 ± 2.42	0.29	3.40 ± 1.90 – 3.20 ± 1.69 = 0.20 ± 2.35	0.83	4.10 ± 2.47 – 4.40 ± 2.46 = -0.30 ± 0.95	0.28	0.27	4.10 ± 2.47 – 4.40 ± 2.59 = -0.30 ± 1.16	0.45	0.13	4.10 ± 2.47 – 4.50 ± 2.22 = -0.40 ± 0.97	0.21	0.36
Social disability	2.70 ± 2.70 – 2.10 ± 2.08 = 0.60 ± 1.71	0.27	2.70 ± 2.70 – 2.20 ± 1.93 = 0.5 ± 2.07	0.50	2.70 ± 2.70 – 2.00 ± 2.26 = 0.70 ± 1.49	0.14	2.90 ± 2.08 – 3.00 ± 1.70 = -0.10 ± 1.45	0.79	0.27	2.90 ± 2.08 – 3.20 ± 1.55 = -0.30 ± 1.34	0.52	0.60	2.90 ± 2.08 ± 3.40 ± 1.50 = -0.50 ± 2.17	0.08	0.18
Handicap	1.80 ± 2.90 – 1.50 ± 2.07 = 0.30 ± 2.58	0.78	1.80 ± 2.90 – 1.40 ± 2.12 = 0.40 ± 2.80	0.58	1.80 ± 2.90 ± 1.00 ± 1.89 = 0.80 ± 2.30	0.46	1.70 ± 1.90 – 2.30 ± 1.77 = - 0.60 ± 1.35	0.18	0.29	1.70 ± 1.90 – 2.10 ± 1.52 = -0.40 ± 1.84	0.48	0.64	1.70 ± 1.90 – 3.10 ± 2.51 = -1.40 ± 2.46	0.48	0.16
Total OHIP-14 score	16.5 ± 13.09 – 14.40 ± 8.17 = 2. 10 ± 10.03	0.60	16.5 ± 13.09 – 11.60 ± 9.55 = 4.90 ± 12.57	0.13	16.5 ± 13.09 – 12.5 ± 7.10 = 4.00 ± 12.21	0.31	21.30 ± 9.07 – 22.00 ± 8.44 = - 1.70 ± 4.35	0.67	0.79	21.30 ± 9.07 – 20.00 ± 8.82 = 1.30 ± 7.68	0.74	0.28	21.30 ± 9.07 – 24.10 ± 11.50 = -2.80 ± 10.56	0.40	0.27

Values are mean ± standard deviation (SD)

^aWilcoxon signed-rank test was used to determine whether the intragroup differences were significant or not.

^b Mann-Whitney U test was used to determine possible differences in the improvement between test and control group.

Table 4. SF-36 Questionnaire

SF-36	Study group (n = 10) Evolution (baseline-session 10)	P ^a	Study group (n = 10) Evolution (baseline 1-month follow-up)	P ^a	Study group (n = 10) Evolution (baseline 4-month follow-up)	P ^a	Control group (n = 10) Evolution (baseline-session 10)	P ^a	P ^b	Control group (n = 10) Evolution (baseline- 1 month follow-up)	P ^a	P ^b	Control group (n = 10) Evolution (baseline- 4-month follow-up)	P ^a	P ^b
Physical functioning	71.00 ± 22.58 – 73.00 ± 17.83 = -2.00 ± 9.19	0.60	71.00 ± 22.58 – 79.50 ± 21.27 = -8.50 ± 17.96	0.18	71.00 ± 22.58 – 70.00 ± 23.45 = 1.00 ± 17.13	0.40	70.50 ± 16.40 – 66.00 ± 15.42 = 4.50 ± 10.92	0.25	0.35	70.50 ± 16.40 – 68.50 ± 13.34 = 2.00 ± 5.38	0.28	0.83	70.50 ± 16.40 – 69.00 ± 19.12 = 1.50 ± 8.51	0.34	0.48
Role functioning/ physical	81.50 ± 30.83 – 59.00 ± 36.58 = 22.50 ± 29.93	0.06	81.50 ± 30.83 – 55.00 ± 43.78 = 26.50 ± 44.03	0.09	81.50 ± 30.83 – 57.50 ± 44.18 = 24.00 ± 39.92	0.86	50.00 ± 44.01 – 62.50 ± 39.53 = -12.50 ± 47.50	0.36	0.54	50.00 ± 44.01 – 67.50 ± 33.43 = -17.50 ± 39.18	0.20	0.12	50.00 ± 44.01 – 55.00 ± 36.89 = -5.00 ± 45.34	0.72	0.25
Pain	54.90 ± 30.52 – 58.60 ± 26.20 = -3.70 ± 19.06	0.67	54.90 ± 30.52 – 53.00 ± 31.78 = 1.90 ± 20.08	0.50	54.90 ± 30.52 – 47.70 ± 23.05 = 7.20 ± 29.05	0.50	48.00 ± 18.48 – 53.60 ± 23.40 = -5.60 ± 24.36	0.53	0.78	48.00 ± 18.48 – 39.40 ± 12.99 = 8.60 ± 16.47	0.11	0.59	48.00 ± 18.48 – 41.50 ± 13.35 = 6.50 ± 22.90	0.40	0.61
General health	59.10 ± 17.09 – 62.90 ± 21.52 = -3.80 ± 13.33	0.46	59.10 ± 17.09 – 60.70 ± 20.21 = -1.60 ± 11.60	0.67	59.10 ± 17.09 – 53.10 ± 17.16 = 6.00 ± 20.79	0.78	40.80 ± 16.57 – 45.50 ± 18.83 = -4.70 ± 12.10	0.23	0.58	40.80 ± 16.57 – 44.50 ± 17.26 = -3.70 ± 7.90	0.21	0.40	40.80 ± 16.57 – 43.50 ± 16.13 = -2.70 ± 6.80	0.21	0.44
Energy/ fatigue	64.50 ± 15.54 – 61.00 ± 22.83 = 3.50 ± 17.49	0.68	64.50 ± 15.54 – 61.50 ± 25.17 = 3.00 ± 16.19	0.50	64.50 ± 15.54 – 52.00 ± 21.24 = 12.50 ± 17.20	0.06	42.50 ± 7.16 – 39.00 ± 5.16 = 3.50 ± 5.80	0.10	0.83	42.50 ± 7.16 – 39.00 ± 6.15 = 3.50 ± 6.26	0.10	0.48	42.50 ± 7.16 – 42.50 ± 10.34 = 0.00 ± 9.13	1	0.19
Social functioning	81.25 ± 22.24 – 85.00 ± 21.08 = -3.75 ± 16.72	0.41	81.25 ± 22.24 – 78.75 ± 28.29 = 2.50 ± 14.19	0.56	81.25 ± 22.24 – 84.95 ± 19.35 = -3.70 ± 10.38	0.46	62.5 ± 19.54 – 61.25 ± 26.65 = 1.25 ± 16.08	0.85	0.63	62.5 ± 19.54 – 63.75 ± 20.79 = -1.25 ± 10.94	0.71	0.63	62.5 ± 19.54 – 65.00 ± 18.45 = -2.50 ± 15.37	0.58	0.87
Role functioning/ emotional	75.00 ± 36.22 – 69.93 ± 39.98 = 5.07 ± 19.30	0.27	75.00 ± 36.22 – 73.33 ± 43.86 = 1.67 ± 16.58	1	75.00 ± 36.22 – 83.33 ± 36.00 = -8.33 ± 28.60	0.29	60.00 ± 46.61 – 70.00 ± 42.89 = -10.00 ± 58.90	0.58	0.34	60.00 ± 46.61 - 80.00 ± 35.83 = -20.00 ± 45.00	0.19	0.27	60.00 ± 46.61 – 65.00 ± 41.90 = -5.00 ± 40.10	0.85	0.69
Emotional well-being	62.40 ± 16.02 – 63.60 ± 10.74 = -1.20 ± 12.80	0.60	62.40 ± 16.02 – 57.60 ± 13.75 = 4.80 ± 15.18	0.50	62.40 ± 16.02 – 59.60 ± 14.90 = 2.80 ± 19.14	0.78	48.80 ± 13.96 – 54.80 ± 15.09 = -6.00 ± 11.03	0.22	0.61	48.80 ± 13.96 – 56.80 ± 19.58 = -8.00 ± 20.04	0.23	0.23	48.80 ± 13.96 – 53.20 ± 16.00 = -4.40 ± 8.10	0.12	0.45
Health change	3.10 ± 0.57 – 2.90 ± 0.99 = 0.30 ± 0.95	0.58	3.10 ± 0.57 – 3.20 ± 0.92 = -0.10 ± 0.88	0.70	3.10 ± 0.57 – 3.20 ± 1.13 = -0.10 ± 1.10	0.68	3.70 ± 0.66 – 3.70 ± 0.66 = 0.10 ± 0.74	1	0.33	3.70 ± 0.66 - 3.60 ± 0.70 = 0.10 ± 0.32	0.37	0.69	3.70 ± 0.66 – 3.40 ± 0.70 = 0.30 ± 0.82	0.26	0.62

Values are mean ± standard deviation (SD)

^aWilcoxon signed-rank test was used to determine whether the intragroup differences were significant or not.

^b Mann-Whitney U test was used to determine possible differences in the improvement between test and control group.

Table 5. Epworth sleepiness scale

Epworth	Study group (<i>n</i> =10) evolution	<i>p</i> ^a	Control group (<i>n</i> = 10) evolution	<i>p</i> ^a	<i>p</i> ^b
Epworth baseline- Epworth 10	14.70 ± 5.03 – 13.40 ± 3.69 = 1.30 ± 3.02	0.18	17.60 ± 3.40 – 18.00 ± 3.74 = -0.40 ± 3.20	0.59	0.20
Epworth baseline- Epworth 1 month follow-up	14.70 ± 5.03 – 13.20 ± 4.26 = 1.50 ± 1.78	0.03	17.60 ± 3.40 – 18.10 ± 3.57 = -0.50 ± 2.72	0.29	0.02
Epworth baseline- Epworth 4 month follow-up	14.70 ± 2.20 – 14.80 ± 3.68 = - 0.10 ± 3.57	0.83	17.60 ± 3.40 – 18.30 ± 4.40 = - 0.70 ± 3.23	0.27	0.32

Values are mean ± standard deviation (SD)

^aWilcoxon signed-rank test was used to determine whether the intragroup differences were significant or not.

