

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Valoración de los factores psicológicos, bioquímicos y de sensibilización central en el Síndrome de Boca Ardiente**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Marta Monteserín Matesanz**

DIRECTORES

**Germán C. Esparza Gómez**  
**Rocío Cerero Lapiedra**  
**Adelaida A. Domínguez Gordillo**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas**



**TESIS DOCTORAL**

**Valoración de los factores psicológicos, bioquímicos y de sensibilización central en el Síndrome de Boca Ardiente**

Memoria para optar al grado de doctor

Presentada por:

**MARTA MONTESERÍN MATESANZ**

**Directores:**

Dr. Germán C. Esparza Gómez

Dra. Rocío Cerero Lapiedra

Dra. Adelaida A. Domínguez Gordillo

**Madrid, 2020**



## **Agradecimientos**

Todo este trabajo no habría sido posible sin la ayuda de todas aquellas personas que, con sus ánimos y consejos, me han ido apoyando en el largo camino que supone una tesis doctoral.

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de la tesis.

Al Dr. Germán C. Esparza Gómez, porque gracias a él estoy aquí hoy. Por descubrirme el mundo de la Medicina Oral. Por su cariño, apoyo y confianza incondicional durante todos estos años.

A la Dra. Rocío Cerero Lapiedra, que por suerte desde hace años también me brinda su apoyo y cariño. Por toda la ayuda y consejo recibida, no solo en durante el desarrollo de esta tesis, y por animarme siempre a continuar.

A la Dra. Adelaida A. Domínguez Gordillo, por su permanente guía y ayuda en la realización de este trabajo. Por empujarme siempre a querer ser un poquito mejor. Porque sin ella, este trabajo no sería lo que es.

Mención especial merece la Dra. Laura Jiménez Ortega porque, sin serlo, ha actuado como si fuera una directora más. Por su disposición y colaboración, y por responder todas mis interminables preguntas y dudas.

Al personal de laboratorio de la Facultad de Odontología, en especial a Ana O'Connor de la Oliva y Marta García Chacón. Gracias por el almacenamiento de todos mis tubitos, que prácticamente ocupaban todo vuestro congelador. Gracias también por toda la ayuda en el procesamiento e interpretación de las muestras, resolviendo cada duda que me surgía.

A mis padres y mi hermana, que siempre han estado a mi lado apoyándome, en los buenos momentos, pero sobre todo en los malos y que, con su amor infinito, aunque haya tropezado nunca han dejado que me caiga. Que me han enseñado que con trabajo, esfuerzo e ilusión todos los sueños se cumplen. Mamá, ¡por fin he terminado la tesis!

A mi abuela Ino, que a sus 99 años sigo aprendiendo de ella cada día y que es quién más orgullosa se siente de todos nuestros logros. El resto de mis abuelos son las 3 estrellas más brillantes del cielo que guían mi camino.

A Jorge, mi cuñado, profesor particular de estadística y de gestores bibliográficos.

A mis amigos, a todos y cada uno de ellos. Gracias a los que, a pesar del paso de los años, siguen ahí, dispuestos a sacarme una sonrisa o darme un abrazo. Gracias a los que se han ido incorporando a lo largo del camino pero sé que se quedarán para siempre.

Gracias en especial a Bego. Por tu comprensión, tu ayuda infinita y por darme los más sabios consejos. Por todas las mañanas de "Bego Academy" donde incluso me enseñaste a disfrutar de hacer tablas.

A Augusto. Mi marido, mi amigo, mi confidente. Mi amor. Y, por si esto fuera poco, mi compañero de doctorado. Gracias por tus ánimos en los días tristes, por tus consejos cuando estaba perdida y por tus sonrisas con cada pequeño paso dado. Gracias por estar SIEMPRE. Que

esta etapa a la que los dos ponemos punto final solo sea el comienzo de nuevas aventuras, pero siempre de tu mano.

Por último, a todos los participantes de este trabajo. Sin ellos, nada de esto sería posible. Porque pronto llegue el día que por fin logremos comprender y tratar el SBA.

Gracias a todos.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	9
RESUMEN .....	12
ABSTRACT .....	14
I. INTRODUCCIÓN .....	16
1. SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE .....	17
1.1. CONCEPTO Y TERMINOLOGÍA .....	17
1.2. CLÍNICA.....	20
1.3. EPIDEMIOLOGÍA .....	24
1.4. ETIOPATOGENIA.....	25
1.5. DIAGNÓSTICO.....	38
1.6. TRATAMIENTO.....	41
1.7. PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN .....	46
2. LA SALIVA EN EL SBA .....	47
3. JUSTIFICACIÓN.....	49
4. OBJETIVOS .....	50
5. HIPÓTESIS .....	51
II. MATERIAL Y MÉTODO .....	52
1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	53
2. POBLACIÓN DE REFERENCIA Y DE ESTUDIO .....	54
3. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN .....	56
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	62
III. RESULTADOS .....	76
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	77
2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	78
3. VARIABLES RELACIONADAS CON HÁBITOS PERSONALES .....	80
4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD GENERAL .....	84
5. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD ORAL .....	87
6. VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SBA .....	91
7. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALIVA Y SUS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	96
8. VARIABLES RELACIONADAS CON FACTORES PSICOLÓGICOS.....	100
9. VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN CENTRAL .....	105
IV. DISCUSIÓN.....	116
1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	117