^bMann-Whitney U test was used to determine possible differences in the improvement between test and control.

Table 6. SCL-90-R

SCL-90	Study group (n = 10) Evolution (baseline-session 10)	P ^a	Study group (n = 10) Evolution (baseline 1-month follow-up)	P ^a	Study group (n = 10) Evolution (baseline 4-month follow-up)	P ^a	Control group (n = 10) Evolution (baseline-session 10)	P ^a	P ^b	Control group (n = 10) Evolution (baseline- 1 month follow-up)	P ^a	P ^b	Control group (n = 10) Evolution (baseline-4-month follow-up)	P ^a	P ^b
Somatization	0.81 ± 0.70 – 0.65 ± 0.59 = 0.16 ± 0.42	0.25	0.81 ± 0.70 – 0.88 ± 0.81 = -0.07 ± 0.32	0.60	0.81 ± 0.70 – 0.55 ± 0.55 = 0.26 ± 0.36	0.04	1.47 ± 0.78 - 1.45 ± 0.47 = 0.17 ± 0.54	0.79	0.38	1.47 ± 0.78 – 1.43 ± 0.53 = 0.03 ± 0.46	0.89	0.97	1.47 ± 0.78 – 1.50 ± 0.60 = -0.04 ± 0.36	0.72	0.82
Obsessive-Compulsive	1.11 ± 0.83 - 0.98 ± 0.67 = 0.13 ± 0.64	0.83	1.11 ± 0.83 – 1.04 ± 0.89 = 0.07 ± 0.50	0.77	1.11 ± 0.83 – 0.84 ± 0.72 = 0.27 ± 0.57	0.16	1.35 ± 0.77 - 1.27 ± 0.83 = 0.08 ± 0.52	0.61	0.88	1.35 ± 0.77 – 1.33 ± 0.86 = 0.20 ± 0.55	1	0.79	1.35 ± 0.77 – 1.34 ± 0.72 = 0.01 ± 0.37	0.89	0.25
Interpersonal sensitivity	0.64 ± 0.82 – 0.79 ± 0.50 = 0.21 ± 0.60	0.46	0.64 ± 0.82 – 0.58 ± 0.82 = 0.07 ± 0.42	0.60	0.64 ± 0.82 – 0.39 ± 0.50 = 0.26 ± 0.37	0.03	0.86 ± 0.50 – 0.78 ± 0.50 = 0.66 ± 1.20 =	0.11	0.94	0.86 ± 0.50 – 0.83 ± 0.59 = 0.22 ± 0.30	0.79	0.42	0.86 ± 0.50 - 0.86 ± 0.53 = 0.00 ± 0.23	0.67	0.02
Depression	0.74 ± 0.73 – 0.58 ± 0.59 = 0.17 ± 0.68	0.80	0.74 ± 0.73 – 0.84 ± 0.91 = -0.09 ± 0.26	0.32	0.74 ± 0.73 – 0.59 ± 0.59 = 0.15 ± 0.30	0.10	1.55 ± 0.86 – 1.38 ± 0.80 = 0.16 ± 0.39	0.28	0.29	1.55 ± 0.86 – 1.53 ± 0.80 = 0.01 ± 0.42	0.92	0.57	1.55 ± 0.86 – 1.41 ± 0.78 = 0.13 ± 0.54	0.46	0.61
Anxiety	0.46 ± 0.46 – 0.10 ± 0.12 = 0.36 ± 0.44	0.01	0.46 ± 0.46 – 0.49 ± 0.57 = -0.03 ± 0.28	0.67	0.46 ± 0.46 – 0.30 ± 0.26 = 0.16 ± 0.25	0.05	1.01 ± 0.69 – 0.64 ± 0.58 = 0.37 ± 0.66	0.07	0.94	1.01 ± 0.69 – 1.11 ± 0.59 = -0.1 ± 0.33	0.35	0.54	1.01 ± 0.69 – 1.01 ± 0.53 = 0.00 ± 0.29	0.75	0.08
Hostility	0.60 ± 0.66 – 0.43 ± 0.49 = 0.16 ± 0.60	0.68	0.60 ± 0.66 – 0.55 ± 0.72 = 0.05 ± 0.19	0.48	0.60 ± 0.66 – 0.35 ± 0.37 = 0.25 ± 0.52	0.17	0.80 ± 0.71 - 0.81 ± 0.59 = -0.16 ± 0.27	0.92	0.43	0.80 ± 0.71 – 0.77 ± 0.65 = 0.03 ± 0.38	0.87	0.61	0.80 ± 0.71 – 0.72 ± 0.67 = 0.08 ± 0.29	0.52	0.50
Phobic Anxiety	0.23 ± 0.48 – 0.10 ± 0.12 = 0.13 ± 0.47	0.68	0.23 ± 0.48 – 0.31 ± 0.66 = -0.09 ± 0.20	0.20	0.23 ± 0.48 – 0.13 ± 0.18 = 0.10 ± 0.32	0.32	0.70 ± 0.54 – 0.64 ± 0.58 = 0.06 ± 0.33	0.39	0.53	0.70 ± 0.54 – 0.71 ± 0.59 = -0.01 ± 0.28	0.92	0.24	0.70 ± 0.54 – 0.71 ± 0.54 = -0.01 ± 0.31	0.83	0.66
Paranoid ideation	0.60 ± 0.75 - 0.53 ± 0.81 = 0.07 ± 0.82	0.75	0.60 ± 0.75 – 0.65 ± 0.88 = -0.05 ± 0.32	0.79	0.60 ± 0.75 – 0.45 ± 0.79 = 0.15 ± 0.53	0.25	0.90 ± 0.69 – 0.80 ± 0.53 = 0.10 ± 0.36	0.47	0.78	0.90 ± 0.69 – 0.78 ± 0.59 = 0.11 ± 0.38	0.41	0.60	0.90 ± 0.69 – 0.82 ± 0.55 = 0.08 ± 0.39	0.49	0.58
Psychoticism	0.22 ± 0.25 – 0.08 ± 0.09 = 0.14 ± 0.27	0.08	0.22 ± 0.25 -0.17 ± 0.37 = 0.05 ± 0.24	0.39	0.22 ± 0.25 – 0.10 ± 0.14 = 0.12 ± 0.29	0.16	0.44 ± 0.53 – 0.43 ± 0.50 = 0.01 ± 0.26	0.75	0.04	0.44 ± 0.53 – 0.46 ± 0.57 = -0.02 ± 0.24	0.87	0.26	0.44 ± 0.53 -0.41 ± 0.43 = 0.03 ± 0.18	0.68	0.31
Global wellness	0.64 ± 0.55 – 0.83 ± 0.59 = -0.18 ± 0.37	0.14	0.64 ± 0.55 – 0.64 ± 0.68 = 0.00 ± 0.18	0.68	0.64 ± 0.55 – 0.44 ± 0.38 = 0.20 ± 0.32	0.008	1.11 ± 0.61 – 1.58 ± 0.72 = -0.47 ± 0.28	0.01	0.08	1.11 ± 0.61 – 1.10 ± 0.57 = 0.00 ± 0.28	0.58	0.65	1.11 ± 0.61 – 1.07 ± 0.53 = 0.04 ± 0.24	0.54	0.13
Global hardness	1.64 ± 0.87 - 1.70 ± 0.53 = - 0.60 ± 0.32	0.40	1.64 ± 0.87 – 1.66 ± 0.52 = - 0.17 ± 0.46	0.31	1.64 ± 0.87 – 1.25 ± 0.47 = 0.39 ± 0.40	0.02	1.96 ± 0.44 – 1.91 ± 0.34 = 0.05 ± 0.31	0.74	0.87	1.96 ± 0.44 – 1.90 ± 0.35 = 0.06 ± 0.25	0.40	0.74	1.96 ± 0.44 1.82 ± 0.35 = 0.15 ± 0.27	0.13	0.14
Positive symptoms	30.60 ± 24.60 – 25.30 ± 18.71 = 5.30 ± 20.57	0.92	30.60 ± 24.60 – 30.50 ± 25.25 = 0.10 ± 24.60	0.92	30.60 ± 24.60 – 24.70 ± 19.80 = 5.90 ± 10.68	0.12	49.20 ± 18.77 – 48.80 ± 19.68 = 0.40 ± 19.02	0.75	0.76	49.20 ± 18.77 – 50.80 ± 19.88 = -1.60 ± 1.23	0.50	0.06	49.20 ± 18.77 – 51.50 ± 19.26 = -2.30 ± 7.00	0.46	0.11

Values are mean ± standard deviation (SD)

^aWilcoxon signed-rank test was used to determine whether the intragroup differences were significant or not.

^bMann-Whitney U test was used to determine possible differences in the improvement between test and control group.

VI. DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación, basado en una serie de estudios, tuvo como objetivos valorar el estado de salud general de los pacientes con BA, comparándolo con un grupo control (Estudio 1) y analizar el efecto de la fotobiomodulación en el manejo del dolor de estos pacientes con BA, valorando además su impacto en los diferentes aspectos asociados al dolor crónico (Estudios 2 y 3).

En el estudio 1 observamos que los pacientes con BA sufrían más comorbilidades y consumían más medicamentos que los controles. Si valoramos la presencia de enfermedades, encontramos mayor incidencia de trastornos mentales, conductuales o del desarrollo en los pacientes con BA. Estos trastornos tienen que ver con la relación del sujeto con su entorno, incluyendo alteraciones emocionales y también problemas y alteraciones del desarrollo mental. Estas alteraciones generalmente se asocian con angustia o mal funcionamiento en áreas personales, familiares, sociales, educativas, ocupacionales u otras áreas importantes de relación. Los pacientes con BA consumían más medicación para el tracto digestivo y el metabolismo, para el sistema cardiovascular y para el sistema nervioso. Además, encontramos niveles más bajos de hierro y más altos de ácido fólico en los pacientes con BA respecto a los controles. Los resultados de los test que evaluaron el estado de salud general, el impacto en la salud oral, la somnolencia, la xerostomía y el estado psicológico eran peores en los pacientes con BA que en el grupo control.

En el estudio 2 confirmamos que se han publicado numerosos estudios acerca del manejo con fotobiomodulación de diferentes entidades neuropáticas, como la neuralgia del trigémino (Aghamohammadi y cols., 2012; Amanat y cols., 2013; Antoniό y cols., 2017; Hansen y Thoroe, 1990; Pinheiro y cols. 1997; Seada y cols., 2013), neuropatías trigeminales dolorosas (Bashiri, 2013; Chen y cols., 2016; Iijima y cols., 1989), neuralgia occipital (Amoils, 1991; Mizekami y cols., 1990), BA (Antioniό y cols., 2017; Arbabi-Kalati y cols., 2015; Arduino y cols., 2016; Barbosa y cols., 2018; Brailo y cols., 2013; dos Santos y cols., 2011, 2015; Pezelj-Ribarić y cols., 2013; Spanemberg y cols., 2015; Valenzuela y López-Jornet, 2017), dolor idiopático persistente (Amanat y cols., 2013; Yang Huang, 2011) y para el tratamiento de disestesias y parestesias postraumáticas en la región orofacial (Khullar, Brodin y cols., 1996; Khullar, Emami y cols., 1996). De los anteriores trabajos sólo 13 estudios cumplieron los criterios de inclusión de nuestra

revisión sistemática. Dichos estudios evaluaban el tratamiento con terapia fotodinámica en la neuralgia del trigémino (Aghamohammadi y cols., 2012; Antoniό y cols., 2017), la neuralgia occipital (Amoils S, 1991) y la BA (Antoniό y cols., 2017; Arbabi-Kalati y cols., 2015; Arduino y cols., 2016; Barbosa y cols., 2018; Brailo y cols., 2013; dos Santos y cols., 2011, 2015; Pezelj-Ribarié y cols., 2013; Spanemberg y cols., 2015; Valenzuela y López-Jornet, 2017). El protocolo de aplicación de la fotobiomodulación fue muy heterogéneo entre los diversos estudios incluidos. Se utilizaron diferentes tipos de equipamiento, longitudes de onda, dosis, potencia, áreas de aplicación, tiempo de aplicación por punto, número de puntos de aplicación, distancia entre ellos, frecuencia de aplicación y número de sesiones. Todos los estudios, de una manera u otra, confirmaron una mejoría en la percepción del dolor pero se necesitaría mejorar el protocolo de la aplicación de la terapia de láser de baja potencia. Otro hallazgo de nuestra revisión sistemática es que la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia ha mostrado no tener efectos adversos o complicaciones.

Respecto al manejo terapéutico de la BA con fotobiomodulación, analizado en el estudio 3, encontramos que el 100% de los pacientes mejoraron su dolor según la EVA al final del tratamiento, mejorando en la revisión del primer mes y manteniéndose la mejoría respecto al inicio del tratamiento en la revisión del cuarto mes en el 90% de los pacientes. En el grupo control apenas hubo variación en el control del dolor. Además, encontramos una mejoría significativa en los pacientes del grupo estudio en varios apartados del cuestionario McGill, en la escala Epworth y en el test psicométrico SCL-90-R al final del tratamiento y en las revisiones del primer y cuarto mes.

1. Conocer la patología asociada a la BA para poder conocer su etiología y mejorar su tratamiento.

Para poder manejar correctamente a los pacientes con BA se debe profundizar en su perfil de salud y en la etiopatogenia de esta enfermedad utilizando las herramientas con más evidencia científica. Diversos estudios han analizado las comorbilidades de los pacientes con BA pero, por el momento, no hemos encontrado ningún estudio que use la clasificación internacional de enfermedades (ICD-11) o la clasificación ATC/DDD para la medicación, ambas usadas por la OMS, ni tampoco existe ningún estudio que analice tantas variables de salud en la misma población y en el mismo momento. La ICD es una base de datos de todas las enfermedades descritas que sigue el estándar internacional para

informar sobre enfermedades y condiciones patológicas. Por tanto, es la manera más adecuada de clasificación diagnóstica con fines clínicos y de investigación, describiendo el conjunto de enfermedades, trastornos, lesiones y otras condiciones relacionadas con las alteraciones de la salud. El objetivo de la ATC/DDD es servir como herramienta para el uso y monitorización de la medicación para mejorar su utilización. Por esto, pensamos que el uso de estas clasificaciones en estudios observacionales sobre BA es muy útil, ya que permite comparar los resultados de distintos estudios para poder realizar metaanálisis y analizar posibles asociaciones entre enfermedades, medicación y BA.

Acharya y cols. mostraron en el año 2018 que los pacientes con BA sufrían mayor número de enfermedades que los controles (Acharya, Carlen y cols., 2018). Aunque el estudio no establecía significación estadística de las enfermedades, sí que mencionaba que la osteoartritis, el asma, la fibromialgia y el dolor de espalda eran más frecuentes en los pacientes BA. Los pacientes con BA de nuestro estudio también sufrían más enfermedades que los controles: $2,05 \pm 1,50$ vs. $0,68 \pm 0,62$, observándose diferencias significativas en trastornos mentales, conductuales y del desarrollo neurológico.

Lamey y cols. publicaron en 2005 un estudio en el que mostraban diferencias significativas en la salud general entre pacientes con BA y un grupo control (Lamey y cols., 2005). Según este estudio, los pacientes con BA tenían peor estado de salud general y sufrían más síntomas somáticos, que incluían problemas gastrointestinales, fatiga crónica, alteraciones del sueño, alteraciones de la piel, artritis reumatoide y otros síntomas como náuseas, mareos y dolores de espalda. Estos resultados van en la misma línea que los de Mignogna y cols. en 2011, que muestran que los pacientes con BA sufren comorbilidades somáticas inexplicables como cefaleas tensionales, quemazón ocular, acúfenos, dolor miofascial, alteraciones gastrointestinales, palpitaciones y alteraciones urogenitales entre otras patologías. La presencia de estas comorbilidades refuerza el concepto de “*Síndrome de sensibilidad central*” acuñado por Yunus. Este síndrome se explica por la presencia de un estado de sensibilización central que facilita la perpetuación de diferentes entidades patológicas que, sin ser enfermedades per se, alteran sustancialmente la salud de los pacientes y su calidad de vida (Yunus, 2015). La BA, como dolor persistente, conlleva esta sensibilización central, en la que la presencia de otras entidades dolorosas sistémicas se ve facilitada. Sin embargo, nuestro estudio no puede confirmar estas conclusiones ya que nuestros pacientes eran 2,37 veces más susceptibles a sufrir trastornos mentales, comportamentales y del desarrollo neurológico, pero no de manera significativa.

Respecto al consumo de medicamentos, los pacientes con BA de nuestro estudio consumían 4 veces más medicación que los controles, encontrando diferencias significativas en el consumo de medicación para el sistema digestivo y el metabolismo, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso. Lamey y cols. encontraron también diferencias significativas entre los pacientes con BA y los controles en cuanto al consumo de medicación, encontrando mayor uso de tranquilizantes, hipnóticos y laxantes en los pacientes con BA (Lamey y cols., 2005). Azzi y cols. en el año 2019 encontraron que los ansiolíticos, pero no los antidepresivos o antipsicóticos, estaban relacionados con la presencia de BA (Azzi y cols., 2019). Nosotros encontramos que los pacientes con BA tomaban de forma estadísticamente significativa más ansiolíticos y antidepresivos. Los pacientes con BA de nuestro estudio consumían 3,8 veces más medicación, especialmente para el sistema nervioso, cardiovascular y digestivo. La BA coexiste en muchas ocasiones con trastornos mentales y alteraciones como la ansiedad y la depresión (Acharya, Carlen, y cols., 2018; Galli y cols., 2017; ICHD-3, 2018; ICOP, 2020; Jaaskelainen y Woda, 2017), por lo que la relación de la BA con el uso de psicofármacos parece ser lógica. En nuestro estudio, además, encontramos mayor consumo de agentes antilipídicos (sinvastatina) en los pacientes con BA, aunque no pudimos encontrar una relación directa entre ambos. La depresión ha sido descrita como un posible efecto secundario de frecuencia desconocida del consumo de sinvastatina, aunque ciertos estudios contradicen esta relación, aseverando que el efecto es más bien protector (Redlich y cols., 2014). Por otro lado, el consumo significativo de omeprazol en nuestros pacientes con BA puede ser debido al alto consumo de medicamentos, muchos de ellos con efectos adversos gastrointestinales. Diversos estudios relacionan la gastritis o las úlceras de estómago con problemas mentales (Goodwin y cols., 2013), como puede ser la depresión (Huang y cols., 2018).

Por otro lado, algunos estudios han descrito alteraciones en las analíticas, sobre todo niveles más bajos de vitamina B12, hierro o ácido fólico (Jaaskelainen y Woda, 2017), pero los resultados de diversos estudios son contradictorios (Lin y cols., 2013; Morr Verenzuela y cols., 2017). Morr Verenzuela y cols. no encontraron déficit de vitamina B12 o ácido fólico, mientras que Lin y cols. sí las encontraron, en concreto en vitamina B12, ácido fólico y hierro. En nuestro estudio, nosotros encontramos niveles de hierro significativamente más bajos, pero también niveles más altos de ácido fólico. En cambio, no encontramos diferencias significativas de vitamina B12, TSH o glucosa. Por

tanto, analizando los estudios publicados y nuestros resultados no podemos afirmar que los pacientes BA tengan las analíticas claramente alteradas.

La BA tiene un impacto en la salud general de los pacientes, pero esto se percibe más claramente en el estado de salud emocional y psicológico, afectando negativamente a la calidad de vida (López-Jornet y cols., 2008). En casi todos los estudios que la analizaron, la calidad de vida ha sido significativamente peor en los pacientes con BA (Acharya, Carlen y cols., 2018; Lee y cols., 2015; López-Jornet y cols., 2008, 2011, 2013, 2014, 2015; Souza y cols., 2011), con la excepción del estudio realizado por Yang y cols. en el que los resultados no fueron significativos (Yang y cols., 2018). El cuestionario SF-36 fue utilizado previamente por dos estudios (López-Jornet y cols., 2008; Souza y cols., 2011). Ambos obtuvieron resultados significativamente peores en el grupo BA respecto a los controles, en los 8 apartados. Nuestros resultados coinciden con dichos estudios, encontrando peor calidad de vida en todos los apartados. Queda claro que la BA, como dolor persistente que es, afecta claramente la calidad de vida de los pacientes.

Los cuestionarios más utilizados para valorar el impacto en la salud oral de la BA son el Oral Health Impact Profile: OHIP-49 (López-Jornet y cols., 2008; Souza y cols., 2011) y OHIP-14 (Acharya, Carlen y cols., 2018; Adamo y cols., 2020; Lee y cols., 2015; López-Jornet y cols., 2014, 2015; Yang y cols., 2018). Los resultados de algunos de estos estudios encontraron resultados peores en pacientes con BA (Lee y cols., 2015; López-Jornet y cols., 2014, 2015), al igual que nosotros. Por lo tanto, la calidad de vida en relación a la salud oral de los pacientes BA también se ve afectada.