2.	VARIABLES RELACIONADAS CON HÁBITOS PERSONALES .....	118
3.	VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD GENERAL .....	119
4.	VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD ORAL .....	124
5.	VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SBA .....	126
6.	VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALIVA Y SUS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS .....	129
7.	VARIABLES RELACIONADAS CON FACTORES PSICOLÓGICOS .....	132
8.	VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN CENTRAL .....	138
9.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	143
V.	CONCLUSIONES .....	144
VI.	ANEXOS .....	146
	Anexo I. Certificado de la resolución del Comité Ético. ....	147
	Anexo II. Hoja de información para los posibles participantes. ....	148
	Anexo III. Consentimiento informado. ....	150
	Anexo IV. Cuaderno de recogida de datos. ....	151
	Anexo V. Cuestionario SCL-90-R. ....	160
	Anexo VI. Cuestionario CRI-A. ....	166
	Anexo VII. Índice de dolor generalizado (WPI).....	170
	Anexo VIII. Índice de gravedad de síntomas (SS-Score). ....	171
	Anexo IX. Cuestionario de síndromes de sensibilidad central. ....	173
	ÍNDICE DE TABLAS .....	174
	ÍNDICE DE FIGURAS .....	175
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	176

# ABREVIATURAS

- $\Delta\bar{X}$ : Diferencia de medias
- $\bar{X}$ : Media
- $\chi^2$ : Chi Cuadrado de Pearson
- $\eta_p^2$ : Eta<sup>2</sup> parcial (tamaño del efecto)
- $\pi$ : Potencia observada
- $\rho$ : Coeficiente de correlación de Spearman
- ACTH: Hormona adrenocorticotropica
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
- AL: Análisis Lógico
- ALA: Ácido alfa lipoico
- ANOVA: Análisis de la varianza
- ANS: Ansiedad
- AR: Aceptación o Resignación
- ARA-II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
- ATM: Articulación temporomandibular
- AUC: Área bajo la curva
- BG: Búsqueda de Guía y Soporte
- BR: Búsqueda de Recompensas alternativas
- CI: Cistitis Intersticial
- CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
- Ca: Calcio
- Cl: Cloro
- Cols.: Colaboradores
- CRI-A: *Coping Responce Inventory - Adult Form*
- CSI: *Central Sensitization Inventory*
- DE: Descarga Emocional
- DEP: Depresión
- DM: Diabetes mellitus
- E: Especificidad
- EC: Evitación Cognitiva
- EP: Estudios primarios
- EPB: Examen periodontal básico
- EPT: Síndrome de estrés postraumático
- ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- ES: Estudios secundarios
- EVA: Escala Visual Analógica
- FDOPA: Fluorodopa
- FM: Fibromialgia
- FP: Formación profesional
- FOB: Ansiedad Fóbica
- FSE: Flujo salival estimulado
- FSR: Flujo salival en reposo

- GSI: *Global Severity Index*
- HOS: Hostilidad
- HPA: Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
- HTA: Hipertensión arterial
- IASP: *International Association for the Study of Pain*
- IC: Intervalo de confianza
- ICHD: *International Classification of Headache Disorders*
- ICOP: *International Classification of Orofacial Pain*
- IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IgA: Inmunoglobulina A
- IHS: *International Headache Society*
- IL: Interleuquina
- INT: Sensibilidad Interpersonal
- ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- K: Potasio
- LLLT: Terapia con láser de baja potencia
- LPO: Liquen plano oral
- MANOVA: Análisis multivariante de la varianza
- Mg: Magnesio
- Na: Sodio
- NGF: Factor de crecimiento nervioso
- OBS: Obsesividad-Compulsión
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- P: Fósforo
- PAR: Ideación Paranoide
- PC: Punto de corte
- PD: Puntuación directa
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- PROP: Propiltiouracilo
- PSDI: *Positive Symptom Distress Index*
- PSI: Psicoticismo
- PST: *Positive Symptom Total*
- PTC: Feniltiocarbamida
- QST: Pruebas cuantitativas sensoriales
- $r_{xy}$ : Coeficiente de correlación de Pearson
- ROC: Característica Operativa del Receptor
- RP: Reflejo del parpadeo
- RP: Revalorización Positiva
- S: Sensibilidad
- SBA: Síndrome de Boca Ardiente
- SC: Sensibilización central
- SCI: Síndrome de Colon Irritable
- SCL-90-R: *Symptom Checklist-90-Revised*
- SEM: Error típico de la media
- SEPA: Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración

- SFC: Síndrome de Fatiga Crónica
- SNC: Sistema nervioso central
- SNP: Sistema nervioso periférico
- SOM: Somatización
- SP: Resolución de Problemas
- SSC: Síndromes de sensibilidad central
- SS-Score: *Symptom Severity Score* (Escala de Gravedad de los Síntomas)
- TCC: Terapia cognitivo-conductual
- TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$
- TTM: Trastornos temporomandibulares
- tQST: Pruebas térmicas cuantitativas sensoriales
- UBE: Unidad de Bebida Estándar
- UCM: Universidad Complutense de Madrid
- WPI: *Widespread Pain Index* (Índice de Dolor Generalizado)

# RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El Síndrome de Boca Ardiente (SBA) se define como una "sensación de ardor intraoral que recurre diariamente durante más de dos horas al día por un periodo de tres o más meses, en ausencia de lesiones clínicas objetivables". Es una patología cuya prevalencia aumenta con la edad y afecta sobre todo a mujeres post-menopáusicas. Actualmente, seguimos sin conocer la etiología exacta del SBA. Este hecho complica su manejo y hace que, a día de hoy, no exista ningún tratamiento definitivo. Numerosos estudios han demostrado que, además de las alteraciones neuropáticas, los factores psicológicos están implicados en la etiología de esta patología. La ansiedad y la depresión son las enfermedades psicopatológicas más frecuentes en estos pacientes. Asimismo, parece que se asocian con cambios a nivel endocrino y metabólico, que pueden dar lugar a una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) pudiéndose manifestar, a su vez, en la composición salival de estos pacientes, incluyendo variaciones en los niveles de cortisol y magnesio.

Estas alteraciones psicopatológicas se producen con frecuencia en diversas entidades con sensibilización central (SC), que también pueden presentar disfunción del eje HPA. Se trata de patologías con las que el SBA presenta numerosas características en común: no está producidas por una lesión identificable, su etiología es desconocida, a menudo coexisten en el mismo individuo y están relacionadas con alteraciones psicológicas. Todo esto podría hacer pensar que la SC también sea un proceso implicado en la fisiopatología del SBA.

**OBJETIVOS:** Estudiar las posibles relaciones entre las características clínicas, los factores psicológicos, los parámetros bioquímicos relacionados y el grado de SC en una muestra de pacientes con SBA respecto a un grupo de controles pareados.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se diseñó un estudio de casos-contrroles pareado para sexo, edad y nivel socioeconómico. Como casos se seleccionaron pacientes diagnosticados de SBA en la Facultad de Odontología de la UCM siguiendo los criterios diagnósticos de la 3ª edición  $\beta$  de la International Classification of Headache Disorders (ICDH-III $\beta$ ). Se recogieron datos relativos a demografía, hábitos personales, antecedentes médicos generales y tratamiento farmacológico habitual. Para la evaluación de los síntomas psicopatológicos y el análisis de las estrategias de afrontamiento del estrés se cumplimentaron los cuestionarios SCL-90-R y CRI-A. Para la valoración del grado de SC, las escalas WPI y SS-Score, y un cuestionario de síndromes de SC. Se llevó a cabo una completa exploración de la cavidad oral y se recogieron muestras salivales para la determinación del flujo

salival y de los niveles de cortisol y magnesio. Los resultados se expresaron en medias y error típico de la media en el caso de variables cuantitativas y en prevalencia e intervalos de confianza del 95% en el caso de las variables categóricas. Para las comparaciones estadísticas se utilizaron los test de T-Student, Chi Cuadrado, ANOVA y MANOVA.

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 82 sujetos, 40 casos y 42 controles. No se obtuvieron diferencias significativas respecto a los hábitos personales y las variables relacionadas con la salud oral entre ambos grupos. Las alteraciones gastrointestinales y el reflujo gastroesofágico fueron patologías más frecuentes entre los casos que entre los controles ( $p = 0,004$  y  $p = 0,033$  respectivamente). Los pacientes SBA recibían tratamiento con fármacos antidepresivos ( $p = 0,001$ ) y ansiolíticos ( $p = 0,068$ ) con mayor frecuencia que los controles.

Entre los pacientes SBA, el síntoma descrito con más frecuencia fue el ardor y la localización más afectada la lengua. La intensidad media de los síntomas medida con EVA fue de 7,98 (SEM: 0,29) y la duración media fue de 59,82 meses (SEM: 8,77). El tratamiento odontológico y la depresión/ansiedad fueron las situaciones referidas con más frecuencia como desencadenantes de su patología.

Los resultados obtenidos con respecto a los niveles salivales de cortisol sugieren que los pacientes SBA presentan una desregulación del eje HPA. En lo referente a los niveles salivales de magnesio, no se encontraron diferencias significativas entre casos y controles. En el SCL-90-R, los pacientes SBA presentaron niveles significativamente superiores para las escalas de Ansiedad, Depresión, Somatización, Obsesividad-Compulsión, Sensibilidad Interpersonal, Hostilidad y Psicoticismo. En el CRI-A, se obtuvieron diferencias significativas para las escalas de Descarga Emocional y Búsqueda de Guía y Soporte. Las puntuaciones obtenidas en el WPI y en el SS-Score fueron significativamente mayores en los pacientes con SBA que en el grupo control.