La relación entre el dolor crónico y las alteraciones del sueño también ha sido analizada en diferentes especialidades médicas, quedando clara su bidireccionalidad. La gran mayoría de los estudios publicados que analizan las alteraciones del sueño y la BA concluyen que los pacientes con BA tienen mayores alteraciones del sueño. De todos ellos Adamo y cols. y López-Jornet y cols. utilizaron la escala Epworth concluyendo, como nosotros, que el sueño de estos pacientes se ve afectado (Adamo y cols., 2018; López-Jornet y cols., 2015).

La depresión y la ansiedad juegan un papel crucial en la BA, según la última revisión sistemática y metaanálisis publicado por Galli y cols., 2017 y estudios posteriores (Adamo y cols., 2020; Honda y cols., 2019; Yoo y cols., 2018). Varios estudios han utilizado el cuestionario SCL-90-R para valorar el estado psicológico de los pacientes con BA (Lee y cols. 2019; Schiavone y cols., 2012; Yoo y cols., 2018). Schiavone y cols. concluyeron que la ansiedad puede provocar una desmoralización

secundaria a la enfermedad en los pacientes BA y que los síntomas depresivos podrían contribuir a un mayor sufrimiento. Estos autores encontraron diferencias significativas en somatización, depresión, ansiedad y hostilidad; todas ellas peores en BA (Schiavone y cols., 2012). Por su parte, Yoo y cols. encontraron resultados significativamente peores en los pacientes BA en cuanto a somatización, perfil obsesivo-compulsivo, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, psicoticismo, índice de severidad global, índice de síntomas positivos y síntomas totales (Yoo y cols., 2018). Estos resultados fueron muy similares a los nuestros, ya que nosotros encontramos peores resultados en los pacientes BA en todos los apartados, confirmando que las alteraciones psicológicas y emocionales son inherentes al dolor crónico. Todos los estudios están de acuerdo en que la depresión y la ansiedad coexisten con la BA pero, observando nuestros resultados y comparándolos con otros, podemos intuir que los pacientes con BA también cumplen ciertos perfiles psicológicos como la somatización, el psicoticismo y ciertas alteraciones de relación interpersonal.

Finalmente, en cuanto a la xerostomía, también diversos estudios han analizado su relación con la BA (Acharya, Hagglin y cols., 2018; Lee y cols., 2015) pero ninguno de ellos utilizó el Xerostomia Inventory, que es un cuestionario validado para tal fin. En nuestro estudio, hemos encontrado diferencias significativas en los resultados totales de este cuestionario, siendo peores en el grupo con BA. Del mismo modo, en los estudios de Acharya y cols. y Lee y cols., los pacientes producían menos saliva y sufrían más xerostomía que los controles (Acharya, Hagglin y cols., 2018; Lee y cols., 2015).

Para finalizar este apartado es importante recordar que la controversia en cuanto a las diferentes definiciones de BA (Ariyawardana y cols., 2019) y a la descripción de cuales son sus características clínicas y de laboratorio ha influido y, en muchos casos, sesgado el diseño de muchos estudios realizados en los últimos años. La falta de consenso hace complicado unificar los resultados y conclusiones de todos estos estudios. Analizando la bibliografía, también podemos observar resultados heterogéneos en cuanto al perfil de salud de los pacientes con BA. Todos los estudios demuestran que la salud general de los pacientes con BA se ve afectada, pero es imposible confirmar qué patologías, signos y síntomas son característicos de esta entidad y cuáles no. Por tanto, coincidimos con el estudio de Miller y cols. (Miller y cols., 2019) en que no hay un grupo de características que siempre acompañen a esta entidad, por lo tanto sería conveniente cambiar el nombre de la enfermedad de síndrome a trastorno o, simplemente, denominarla BA.

Estos resultados ensalzan la teoría de que la BA, como el dolor crónico que es, interfiere en todas las dimensiones de la salud del paciente, necesitando un manejo interdisciplinar. Aún así, la posibilidad de confirmar si estas alteraciones de la salud general o las analíticas de sangre son inherentes a la BA todavía no es posible. Se necesitan más estudios de calidad para definir los criterios diagnósticos de la entidad, haciéndose necesario dejar de hablar de síndrome para pasar a denominar la entidad trastorno de Boca Ardiente o, simplemente, BA.

2. La fotobiomodulación como opción terapéutica del dolor orofacial de origen neuropático.

Un gran número de entidades que cursan con dolor en la región orofacial persisten en el tiempo, influyendo en el estado emocional y psicológico de los pacientes que las padecen. Muchas de estas entidades, como la BA y el dolor facial idiopático persistente, presentan comorbilidades, alteraciones emocionales e incluso psiquiátricas, por lo tanto, cabe pensar que su manejo será complejo e interdisciplinar. Debido al alto número de entidades dolorosas neuropáticas e idiopáticas presentes en la región orofacial, el número de opciones terapéuticas también ha sido bastante alto. Estas opciones terapéuticas incluyen:

- Fármacos y suplementos dietéticos (Baad-Hansen y Benoliel, 2017; Benoliel y cols., 2016; McMillan y cols., 2016; Tait y cols., 2017; Weiss y cols., 2017) como: prednisona, opioides, paroxetina, amitriptilina, amisulprida, venlafaxina, duloxetina, fluoxetina, gabapetina, pregabalina, clonazepam, betanecol, lafuitidina, carbamacepina, anestésicos tópicos, capsaicina y ácido alfa lipoico.
- Técnicas intervencionistas (Alshukry y cols., 2017; Benoliel y cols., 2016; McMillan y cols., 2016; Tait y cols., 2017; Weiss y cols., 2017) como: descompresión microvascular, inyecciones de alcohol, termocoagulación, descompresión mecánica y cirugía.
- Tratamiento psicológico como la terapia cognitivo-conductual (Baad-Hansen y Benoliel, 2017; Benoliel y cols., 2016; McMillan y cols., 2016; Tait y cols., 2017; Weiss y cols., 2017).

Ninguno de estos tratamientos por sí solos han surtido efecto de manera absoluta, así que la combinación de varios de ellos y la incorporación de nuevas terapias con nulos efectos secundarios como la fotobiomodulación se hacen necesarios.

Según nuestra revisión sistemática, la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia resultó efectiva en condiciones como la neuralgia del trigémino, la neuralgia occipital y la BA.

Respecto a la neuralgia del trigémino, de los tres artículos incluidos dos tenían alto riesgo de sesgo (Aghamohammadi y cols., 2012; Seada y cols., 2013) y el otro obtuvo una valoración del sesgo incierto (Antonió y cols., 2017). Los tres artículos demostraron una mejora significativa en la percepción del dolor en los pacientes, pero ninguno de ellos comparó la fotobiomodulación con placebo: Antoniό y cols. compararon dos longitudes de onda diferentes, Seada y cols. compararon la terapia láser de baja potencia con la estimulación electromagnética y Aghamohammadi y cols. compararon la fotobiomodulación combinada con bloqueo del ganglio de Gasser frente al bloqueo únicamente. El mayor descenso del dolor se produjo en el grupo LLLT1 de Antoniό y cols., con 10 pacientes, y una longitud de onda de 810 nm que, además, era el que más sesiones de fotobiomodulación recibía por semana (5) utilizando la mayor potencia (30 mW) (Antoniό y cols., 2017). Por su parte, Aghamohammadi y cols. obtuvieron disminución significativa en el dolor medido en EVA, pero combinándolo con el bloqueo del ganglio de Gasser. Como se describía en los resultados del segundo artículo, los diferentes autores utilizaron distintos equipos, longitudes de onda, dosis, potencias, áreas de aplicación, densidades, tiempos de aplicación, número de puntos, distancias entre puntos, frecuencia de aplicación y número de sesiones. Lo que sí podemos confirmar es que, a más sesiones y a más potencia, los resultados son mejores para el manejo de la neuralgia del trigémino.

El único estudio sobre fotobiomodulación para el manejo de la neuralgia occipital tenía un nivel de sesgo alto. Este estudio concluyó que no había mejoría significativa en el dolor medido con la EVA en el grupo de siete pacientes estudiado (Amoils, 1991).

Respecto a BA, sólo Valenzuela y López-Jornet, Arbabi-Kalati y cols., Spanenberg y cols. y Pezelj-Ribaré y cols. compararon la fotobiomodulación con placebo (Arbabi-Kalati y cols., 2015; Pezelj-Ribarié y cols., 2013; Spanenberg y cols., 2015; Valenzuela y López-Jornet, 2017). Barbosa y cols. compararon la fotobiomodulación con el ácido alfalipoico (Barbosa y cols., 2018), Arduino y cols. lo compararon con clonazepam (Arduino y cols., 2016), Antoniό y cols. compararon diferentes longitudes

de onda con terapia láser de baja potencia entre sí (Antonió y cols., 2017) y el resto de autores no lo comparó con ningún otro tratamiento (Brailo y cols., 2013; dos Santos y cols., 2011, 2015). El estudio de Valenzuela y López-Jornet fue el único con bajo riesgo de sesgo (Valenzuela y López-Jornet, 2017), el resto tenían riesgo de sesgo alto (Aghamohammadi y cols., 2012; Amoils, 1991; Arbabi-Kalati y cols., 2015; Barbosa y cols., 2018; Brailo y cols., 2013; dos Santos, 2011, 2015; Pezelj-Ribarié y cols., 2013; Seada y cols., 2013; Spanemberg y cols., 2015) o incierto (Antonió y cols., 2017; Arduino y cols., 2016). Todos los estudios mostraron mejoría significativa en el dolor con el uso de fotobiomodulación, a excepción de los de Brailo y cols. y Pezelj-Ribarié y cols., que no obtuvieron resultados significativos (Brailo y cols., 2013; Pezelj-Ribarié y cols., 2013).