**CONCLUSIONES:** Las altas puntuaciones obtenidas en el WPI y el SS-Score, en conjunto con los resultados obtenidos en los cuestionarios SCL-90-R y CRI-A y la posible desregulación del eje HPA, sugieren que la SC es un proceso implicado en el SBA.

# ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Burning Mouth Syndrome (BMS) is defined as "*an intraoral burning or dysaesthetic sensation, recurring daily for more than two hours/day over more than three months, without clinically evident causative lesions*". Its prevalence increases with age and mainly affects postmenopausal women. Currently, we still do not know the exact etiology of BMS. This fact complicates its management and means that nowadays there is no definitive treatment. Numerous studies have shown that, in addition to neuropathic disorders, psychological factors are involved in the etiology of this pathology. Anxiety and depression are the most frequent psychopathological diseases in these patients. Likewise, it seems that these factors are associated with endocrine and metabolic changes, which can lead to an alteration of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA). These changes can manifest in the salivary composition of these patients, including variations in the cortisol and magnesium levels.

These psychopathological disorders frequently occur in several entities with central sensitization (CS), which may also present HPA axis dysfunction. BMS presents numerous characteristics in common with these pathologies: they have no evident cause, their etiology is unknown, they often coexist in the same individual and they are related to psychological disorders. All this may suggest that CS is also a process involved in the pathophysiology of BMS.

**OBJECTIVES:** To study the possible relationship between clinical characteristics, psychological factors, related biochemical parameters and the degree of CS in a sample of patients with BMS compared to a group of paired controls.

**MATERIAL AND METHOD:** We designed a case-control study paired for sex, age and socioeconomic status. As cases we selected BMS patients diagnosed in the Faculty of Dentistry of the Complutense University of Madrid following the diagnostic criteria of the 3rd edition  $\beta$  of the International Classification of Headache Disorders (ICDH-III $\beta$ ). Specific data on demographics, personal habits, general medical history and routine pharmacological treatment were collected. For the evaluation of psychopathological symptoms and the analysis of stress coping strategies, the SCL-90-R and CRI-A questionnaires were completed. To assess the CS grade we used the WPI and SS-Score scales, and a questionnaire of CS syndromes. A complete exploration of the oral cavity was carried out and salivary samples were collected for the determination of salivary flow and cortisol and magnesium levels. The results were expressed in means and standard error of the means in the case of quantitative variables and in prevalence and 95% confidence intervals in

the case of categorical variables. For statistical comparisons we used the T-Student, Chi Square, ANOVA and MANOVA tests.

**RESULTS:** A total of 82 subjects were included, 40 cases and 42 controls. No significant differences were obtained regarding personal habits and variables related to oral health between both groups. Gastrointestinal disorders and gastroesophageal reflux were more frequent pathologies among cases than among controls ( $p = 0.004$  and  $p = 0.033$  respectively). BMS patients received treatment with antidepressants ( $p = 0.001$ ) and anxiolytics ( $p = 0.068$ ) more frequently than controls.

Among BMS patients, the most frequently described symptom was burning and the most affected location was the tongue. The mean intensity of symptoms measured with VAS was 7.98 (SEM: 0.29) and the mean duration was 59.82 months (SEM: 8.77). Dental treatment and depression / anxiety were the most frequently situations referred as triggers.

The results obtained regarded to salivary cortisol levels suggest that BMS patients have HPA axis dysregulation. Regarding salivary magnesium levels, no significant differences were found between cases and controls. In SCL-90-R, the scales for Anxiety, Depression, Somatization, Obsessiveness-Compulsion, Interpersonal Sensitivity, Hostility and Psychoticism were significantly higher in BMS patients. In CRI-A, significant differences were obtained for the Emotional Discharge and Seeking Guidance and Support scales. The scores obtained in the WPI and in the SS-Score were significantly higher in the BMS patients than in the control group.

**CONCLUSIONS:** The high scores obtained in the WPI and the SS-Score, together with the results obtained in the SCL-90-R and CRI-A questionnaires and the possible dysregulation of the HPA axis suggest that CS is a process involved in the pathophysiology of BMS.

# I. INTRODUCCIÓN

## **1. SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE**

### **1.1. CONCEPTO Y TERMINOLOGÍA**

El síndrome de boca ardiente (SBA) es un complejo trastorno clínico conocido desde hace tiempo, sobre el que todavía existen muchos interrogantes y amplia controversia (1,2).

A lo largo de los años, se ha englobado y confundido con diferentes enfermedades, recibiendo distintos nombres (3,4). En 1620 Viger lo denomina reumatismo lingual; Brechet en 1817 lo llama glosalgia; Valleix en 1841 y Halliday y Dechembre en 1868 hacen referencia a él como neuralgia lingual y, en 1885, Verneuil le da el nombre de ulceración imaginaria de la lengua y Kaposi el de glosodinia (3). A principios del siglo XX, Butlin y Oppenheim también utilizan el término glosodinia, ya que el principal dolor en la mayoría de pacientes se producía en la lengua (4). Posteriormente, se ha hecho referencia al SBA con términos como glosopirosis, estomatopirosis, estomatodinia, disestesia orofacial, parestesia orolingual, dolor orolingual o lengua urente (5,6).

Sin embargo, el ardor representa el síntoma principal dentro de la amplia variedad de síntomas referidos por los pacientes, por lo que la denominación "Síndrome de Boca Ardiente" es la terminología más utilizada actualmente (5).

No obstante, en los últimos años, se ha propuesto cambiar el término "Síndrome de Boca Ardiente" por "Trastorno de Boca Ardiente" (7-9). La palabra síndrome se define como "un grupo de signos y síntomas que ocurren juntos y caracterizan una anomalía o condición particular" (10). En el caso del SBA, aunque hay descritas una serie de características clínicas, éstas no siempre están presentes en todos los pacientes, por lo que los hallazgos no son consistentes con la palabra síndrome (7). Sin embargo, teniendo en cuenta que las organizaciones internacionales todavía no han consensuado este cambio en la terminología, en el presente trabajo utilizaremos la denominación SBA.

En 1994, la International Association for the Study of Pain (IASP) (11) en su clasificación de dolor oral crónico, reconoció por primera vez al SBA como una entidad bajo el término "glosodinia y dolor bucal". Fue definido como un "dolor o disconfort crónico de la mucosa oral que no tiene lesiones causantes identificables y no está causado por ninguna otra condición o enfermedad" (11). En esta clasificación también se establecieron una serie de patologías como diagnóstico diferencial del SBA, tales como la candidiasis oral, el liquen plano oral (LPO) y la lengua geográfica, además de otras causas sistémicas que pudieran generar sensación de ardor intraoral (11).

## INTRODUCCIÓN

En 2004, y en su 2ª edición, fue la primera vez que la International Headache Society (IHS) clasificó al SBA como una entidad propia dentro de la International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) (12). El SBA quedó definido como "una sensación de ardor y quemazón intraoral para la cual no se encuentran causas médicas o dentales" (12). Según los criterios de la 3ª edición de la ICHD (ICHD-III) (13) de la IHS, publicada en 2018, el SBA se define como una "sensación de ardor intraoral que recurre diariamente durante más de dos horas al día por un periodo de tres o más meses, en ausencia de lesiones clínicas objetivables" (7,13).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), responsable de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), estableció una definición similar en su clasificación de 2018 (CIE-11) (14). Califica al SBA como "un dolor bucofacial crónico caracterizado por ardor intraoral o disestesia que se repite durante más de dos horas diarias, por lo menos el 50% de los días durante más de tres meses, sin lesiones causales evidentes en la investigación y el examen clínico". Se acompaña de una angustia psicológica significativa (ansiedad, enojo, frustración o estado de ánimo deprimido) y generalmente interfiere con las funciones orofaciales como comer, bostezar, hablar, etc. (14).

Aunque las patologías que se acompañan de dolor crónico son consideradas por varias clasificaciones, la información que presentan es imprecisa e insuficiente. Se las clasifica atendiendo a las localizaciones anatómicas, pero no a los mecanismos subyacentes de dolor. Por esta razón, la IASP presentó en 2019 (15) una clasificación complementaria sobre dolor crónico, teniendo como base la anteriormente referenciada CIE-11. En ella establece la definición de "dolor primario crónico" como el dolor en una o más regiones anatómicas que persiste o recurre durante más de 3 meses, asociado con angustia emocional significativa (ansiedad, ira, frustración, depresión...) y/o discapacidad funcional significativa (con interferencia en las actividades de la vida diaria), y en el que los síntomas no se pueden explicar mejor por otro diagnóstico. El SBA queda incluido como una de estas entidades de dolor primario crónico, pero bajo el término "Dolor crónico de boca ardiente". Junto con el SBA, se incluyen otras patologías como el dolor crónico generalizado, la fibromialgia (FM), el síndrome de dolor regional complejo, los trastornos temporomandibulares (TTM), la migraña, el síndrome de colon irritable (SCI) o el síndrome de dolor vesical primario crónico (15). Todas ellas son, a su vez, patologías consideradas de sensibilidad central (16). Los síndromes de sensibilidad central (SSC) comprenden un grupo de trastornos médicos sin causa orgánica aparente que están ligados por el mecanismo común de sensibilización central (SC) (17,18). El SBA presenta múltiples características en común con los SSC motivo por el cual, en los últimos años, se ha propuesto su inclusión dentro de este grupo de patologías (16,19).