Los resultados con fotobiomodulación son mejores que los conseguidos con clonazepam o ácido alfa-lipoico. Los mejores resultados en la reducción del dolor fueron los obtenidos en el grupo LLLT3 del estudio de Spanemberg y cols. que se componía de 20 pacientes que recibieron 3 sesiones semanales durante 3 semanas de fotobiomodulación con una longitud de onda de 830 nm con una potencia de 100 mW (Spanemberg y cols., 2015). Tres estudios analizaron el impacto en la salud oral de los pacientes con el OHIP-14 (Arbabi-Kalati y cols., 2015; Spanemberg y cols., 2015; Valenzuela y López-Jornet, 2017). Los mejores resultados en este aspecto fueron los de Arbabi-Kalati y cols. con 10 pacientes, usando una longitud de onda de 630 nm con una potencia de 30 mW en cuatro sesiones durante dos semanas (Arbabi-Kalati y cols., 2015). Debido a la falta de estandarización en los protocolos de aplicación en los estudios analizados es complicado obtener generalidades de aplicación, aunque si analizamos los estudios clínicos aleatorizados de mayor calidad y con menos sesgo (Arduino y cols., 2016; Spanemberg y cols., 2015; Valenzuela y López-Jornet, 2017) encontraremos varias similitudes: los tres estudios usaron longitudes de onda superiores a 815 nm con un área de aplicación rondando los 0,3cm² en modo continuo (Arduino y cols., 2016; Spanemberg y cols., 2015; Valenzuela y López-Jornet, 2017). Valenzuela y López-Jornet utilizaron la mayor potencia de aplicación con 1W, con menos tiempo de exposición, 6 segundos, en 4 sesiones (Valenzuela & López-Jornet, 2017) mientras Arduino y cols. y Spanemberg y cols. utilizaron potencias menores, 300 mW (Arduino y cols., 2016) y 100 mW (Spanemberg y cols., 2015), pero con mayores tiempo de exposición, 10 segundos (Arduino y cols., 2016) y 50 segundos (Spanemberg y cols., 2015) durante más sesiones, ambos 10 sesiones (Arduino y cols., 2016; Spanemberg y cols., 2015). Por lo tanto, la

aplicación de fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia con una longitud de onda superior a 815 nm, una potencia entre 300 mW y 1W, con un área de aplicación de 0,28cm² en modo continuo, durante 10 segundos por punto en 10 sesiones (2 por semana 5 semanas) podría obtener resultados satisfactorios en la reducción del dolor.

Todos los estudios mostraron una mejoría en la percepción del dolor y otras variables de salud, la mayor parte de ellas con significación estadística. Pero se necesitan más estudios de calidad que analicen a medio y largo plazo todas las variables de dolor crónico.

3. Fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia: una herramienta útil en el manejo interdisciplinar de la Boca Ardiente

El manejo de la BA sigue siendo un reto en la actualidad. Ninguna de las terapias utilizadas hasta ahora ha conseguido resultados concluyentes para convertirse en tratamiento de primera línea. Los resultados del metaanálisis publicado por Cui y cols. en el año 2016 mostraron que el clonazepam es efectivo para la remisión de los síntomas en pacientes con BA en periodos de tratamiento cortos o largos y de manera tópica o sistémica (Cui y cols., 2016). Sin embargo, otros autores informan de una mejoría de solo el 40% de los pacientes, con un alto número de efectos adversos frecuentemente asociados a las benzodiacepinas (Finnerup y cols., 2015).

La principal razón de la ausencia de un tratamiento efectivo para el manejo de la BA podría ser la etiología multifactorial de la entidad. Si la fisiopatología no es bien conocida, es difícil que su tratamiento lo sea. Para mejorar el conocimiento de la patología, y realizar mejores estudios clínicos al respecto, durante el World Workshop of Oral Medicine VII celebrado en Gotemburgo en 2018, se aconsejó la utilización de las recomendaciones IMMPACT para estudios clínicos sobre dolor crónico, que deben incluir la medición del dolor, función física, función emocional, satisfacción del paciente y efectos adversos (Farag y cols., 2019). Por su parte, autores como Ariyawardana y cols. en su trabajo publicado en 2019 concluyeron que los resultados de los estudios clínicos aleatorizados publicados hasta el momento sobre BA deben ser interpretados con precaución por el gran número de definiciones y criterios diagnósticos existentes (Ariyawardana y cols., 2019).

Siguiendo las recomendaciones IMMPACT, incluimos en nuestro estudio el cuestionario SF-36 para valorar la salud general (Alonso, 1995), el cuestionario OHIP-14

para el impacto en la calidad de vida oral (Montero-Martin y cols., 2009), la escala de somnolencia Epworth (Chiner y cols., 1999), el cuestionario psicométrico SCL-90-R (Derogatis, 2001) y el cuestionario McGill para el dolor (Lahuerta, 1982).

Para seleccionar los parámetros de aplicación de la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia seguimos aquellos que mejor funcionaban al evaluar los datos de nuestra revisión sistemática previamente realizada: más de 815 nm, potencia entre 300 mW y 1 W, área de aplicación de 0,28 cm², frecuencia continua, 10 segundos de aplicación por punto, durante 10 sesiones.

Analizando los resultados de los estudios clínicos aleatorizados publicados hasta el momento (Arbabi-Kalati y cols., 2015; Arduino y cols., 2016; Barbosa y cols., 2018; Sikora y cols., 2018; Spanemberg y cols., 2015; Spanemberg y cols., 2019; Valenzuela y López-Jornet, 2017), la fotobiomodulación es un tratamiento exitoso para el manejo de la BA, pero los diseños de los estudios y los criterios de aplicación presentan ciertas diferencias. Con respecto a la dosis, encontramos una gran variabilidad: la dosis variaba de 1 J/cm² a 200 J/cm². Dos estudios usaron dosis superiores a 100 J/cm² (Spanemberg y cols., 2015; Valenzuela y López-Jornet, 2017) mientras otros utilizaron una dosis cercana a 1 J/cm² (Arbabi-Kalati y cols., 2015; Barbosa y cols., 2018; Spanemberg y cols., 2019). Solo Arduino y cols. utilizaron una dosis de 10 J/cm² y Sikora y cols. una de 12 J/cm², muy similar a la nuestra.

El número de sesiones totales que los distintos autores utilizaron para la terapia láser de baja potencia fue de 4 (Arbabi-Kalati y cols., 2015; Barbosa y cols., 2018; Valenzuela y López-Jornet, 2017), 8 (Spanemberg y cols., 2019), 10 como en nuestro estudio (Arduino y cols., 2016) y 20 (Pezelj-Ribarié y cols., 2013). Solo 3 autores realizaron revisiones: Arduino y cols. a las 3, 8 y 12 semanas, Valenzuela y López-Jornet a las 2 y 4 semanas y Spanemberg y cols. a las 8 semanas. En nuestro caso se realizaron revisiones a las 16 semanas, por lo tanto el periodo de seguimiento es el más largo plazo publicado hasta el momento.

Si analizamos la mejoría en dolor, hay estudios como el de Pezejl-Ribarié y cols., 2013 y Barbosa y cols., 2018 que no encuentran mejoría significativa. Por otro lado, el estudio de Sikora y cols., 2018 fue el único en el que tanto grupo placebo como el grupo estudio encontraron mejoría significativa en la EVA. Valenzuela y López-Jornet, 2017 obtuvieron una mejoría de 1 punto en EVA al final del tratamiento, mientras que Arbabi-Kalati y cols., 2015 la obtuvieron de 4,2, similar a nosotros. Arduino y cols., 2016 y Spanemberg y cols. 2015 mejoraron 3 puntos la EVA en el grupo láser al terminar el

tratamiento. Spanemberg y cols. en su estudio de 2019 consiguieron una mejoría de 4,5 puntos en la revisión de la semana 8, bajando a 4 en la semana 12, similar a nosotros, pero no llegaron a realizar revisiones en la semana 16, como nosotros. Por todo esto pensamos que el aumento progresivo de los valores de la EVA para el dolor en las revisiones puede indicar la necesidad de aplicación periódica de fotobiomodulación.

Solo un estudio analizó el dolor con el cuestionario McGill (Arduino y cols., 2016), reflejando los resultados de sólo un apartado (Intensidad actual del dolor) con resultados similares a los nuestros. Tres estudios analizaron OHIP-14 (Arbabi-Kalati y cols., 2015; Spanemberg y cols., 2015; Valenzuela y López-Jornet, 2017). Los dos grupos de fotobiomodulación del estudio de Valenzuela y López-Jornet disminuyeron levemente entre los 1,31 y 1,38 puntos en la semana 8. Spanemberg y cols., 2015 analizó diferentes técnicas de láser y obtuvo mejorías superiores a 5 puntos al final del tratamiento. Arbabi-Kalati y cols., 2015 obtuvieron los mejores resultados en OHIP-14, mejorando 15 puntos en el grupo láser. Nuestros resultados mostraron una mejoría que rondaba los 2,10 puntos al final del tratamiento, alcanzando los 4 puntos en la revisión del cuarto mes. En nuestro estudio, por tanto, la mejoría del impacto en la salud oral fue leve en el grupo láser, sin grandes diferencias con el grupo control. Ninguno de los estudios publicados analizó los cuestionarios SF-36, Epworth o SCL-90-R para analizar el impacto de la fotobiomodulación en el dolor crónico como nosotros realizamos.

Por lo tanto, creemos que la fotobiomodulación es un tratamiento útil para el manejo terapéutico de la BA y debe ser incluido en los protocolos de manejo interdisciplinarios de esta patología, junto con tratamientos farmacológicos y psicológicos para así poder mejorar todas las dimensiones del dolor crónico. La fotobiomodulación resulta una opción muy interesante para pacientes médicamente comprometidos y polimedicados, ya que no tiene efectos secundarios. Se deben realizar más estudios de calidad con seguimiento a largo plazo para valorar la posibilidad de su aplicación periódica, además de estudios en los que se analice su efectividad al administrarse de forma conjunta con fármacos como el clonazepam.

4. Limitaciones, puntos fuertes e implicaciones

A pesar de los resultados positivos de esta memoria de investigación, hay ciertas limitaciones a tener en cuenta a la hora de interpretarlos.

En nuestra revisión sistemática, aunque utilizamos tres bases de datos para realizar la búsqueda, podemos haber perdido ciertos estudios, por ejemplo, no escritos en inglés. Respecto a la metodología de los artículos seleccionados, la primera limitación es la falta de consenso en los protocolos de aplicación utilizados, llegando incluso a combinarse la fotobiomodulación con otros tratamientos, por lo que extrapolar resultados resulta complicado. Otra limitación es la ausencia de cegamiento en la mayoría de los estudios, lo que hace que el riesgo de sesgo sea alto en la gran mayoría de ellos. Además, no encontramos seguimiento a largo plazo en ninguno de ellos. Por último, debemos tener también en cuenta que todos los estudios analizan los cambios en la intensidad de dolor pero ninguno de los estudios analizados siguió las guías IMMPACT, que son las guías a seguir en el momento actual para los estudios acerca del dolor crónico.