## INTRODUCCIÓN

Clásicamente, el SBA se ha clasificado en dos tipos (5). El *SBA primario, idiopático o esencial* es aquel en el que no se pueden identificar clínicamente alteraciones orgánicas, locales o sistémicas, que justifiquen la sintomatología, pero involucra vías neuropatológicas periféricas o centrales. El *SBA secundario* es aquel que se acompaña de alteraciones asociadas (factores locales o sistémicos) que pueden considerarse causantes de la sintomatología y que al tratarlas mejora el cuadro clínico (6,20–23). Entre los factores que pueden causar este tipo de ardor intraoral secundario se postulaban factores locales como candidiasis, LPO, hiposalivación y alergias de contacto. También puede ser consecuencia de factores sistémicos tales como anemia, deficiencias de vitamina B12 o ácido fólico, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus (DM) o el uso de ciertos medicamentos (24–27). Se ha demostrado que todas estas situaciones no tienen nada que ver en la fisiopatología del SBA primario y que los síntomas de un SBA secundario normalmente pueden ser correctamente manejados con un tratamiento etiológico (24,25,28). Por ello, realmente no se trataría de un auténtico SBA, sino de ardor bucal motivado por una serie de factores controlables.

En la clasificación de la IHS del año 2013 (ICHD-III $\beta$ ) (29), y basándose en los datos publicados en diversos estudios (5,30–33), se descarta la existencia del SBA secundario y se conceptúan todos los cuadros como de etiología neuropática. En los comentarios de esta clasificación se manifiesta que “las evidencias actuales no justifican la incorporación del SBA secundario ni siquiera en el apéndice de la Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3ª Edición, versión beta (ICHD-III $\beta$ )” (29), algo que luego resulta corroborado en la versión definitiva de la misma (ICHD-III) del año 2018 (13).

## 1.2. CLÍNICA

### 1.2.1. *Calidad e intensidad de los síntomas*

El término más común utilizado para describir la sintomatología del SBA es "ardor" o "quemazón" aunque los pacientes con SBA pueden utilizar muchos otros descriptores para definir lo que sienten. Son habituales términos como "escozor", "entumecimiento", "hormigueo", "sensación punzante", "sensación palpitante", "molestia", "escaldadura", "hinchazón", "sensación de cuerpo extraño", "sensación de arenilla o de hilo" o "dolor al cepillarse" (25,34).

La intensidad de los síntomas varía ampliamente de un paciente a otro. También puede variar a lo largo del día, pudiendo ser desde una ligera irritación hasta el peor dolor imaginable (25). En una escala visual analógica (EVA), el grado de dolor medio evaluado por los pacientes está entre 5 y 8 cm (35).

Algunos pacientes refieren que la sintomatología puede verse potenciada por ciertos alimentos, especialmente picantes o ácidos. Otros factores que pueden producir un empeoramiento son el estrés y el cansancio. Por el contrario, en algunos casos el ardor puede ser aliviado con una bebida fría, al comer o al masticar chicle, entre otros (25).

### 1.2.2. *Localización*

La localización más común para la sensación de ardor son los dos tercios anteriores de la lengua (71-78%), seguida del dorso y de los bordes laterales, la parte anterior del paladar duro, mucosa labial y encía (20,22,36). Otras localizaciones menos frecuentes son la mucosa yugal, el suelo de la boca, paladar blando y orofaringe (2,20,25,37-39).

Aproximadamente en la mitad de los pacientes la lengua es la única localización afectada (25). En otras ocasiones, la sensación de ardor ocurre en más de un sitio a la vez (20,22,36) e incluso en toda la boca (37).

La localización no parece afectar al curso de la enfermedad ni a la respuesta al tratamiento (22). En general, los síntomas aparecen de forma bilateral y simétrica, aunque es posible que se presenten de forma unilateral, y no siguen la distribución anatómica de los nervios sensoriales periféricos (20,25).

### 1.2.3. Patocronia

La situación más frecuente es que los pacientes no presenten sintomatología o sea mínima al despertar y durante las comidas pero, a medida que avanza el día, el dolor tiende a empeorar estableciéndose una sensación de ardor de intensidad moderada a severa. En otras ocasiones, los pacientes sienten un dolor diurno constante. La mayoría describen un dolor intermitente pero presente la mayor parte del día y que rara vez interfiere con el sueño (25,26,38). Forssell y cols. en su estudio de 2012 (40) determinaron que la duración media total del dolor en 24h fue de  $8,8 \pm 4,1$ h. La definición actual de SBA determina que el dolor debe ocurrir durante más de dos horas al día por un periodo de tres o más meses (13).

Lamey y Lewis establecieron en 1989 (41) una clasificación del SBA en función del patrón cronológico de los síntomas:

- Tipo I: Los pacientes se levantan libres de síntomas y van empeorando a lo largo del día presentando mayor intensidad en la tarde-noche. Se asocia con trastornos sistémicos, como deficiencias nutricionales y trastornos endocrinos, pero no está vinculado con desórdenes mentales. Representa el 35% de los pacientes SBA.
- Tipo II: Los síntomas son continuos durante todo el día y los pacientes presentan dificultades para conciliar el sueño. Los pacientes refieren con frecuencia cambios en su estado de ánimo, alteraciones en los hábitos alimenticios y disminución del deseo de socializar, debido a un patrón de sueño alterado. Se asocia con trastornos mentales, especialmente ansiedad crónica. Representa el 55% de los pacientes SBA.
- Tipo III: Los síntomas son intermitentes, con periodos libres de los mismos. Afectación de localizaciones inusuales. Los pacientes refieren con frecuencia ansiedad y reacciones alérgicas, particularmente a los aditivos alimentarios. Asociado con trastornos mentales no especificados. Supone un 10% de los pacientes SBA.

Sin embargo, en la actualidad, la relación entre cada uno de los tipos de la clasificación con determinados trastornos sistémicos no sería aceptable, ya que, como se ha explicado con anterioridad, dichos trastornos pueden ocasionar ardor bucal, pero no se trataría de un auténtico SBA.

En más de la mitad de los pacientes, los síntomas del SBA aparecen de forma espontánea, sin que se llegue a identificar ningún factor desencadenante (25,26,38). Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes relacionan el inicio de la sintomatología con

## INTRODUCCIÓN

algún hecho concreto previo, como un tratamiento dental, una enfermedad reciente (infección de vías aéreas altas) o la administración de un nuevo fármaco (20,22,25,36). Otros pacientes relacionan la aparición de los síntomas directamente con el estrés (22).

Independientemente del origen de la molestia, una vez que la sensación de ardor comienza, en la mayoría de los casos se mantiene durante un largo periodo de tiempo (20,42). La duración promedio es de 3,4 años, pudiendo durar hasta más de 12 (20). No obstante, puede haber periodos de remisión, más o menos largos en el tiempo (25).

Únicamente el 3% de los casos se resuelve en un periodo de observación de 5 años e, incluso con tratamiento, solo alrededor del 30% de las personas afectadas refieren cierta mejoría (38). Rodríguez de Rivera y cols. (2) determinan que la resolución del cuadro, ya sea de forma espontánea o debido a tratamiento, ocurre en menos de un 5% de los casos en un periodo de seguimiento de 5 años.

Existe un amplio consenso sobre que el SBA tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. La presencia de comorbilidades, la afectación emocional y la mayor sensibilidad al dolor hacen que su calidad de vida se vea claramente disminuida (23,43–47)

### **1.2.4. Síntomas acompañantes**

Además de la sensación de ardor intraoral, es muy frecuente que los pacientes con SBA refieran síntomas acompañantes, principalmente sensación de boca seca y alteración del gusto (20,39). Estos tres síntomas determinan la triada característica del SBA, motivo por el cual ha recibido la denominación de síndrome, aunque no siempre están presentes en todos los pacientes (22,48). Por ello, actualmente, se ha planteado el cambio de denominación a "Trastorno de Boca Ardiente".

La *sensación de boca seca o xerostomía* presenta una prevalencia entre el 39 y el 70% en el SBA (5,49). En estos pacientes, la sensación de sequedad de la mucosa oral es algo subjetivo, no tanto un síntoma objetivo de disfunción de las glándulas salivales (5). Se pensaba que esta sensación de sequedad podía estar causada por la discapacidad sensorial, por influencia de la medicación tomada o por alteraciones mentales como la depresión, y no por una verdadera disminución del flujo salival (5,25). Aunque la mayoría de estudios no encuentran diferencias al respecto (50–52), recientemente se ha descrito que el flujo salival en reposo de los pacientes SBA está disminuido en comparación con los controles, sin que se encuentren diferencias en el flujo salival estimulado (45,53,54). También se han encontrado

## INTRODUCCIÓN

diferencias en la composición de la saliva entre pacientes SBA y controles (25,42,55,56), con alteración de los niveles de ciertos oligoelementos (Na, K, Cl, Ca, Mg, P) y de biomarcadores como las citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) (50,52,57-62).

La *alteración del gusto o disgeusia* puede aparecer hasta en el 70% de los pacientes con SBA (5). Estas alteraciones del gusto varían ampliamente entre los pacientes. El 67-88% refiere la presencia de gustos persistentes o fantasmas como sensación de gusto amargo, metálico o ambos, y el 59-67% siente cambios en la intensidad de la percepción del sabor (20,38,49). La percepción del sabor agrio o amargo suele ser más fuerte, la percepción del dulce más débil y la del salado puede ser o más fuerte o más débil que antes (5,49). Dichas alteraciones del sabor asociadas al SBA pueden estar producidas por la desinhibición de la señalización del dolor y a menudo se reducen mediante la estimulación con alimentos (20).

Otros síntomas asociados pueden ser: sed, dolor de cabeza, dolor en la articulación temporomandibular (ATM), dolor o sensibilidad en la musculatura masticatoria, del cuello, hombro y suprahiodea (5,34). Algunos pacientes además presentan hábitos parafuncionales como mordisqueo labial y yugal, bruxismo o respiración bucal. También pueden presentarse otras parafunciones como "tics" de empuje continuo de la lengua así como chupar o apretar los labios (5,22).