La principal limitación de esta memoria, y de sus dos estudios con pacientes, es el pequeño tamaño muestral. Aunque aumentamos los tiempos de reclutamiento, no pudimos aumentar de manera significativa el número de pacientes. En nuestro estudio 1 la muestra fue pequeña, pero aumentamos el tamaño del grupo control, duplicando el número de pacientes control, para mejorar la potencia del estudio. En el estudio 3, en el que valorábamos la efectividad de la fotobiomodulación para el manejo terapéutico de la BA, el tamaño muestral fue también pequeño. La mayor complicación a la hora de reclutar pacientes fue la necesidad de tener que acudir a las 10 sesiones de terapia láser de baja potencia, durante 5 semanas seguidas en unos horarios tan limitados como los del Diploma de Especialización en Medicina Oral de la Universidad Complutense de Madrid (lunes y jueves en horario de mañana).

La segunda limitación del estudio 1 fue la imposibilidad de analizar las relaciones causa-efecto de las distintas medicaciones y enfermedades con la BA, ya que se diseñó como un estudio transversal. Sin embargo, cabe destacar que no hay estudios previos en los que se analicen tantas variables del estado de salud, medicación, comorbilidades y cuestionarios que engloben de una manera tan completa al paciente como en nuestro estudio 1. Destaca en este estudio la inclusión de las clasificaciones ICD-11 para las enfermedades y ATC/DDD para la medicación, ambas recomendadas por la OMS y no utilizadas en los estudios previos acerca de este área.

Además, en el estudio 3, al igual que sucede en estudios similares, fue imposible realizar un estudio a doble ciego, ya que la persona encargada de aplicar la técnica de fotobiomodulación tenía que saber que tratamiento iba a realizar. Otra limitación del estudio 3 fueron las revisiones a los 4 meses. Es cierto que nuestro estudio es el que tiene

las revisiones más a largo plazo, pero también es verdad que la tendencia de aumento de dolor tras el tratamiento tendría que ser valorada tras periodos de tiempo mayores.

A pesar de las limitaciones, nuestra memoria de investigación tiene diversos puntos fuertes. En nuestro estudio 1 hemos analizado el estado de salud de pacientes BA de manera exhaustiva: valorando analíticas, comorbilidades, consumo de medicación y estado de salud físico y emocional. No es habitual encontrar estudios que analicen tantas variables en la misma población y en el mismo momento. Además, hemos utilizado los cuestionarios validados y las clasificaciones de enfermedades y medicación con más apoyo de la comunidad científica, su uso ayudará en un futuro a la realización de posibles metaanálisis al respecto. Con nuestro estudio 2 hemos realizado la primera revisión sistemática que analiza todas las lesiones de los pares craneales y las algias faciales de la clasificación más utilizada internacionalmente por los distintos especialistas que juegan un papel en el manejo del dolor orofacial y las cefaleas. Finalmente, nuestro estudio 3 es el primer estudio publicado en el que se valoran los efectos de un tratamiento para BA siguiendo las recomendaciones IMMFACT para valorar todos los aspectos del dolor crónico. Sin olvidar que es el estudio sobre fotobiomodulación y BA con el seguimiento a más largo plazo de los publicados hasta la fecha.

Todo ello conlleva ciertas implicaciones clínicas: mayor conocimiento del estado de salud general de los pacientes con BA, mayor conocimiento de la fotobiomodulación en el manejo de ciertos dolores orofaciales y protocolización del uso de fotobiomodulación para su aplicación en el manejo del dolor en pacientes con BA.

VII. CONCLUSIONES

De manera general, se puede concluir que los pacientes con BA presentan un peor estado de salud general que la población general, sufriendo más comorbilidades, consumiendo más medicación y mostrando peores resultados en todas las variables de salud analizadas en este estudio.

Por otro lado la fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia es un tratamiento efectivo para el manejo del dolor, sobre todo en aquellos pacientes con BA polimedcados y médicamente comprometidos, ya que carece de efectos secundarios.

De manera específica, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con BA de este estudio presentaron un estado de salud general significativamente peor respecto al grupo control. Los pacientes con BA sufrían más enfermedades, consumían más fármacos y presentaban peor salud general, peor salud oral, mayor xerostomía, peor calidad del sueño y mayor número de trastornos psicológicos.
2. La fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia puede resultar efectiva como una opción terapéutica para diferentes entidades neuropáticas en la región orofacial, como pueden ser la neuralgia del trigémino, la neuralgia occipital o la BA, como tratamiento único o combinado con otras terapias.
3. La fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia parece ser efectiva en la reducción del dolor en pacientes con BA, mostrando leves efectos positivos en el estado psicológico de estos pacientes. La fotobiomodulación con terapia láser de baja potencia no presenta efectos adversos, por lo que puede convertirse en una terapia de primera línea en pacientes polimedcados o médicamente comprometidos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Acharya, S., Carlen, A., Wenneberg, B., Jontell, M., & Hagglin, C. (2018). Clinical characterization of women with burning mouth syndrome in a case-control study. *Acta Odontol Scand*, 76(4), 279-286. doi:10.1080/00016357.2017.1420226
- Acharya, S., Hagglin, C., Jontell, M., Wenneberg, B., Ekstrom, J., & Carlen, A. (2018). Saliva on the oral mucosa and whole saliva in women diagnosed with burning mouth syndrome. *Oral Dis*, 24(8), 1468-1476. doi:10.1111/odi.12918
- Adamo, D., Pecoraro, G., Fortuna, G., Amato, M., Marenzi, G., Aria, M., & Mignogna, M. D. (2020). 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*, 47(1), 42-52. doi:10.1111/joor.12864
- Adamo, D., Sardella, A., Varoni, E., Lajolo, C., Biasotto, M., Ottaviani, G., . . . Mignogna, M. D. (2018). The association between burning mouth syndrome and sleep disturbance: A case-control multicentre study. *Oral Dis*, 24(4), 638-649. doi:10.1111/odi.12807
- Aghamohammadi D AR, P. A., Hossainzadeh H, Eidi M, Ehsaei M, et al. . (2012). Gasserian ganglion block with or without low-intensity laser therapy in trigeminal neuralgia: A comparative study. *Neurosurgery Quarterly* 22(22), 228-232.
- Al Quran, F. A. (2004). Psychological profile in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 97(3), 339-344. doi:10.1016/j.tripleo.2003.09.017
- Al-Maweri, S. A., Javed, F., Kalakonda, B., AlAizari, N. A., Al-Soneidar, W., & Al-Akwa, A. (2017). Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 17, 188-193. doi:10.1016/j.pdpdt.2016.11.017
- Alonso, J. P., L.; Antó, J. M. (1995). La versión española de SF-36 Health Survey (Cuestionario de salud SF36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clinica*, 104, 771-776.
- Alshukry, A., Salburgo, F., Jaloux, L., Lavieille, J. P., & Montava, M. (2017). Trigeminal neuralgia (TN): A descriptive literature analysis on the diagnosis and management modalities. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 118(4), 251-254. doi:10.1016/j.jormas.2017.06.010

- Amanat, D., Ebrahimi, H., Lavaee, F., & Alipour, A. (2013). The adjunct therapeutic effect of lasers with medication in the management of orofacial pain: double blind randomized controlled trial. *Photomed Laser Surg*, *31*(10), 474-479. doi:10.1089/pho.2013.3555
- Amoils S, K. J. (1991). The effect of low level laser therapy on acute headache syndromes. *Laser Ther*, *3*, 155-157.
- Antonió R., Vidovic I, Urek MM, Glažar I, Pezelj- Ribarié S. (2017). The effects of low level laser therapy on the management of chronic idiopathic orofacial pain: Trigeminal neuralgia, temporomandibular disorders and burning mouth syndrome. *Medicina Fluminensis*, 61-67.
- Arany, P. R. (2016). Craniofacial Wound Healing with Photobiomodulation Therapy: New Insights and Current Challenges. *J Dent Res*, *95*(9), 977-984. doi:10.1177/0022034516648939
- Arbabi-Kalati, F., Bakhshani, N. M., & Rasti, M. (2015). Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent*, *7*(4), e524-527. doi:10.4317/jced.52298
- Arduino, P. G., Cafaro, A., Garrone, M., Gambino, A., Cabras, M., Romagnoli, E., & Broccoletti, R. (2016). 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*, *31*(4), 811-816. doi:10.1007/s10103-016-1897-8
- Ariyawardana, A., Chmieliauskaite, M., Farag, A. M., Albuquerque, R., Forssell, H., Nasri-Heir, C., . . . Miller, C. S. (2019). World Workshop on Oral Medicine VII: Burning mouth syndrome: A systematic review of disease definitions and diagnostic criteria utilized in randomized clinical trials. *Oral Dis*, *25 Suppl 1*, 141-156. doi:10.1111/odi.13067
- Ariyawardana, A., Chmieliauskaite, M., Farag, A. M., Albuquerque, R., Forssell, H., Nasri-Heir, C., . . . Miller, C. S. (2020). Reply to Dr. Suga and Dr. Takenoshita. *Oral Dis*, *26*(1), 240-241. doi:10.1111/odi.13187
- ATC/DDD guidelines of the World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Retrieved from http://www.whocc.no/atc_ddd_index
- Azzi, L., Croveri, F., Pasina, L., Porrini, M., Vinci, R., Manfredini, M., . . . Spadari, F. (2017). A burning therapy for burning mouth syndrome: preliminary results with the administration of topical capsaicin. *J Biol Regul Homeost Agents*, *31*(2 Suppl 1), 89-95. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28691458>

- Azzi, L., Veronesi, G., Tagliabue, A., Croveri, F., Maurino, V., Reguzzoni, M., . . . Spadari, F. (2019). Is there an association between drugs and burning mouth syndrome? A case-control study. *Oral Dis*, 25(6), 1634-1644. doi:10.1111/odi.13116
- Baad-Hansen, L., & Benoliel, R. (2017). Neuropathic orofacial pain: Facts and fiction. *Cephalalgia*, 37(7), 670-679. doi:10.1177/0333102417706310
- Barbosa, N. G., Gonzaga, A. K. G., de Sena Fernandes, L. L., da Fonseca, A. G., Queiroz, S., Lemos, T., . . . de Medeiros, A. M. C. (2018). Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*, 33(6), 1255-1262. doi:10.1007/s10103-018-2472-2
- Bashiri, H. (2013). Evaluation of low level laser therapy in reducing diabetic polyneuropathy related pain and sensorimotor disorders. *Acta Med Iran*, 51(8), 543-547. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24026991>
- Benoliel, R., Teich, S., & Eliav, E. (2016). Painful Traumatic Trigeminal Neuropathy. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 28(3), 371-380. doi:10.1016/j.coms.2016.03.002
- Bjordal, J. M., Couppe, C., Chow, R. T., Tuner, J., & Ljunggren, E. A. (2003). A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Aust J Physiother*, 49(2), 107-116. doi:10.1016/s0004-9514(14)60127-6
- Brailo, V., Bosnjak, A., Boras, V. V., Jurisic, A. K., Pelivan, I., & Kraljevic-Simunkovic, S. (2013). Laser acupuncture in the treatment of burning mouth syndrome: a pilot study. *Acupunct Med*, 31(4), 453-454. doi:10.1136/acupmed-2013-010419
- Cano-Carrillo, P., Pons-Fuster, A., & Lopez-Jornet, P. (2014). Efficacy of lycopene-enriched virgin olive oil for treating burning mouth syndrome: a double-blind randomised. *J Oral Rehabil*, 41(4), 296-305. doi:10.1111/joor.12147
- Chen, Y. T., Wang, H. H., Wang, T. J., Li, Y. C., & Chen, T. J. (2016). Early application of low-level laser may reduce the incidence of postherpetic neuralgia (PHN). *J Am Acad Dermatol*, 75(3), 572-577. doi:10.1016/j.jaad.2016.03.050
- Chiner, E., Arriero, J. M., Signes-Costa, J., Marco, J., & Fuentes, I. (1999). [Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome]. *Arch Bronconeumol*, 35(9), 422-427. doi:10.1016/s0300-2896(15)30037-5

- Cui, Y., Xu, H., Chen, F. M., Liu, J. L., Jiang, L., Zhou, Y., & Chen, Q. M. (2016). Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis*, 22(6), 503-511. doi:10.1111/odi.12422
- de Souza, F. T., Kummer, A., Silva, M. L., Amaral, T. M., Abdo, E. N., Abreu, M. H., . . . Teixeira, A. L. (2015). The association of openness personality trait with stress-related salivary biomarkers in burning mouth syndrome. *Neuroimmunomodulation*, 22(4), 250-255. doi:10.1159/000367714
- de Souza, I. F., Marmora, B. C., Rados, P. V., & Visioli, F. (2018). Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. *Clin Oral Investig*, 22(5), 1893-1905. doi:10.1007/s00784-018-2454-6
- Derogatis, L. R. (2001). Cuestionario de 90 síntomas (SCL-90-R).
- dos Santos Lde, F., Carvalho Ade, A., Leao, J. C., Cruz Perez, D. E., & Castro, J. F. (2011). Effect of low-level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: a case series. *Photomed Laser Surg*, 29(12), 793-796. doi:10.1089/pho.2011.3016
- dos Santos Lde, F., de Andrade, S. C., Nogueira, G. E., Leao, J. C., & de Freitas, P. M. (2015). Phototherapy on the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Prospective Analysis of 20 Cases. *Photochem Photobiol*, 91(5), 1231-1236. doi:10.1111/php.12490
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., . . . Impact. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 113(1-2), 9-19. doi:10.1016/j.pain.2004.09.012
- Farag, A. M., Albuquerque, R., Ariyawardana, A., Chmieliauskaite, M., Forssell, H., Nasri-Heir, C., . . . Miller, C. S. (2019). World Workshop in Oral Medicine VII: Reporting of IMMPACT-recommended outcome domains in randomized controlled trials of burning mouth syndrome: A systematic review. *Oral Dis*, 25 Suppl 1, 122-140. doi:10.1111/odi.13053
- Feinstein, A. R. (1970). The Pre-Therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease. *J Chronic Dis*, 23(7), 455-468. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8
- Femiano, F. (2002). Burning mouth syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol*, 51(9), 405-409. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473978>

- Fenelon, M., Quinque, E., Arrive, E., Catros, S., & Fricain, J. C. (2017). Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, *46*(11), 1505-1511. doi:10.1016/j.ijom.2017.03.032
- Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., . . . Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, *14*(2), 162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
- Galli, F., Lodi, G., Sardella, A., & Vegni, E. (2017). Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, *37*(3), 265-277. doi:10.1177/0333102416646769
- Goodwin, R. D., Cowles, R. A., Galea, S., & Jacobi, F. (2013). Gastritis and mental disorders. *J Psychiatr Res*, *47*(1), 128-132. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.09.016
- Hansen, H. J., & Throe, U. (1990). Low power laser biostimulation of chronic oro-facial pain. A double-blind placebo controlled cross-over study in 40 patients. *Pain*, *43*(2), 169-179. doi:10.1016/0304-3959(90)91070-y
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, *38*(1), 1-211. doi:10.1177/0333102417738202
- Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 5.1. *The Cochrane Collaboration*, 2011. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Accessed May 1, 2019
- Honda, M., Iida, T., Kamiyama, H., Masuda, M., Kawara, M., Svensson, P., & Komiyama, O. (2019). Mechanical sensitivity and psychological factors in patients with burning mouth syndrome. *Clin Oral Investig*, *23*(2), 757-762. doi:10.1007/s00784-018-2488-9
- Huang, W. S., Bai, Y. M., Hsu, J. W., Huang, K. L., Tsai, C. F., Su, T. P., . . . Chen, M. H. (2018). Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Major Depressive Disorder: A Nationwide Population-Based Study. *Psychother Psychosom*, *87*(1), 62-64. doi:10.1159/000485190
- Iijima, K., Shimoyama, N., Shimoyama, M., Yamamoto, T., Shimizu, T., & Mizuguchi, T. (1989). Effect of repeated irradiation of low-power He-Ne laser in pain relief from postherpetic neuralgia. *Clin J Pain*, *5*(3), 271-274. doi:10.1097/00002508-198909000-00013

- International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). (2020). *Cephalalgia*, 40(2), 129-221. doi:10.1177/0333102419893823
- International Classification of Diseases (ICD-11). Retrieved from <https://www.who.int/classifications/icd/en/>
- Jaaskelainen, S. K. (2018). Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? *Pain*, 159(3), 610-613. doi:10.1097/j.pain.0000000000001090
- Jaaskelainen, S. K. (2019). Differential Diagnosis of Chronic Neuropathic Orofacial Pain: Role of Clinical Neurophysiology. *J Clin Neurophysiol*, 36(6), 422-429. doi:10.1097/WNP.0000000000000583
- Jaaskelainen, S. K., & Woda, A. (2017). Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*, 37(7), 627-647. doi:10.1177/0333102417694883
- Jorgensen, M. R., & Pedersen, A. M. (2017). Analgesic effect of topical oral capsaicin gel in burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand*, 75(2), 130-136. doi:10.1080/00016357.2016.1269191
- Khullar, S. M., Brodin, P., Barkvoll, P., & Haanaes, H. R. (1996). Preliminary study of low-level laser for treatment of long-standing sensory aberrations in the inferior alveolar nerve. *J Oral Maxillofac Surg*, 54(1), 2-7; discussion 7-8. doi:10.1016/s0278-2391(96)90290-6
- Khullar, S. M., Emami, B., Westermarck, A., & Haanaes, H. R. (1996). Effect of low-level laser treatment on neurosensory deficits subsequent to sagittal split ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 82(2), 132-138. doi:10.1016/s1079-2104(96)80215-0
- Komiyama, O., Nishimura, H., Makiyama, Y., Iida, T., Obara, R., Shinoda, M., . . . Kawara, M. (2013). Group cognitive-behavioral intervention for patients with burning mouth syndrome. *J Oral Sci*, 55(1), 17-22. doi:10.2334/josnusd.55.17
- Kuten-Shorrer, M., Treister, N. S., Stock, S., Kelley, J. M., Ji, Y. D., Woo, S. B., . . . Villa, A. (2017). Topical Clonazepam Solution for the Management of Burning Mouth Syndrome: A Retrospective Study. *J Oral Facial Pain Headache*, 31(3), 257-263. doi:10.11607/ofph.1754
- Lahuerta, J. S., B.A.; Martinez-Lage, J.M. (1982). An adaptation of the McGill Pain Questionnaire to the Spanish language. *Schmerz*, 3, 132-134.
- Lamey, P. J., Freeman, R., Eddie, S. A., Pankhurst, C., & Rees, T. (2005). Vulnerability and presenting symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 99(1), 48-54. doi:10.1016/j.tripleo.2004.01.021

- Lee, G. S., Kim, H. K., & Kim, M. E. (2019). Relevance of sleep, pain cognition, and psychological distress with regard to pain in patients with burning mouth syndrome. *Cranio*, 1-9. doi:10.1080/08869634.2019.1681621
- Lee, Y. C., Hong, I. K., Na, S. Y., & Eun, Y. G. (2015). Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*, 21(3), 308-313. doi:10.1111/odi.12270
- Lin, H. P., Wang, Y. P., Chen, H. M., Kuo, Y. S., Lang, M. J., & Sun, A. (2013). Significant association of hematinic deficiencies and high blood homocysteine levels with burning mouth syndrome. *J Formos Med Assoc*, 112(6), 319-325. doi:10.1016/j.jfma.2012.02.022
- Liu, Y. F., Kim, Y., Yoo, T., Han, P., & Inman, J. C. (2018). Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Dis*, 24(3), 325-334. doi:10.1111/odi.12660
- Lopez-D'alessandro, E., & Escovich, L. (2011). Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16(5), e635-640. doi:10.4317/medoral.16942
- Lopez-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Andujar-Mateos, P. (2011). A prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*, 17(3), 277-282. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01737.x
- Lopez-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Lucero-Berdugo, M. (2008). Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*, 37(7), 389-394. doi:10.1111/j.1600-0714.2008.00672.x
- Lopez-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Molino-Pagan, D. (2013). 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*, 42(4), 295-301. doi:10.1111/jop.12002
- Lopez-Jornet, P., Hermogenes, J., & Pons-Fuster A. (2014). Mineral and trace element analysis of saliva from patients with BMS: a cross-sectional prospective controlled clinical study. *J Oral Pathol Med*, 43(2), 111-116. doi:10.1111/jop.12105
- Lopez-Jornet, P., Lucero-Berdugo, M., Castillo-Felipe, C., Zamora Lavella, C., Ferrandez-Pujante, A., & Pons-Fuster, A. (2015). Assessment of self-reported

- sleep disturbance and psychological status in patients with burning mouth syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29(7), 1285-1290. doi:10.1111/jdv.12795
- Maina, G., Albert, U., Gandolfo, S., Vitalucci, A., & Bogetto, F. (2005). Personality disorders in patients with burning mouth syndrome. *J Pers Disord*, 19(1), 84-93. doi:10.1521/pedi.19.1.84.62182
- Matsuoka, H., Chiba, I., Sakano, Y., Toyofuku, A., & Abiko, Y. (2017). Cognitive behavioral therapy for psychosomatic problems in dental settings. *Biopsychosoc Med*, 11, 18. doi:10.1186/s13030-017-0102-z
- McMillan, R., Forssell, H., Buchanan, J. A., Glenny, A. M., Weldon, J. C., & Zakrzewska, J. M. (2016). Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD002779. doi:10.1002/14651858.CD002779.pub3
- Merigo, E., Manfredi, M., Zanetti, M. R., Miazza, D., Pedrazzi, G., & Vescovi, P. (2007). Burning mouth syndrome and personality profiles. *Minerva Stomatol*, 56(4), 159-167. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452954>
- Merigo, E., Rocca, J. P., Pinheiro, A. L. B., & Fornaini, C. (2019). Photobiomodulation Therapy in Oral Medicine: A Guide for the Practitioner with Focus on New Possible Protocols. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 37(11), 669-680. doi:10.1089/photob.2019.4624
- Mignogna, M. D., Pollio, A., Fortuna, G., Leuci, S., Ruoppo, E., Adamo, D., & Zarrelli, C. (2011). Unexplained somatic comorbidities in patients with burning mouth syndrome: a controlled clinical study. *J Orofac Pain*, 25(2), 131-140. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21528120>
- Miller, C. S., Farag, A. M., Chmieliauskaite, M., Ariyawardana, A., Albuquerque, R., Carlson, C. R., . . . Sardella, A. (2019). Is burning mouth a syndrome or a disorder? A commentary. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 127(5), 361-363. doi:10.1016/j.oooo.2018.12.011
- Mitsikostas, D. D., Ljubisavljevic, S., & Deligianni, C. I. (2017). Refractory burning mouth syndrome: clinical and paraclinical evaluation, comorbidities, treatment and outcome. *J Headache Pain*, 18(1), 40. doi:10.1186/s10194-017-0745-y
- Mizekami T, Y. N., Uhikubo Y, et al. (1990). Effect of diode laser for pain: A clinical study on different pain types. *Laser Ther*, 2, 171-173.

- Montero-Martin, J., Bravo-Perez, M., Albaladejo-Martinez, A., Hernandez-Martin, L. A., & Rosel-Gallardo, E. M. (2009). Validation the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, *14*(1), E44-50. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114956>
- Morr Verenzuela, C. S., Davis, M. D. P., Bruce, A. J., & Torgerson, R. R. (2017). Burning mouth syndrome: results of screening tests for vitamin and mineral deficiencies, thyroid hormone, and glucose levels-experience at Mayo Clinic over a decade. *Int J Dermatol*, *56*(9), 952-956. doi:10.1111/ijd.13634
- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., . . . Pain, I. T. f. t. C. o. C. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*, *160*(1), 28-37. doi:10.1097/j.pain.0000000000001390
- Palacios-Sanchez, B., Moreno-Lopez, L. A., Cerero-Lapiedra, R., Llamas-Martinez, S., & Esparza-Gomez, G. (2015). Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, *20*(4), e435-440. doi:10.4317/medoral.20410
- Pandeshwar, P., Roa, M. D., Das, R., Shastry, S. P., Kaul, R., & Srinivasreddy, M. B. (2016). Photobiomodulation in oral medicine: a review. *J Investig Clin Dent*, *7*(2), 114-126. doi:10.1111/jicd.12148
- Perier, J. M., & Boucher, Y. (2019). History of burning mouth syndrome (1800-1950): A review. *Oral Dis*, *25*(2), 425-438. doi:10.1111/odi.12860
- Pezelj-Ribarić S KL, B. G., Urek MM, Antoniό R, Kuiš D. (2013). Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers Med Sc*, *28*(1), 297-301.
- Pinheiro, A. L., Cavalcanti, E. T., Pinheiro, T. I., Alves, M. J., & Manzi, C. T. (1997). Low-level laser therapy in the management of disorders of the maxillofacial region. *J Clin Laser Med Surg*, *15*(4), 181-183. doi:10.1089/clm.1997.15.181
- Redlich, C., Berk, M., Williams, L. J., Sundquist, J., Sundquist, K., & Li, X. (2014). Statin use and risk of depression: a Swedish national cohort study. *BMC Psychiatry*, *14*, 348. doi:10.1186/s12888-014-0348-y
- Rodriguez-Cerdeira, C., & Sanchez-Blanco, E. (2012). Treatment of burning mouth syndrome with amisulpride. *J Clin Med Res*, *4*(3), 167-171. doi:10.4021/jocmr972w
- Sardella, A., Lodi, G., Demarosi, F., Tarozzi, M., Canegallo, L., & Carrassi, A. (2008). Hypericum perforatum extract in burning mouth syndrome: a randomized

- placebo-controlled study. *J Oral Pathol Med*, 37(7), 395-401. doi:10.1111/j.1600-0714.2008.00663.x
- Sardella, A., Lodi, G., Demarosi, F., Uglietti, D., & Carrassi, A. (2006). Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case-control study. *J Oral Pathol Med*, 35(8), 466-471. doi:10.1111/j.1600-0714.2006.00438.x
- Sardella, A., Uglietti, D., Demarosi, F., Lodi, G., Bez, C., & Carrassi, A. (1999). Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 88(6), 683-686. doi:10.1016/s1079-2104(99)70010-7
- Schiavone, V., Adamo, D., Ventrella, G., Morlino, M., De Notaris, E. B., Ravel, M. G., . . . Mignogna, M. D. (2012). Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: first chicken or egg? *Headache*, 52(6), 1019-1025. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02171.x
- Seada, Y. I., Nofel, R., & Sayed, H. M. (2013). Comparison between Trans-Cranial Electromagnetic Stimulation and Low-Level Laser on Modulation of Trigeminal Neuralgia. *J Phys Ther Sci*, 25(8), 911-914. doi:10.1589/jpts.25.911
- Sikora, M., Vcev, A., Siber, S., Vucicevic Boras, V., Rotim, Z., & Matijevic, M. (2018). The Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome - A Pilot Study. *Acta Clin Croat*, 57(2), 312-315. doi:10.20471/acc.2018.57.02.12
- Silva, L. A., Siqueira, J. T., Teixeira, M. J., & Siqueira, S. R. (2014). The role of xerostomia in burning mouth syndrome: a case-control study. *Arq Neuropsiquiatr*, 72(2), 91-98. doi:10.1590/0004-282X20130218
- Souza, F. T., Santos, T. P., Bernardes, V. F., Teixeira, A. L., Kummer, A. M., Silva, T. A., & Abreu, M. H. (2011). The impact of burning mouth syndrome on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*, 9, 57. doi:10.1186/1477-7525-9-57
- Spanemberg, J. C., Cherubini, K., de Figueiredo, M. A., Gomes, A. P., Campos, M. M., & Salum, F. G. (2012). Effect of an herbal compound for treatment of burning mouth syndrome: randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 113(3), 373-377. doi:10.1016/j.oooo.2011.09.005
- Spanemberg, J. C., Lopez Lopez, J., de Figueiredo, M. A., Cherubini, K., & Salum, F. G. (2015). Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth

- syndrome: a randomized, controlled trial. *J Biomed Opt*, 20(9), 098001. doi:10.1117/1.JBO.20.9.098001
- Spanemberg, J. C., Segura-Egea, J. J., Rodriguez-de Rivera-Campillo, E., Jane-Salas, E., Salum, F. G., & Lopez-Lopez, J. (2019). Low-level laser therapy in patients with Burning Mouth Syndrome: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent*, 11(2), e162-e169. doi:10.4317/jced.55517
- Suga, T., Takenoshita, M., & Toyofuku, A. (2020). Medical comorbidities of patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*, 26(1), 238-239. doi:10.1111/odi.13186
- Tait, R. C., Ferguson, M., & Herndon, C. M. (2017). Chronic Orofacial Pain: Burning Mouth Syndrome and Other Neuropathic Disorders. *J Pain Manag Med*, 3(1). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28638895>
- Tammiala-Salonen, T., & Forssell, H. (1999). Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain*, 13(2), 83-88. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10425979>
- Valenzuela, S., & Lopez-Jornet, P. (2017). Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. *J Oral Rehabil*, 44(2), 125-132. doi:10.1111/joor.12463
- Weiss, A. L., Ehrhardt, K. P., & Tolba, R. (2017). Atypical Facial Pain: a Comprehensive, Evidence-Based Review. *Curr Pain Headache Rep*, 21(2), 8. doi:10.1007/s11916-017-0609-9
- Yamazaki, Y., Hata, H., Kitamori, S., Onodera, M., & Kitagawa, Y. (2009). An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 107(1), e6-11. doi:10.1016/j.tripleo.2008.08.024
- Yang, C., Liu, L., Shi, H., & Zhang, Y. (2018). Psychological problems and quality of life of patients with oral mucosal diseases: a preliminary study in Chinese population. *BMC Oral Health*, 18(1), 226. doi:10.1186/s12903-018-0696-y
- Yang, H. W., & Huang, Y. F. (2011). Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg*, 29(2), 123-125. doi:10.1089/pho.2010.2787
- Yilmaz, Z., Egbuniwe, O., & Renton, T. (2016). 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*, 30(2), 87-98. doi:10.11607/ofph.1531

- Yoo, H. S., Jin, S. H., Lee, Y. J., Song, C. M., Ji, Y. B., & Tae, K. (2018). The role of psychological factors in the development of burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 47(3), 374-378. doi:10.1016/j.ijom.2017.09.012
- Yunus, M. B. (2015). Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev*, 11(2), 70-85. doi:10.2174/157339711102150702112236
- Zakrzewska, J. M. (2013). Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain*, 14, 37. doi:10.1186/1129-2377-14-37