Muchos sujetos con SBA son portadores de prótesis dentales, aunque con frecuencia no las utilizan mucho, refiriendo a menudo un espacio reducido para la lengua. Se ha sugerido que los errores en los diseños de las prótesis (incorrecta inclinación del plano oclusal o aumentos de la dimensión vertical) pueden estar relacionados con los hábitos parafuncionales que presentan estos pacientes (5,22).

El SBA también puede acompañarse de alteraciones del sueño, lo que conduce a una reducción en la calidad de vida (23). Varios estudios demuestran que los pacientes con SBA tienen peor calidad del sueño que los sujetos controles (23,63,64). Esto puede provocar fatiga, depresión, pérdida de concentración, aumento de la ansiedad, irritabilidad, reducción de la actividad y disminución del estado de alerta durante el día. La falta de sueño también afecta el umbral del dolor y puede conducir a una mayor sensibilidad al mismo. De hecho, la intensidad de la sintomatología de los pacientes con SBA con problemas de sueño es significativamente mayor que la de aquellos que duermen bien (65). A su vez, se cree que los trastornos del sueño pueden aumentar el riesgo de desarrollar SBA (64).

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil establecer la verdadera prevalencia del SBA debido a la falta de criterios diagnósticos rigurosos, lo que hace que los datos varíen mucho de unos estudios a otros (20,25,28,55,66).

Según datos recientes, el SBA afecta a entre el 0,6 y el 15% en la población general (21,28,67). En Estados Unidos, se estima que un 0,7% de la población padece esta enfermedad, mientras que en Europa su prevalencia es aún más alta, alcanzando al 7% de la población (68,69). Entre el 1 y el 3% de la población adulta de los países desarrollados está afectada (68,69) y las cifras ascienden hasta cifras de entre el 12 y el 18% en el caso de las mujeres post-menopáusicas (25,70).

La edad media del SBA se sitúa entre los 55-60 años (20,71). Es raro en menores de 30 años y no se han descrito casos en niños o adolescentes (6,20,21,72). La prevalencia del SBA aumenta con la edad tanto en hombres como en mujeres, siendo las mujeres de entre la 5ª y 7ª décadas de edad las más afectadas (6,20,25,37,38,73). Un estudio reciente en población general determinó que la edad de diagnóstico de SBA es de 59,4 años (rango de edad: 25-90), con la prevalencia más alta en el caso de las mujeres de entre 70-79 años (74).

Con respecto al sexo, todos los estudios concuerdan en que el SBA afecta más a mujeres que a hombres en una proporción que varía entre el 3:1 y el 16:1, aunque la mayoría de los autores lo estiman en una proporción de 7:1 (20,25,37,38,55). Esta diferencia entre sexos podría ser en parte explicada por factores biológicos, psicológicos, sociológicos y culturales, como por ejemplo el hecho de que las mujeres acuden más al médico que los hombres, si bien es cierto que estos factores no están bien definidos (20,21,25,38).

Los estudios epidemiológicos determinan que la mayor incidencia de esta patología se da en mujeres peri o post-menopáusicas que a menudo sufren ansiedad o depresión (20,21,28,42). No existen datos en la literatura en relación a factores ocupacionales, educacionales o sociales (20).

### 1.4. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del SBA es un tema que ha sido y es motivo de gran controversia. A día de hoy, sigue sin ser bien conocida y genera muchas dudas (5,75).

Aunque aún no están aclaradas las causas que inician la sintomatología del SBA, se postula que tanto el comienzo como la perpetuación del cuadro tendrían un origen neuropático (32). El dolor de cualidad "ardiente" es característico de muchas condiciones de dolor crónico asociado a daño nervioso y anomalías somatosensoriales, tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico (SNP) (76). Se ha sugerido que la ineficacia de los tratamientos para el SBA y la persistencia de la sintomatología sean consecuencia de una alteración neuropática irreversible como base de esta enfermedad (32).

La ICHD-III (13) define actualmente al SBA como un dolor neuropático de origen central y/o periférico. Se debe tener en cuenta que la condición para el diagnóstico es que estos síntomas aparezcan en ausencia de lesiones mucosas objetivables (13). La 1ª edición de la International Classification of Orofacial Pain (ICOP) (24), publicada en 2020, clasifica al SBA en función de la presencia o ausencia de cambios somatosensoriales. El sistema somatosensorial es la parte del sistema nervioso que se encarga de transmitir la información sensitiva del tacto, dolor, presión, vibración y temperatura desde los receptores periféricos al SNC.

Además, y como se ha comentado anteriormente, el SBA se ha incluido dentro de las patologías de "dolor primario crónico", por las numerosas características en común que presenta con otras patologías de este tipo, y que a su vez son consideradas patologías de sensibilidad central. Por este motivo, se ha planteado que la sensibilización central (SC), fenómeno en el que hay una desregulación del SNC que da como resultado hipersensibilidad ante estímulos nocivos y no nocivos (18), es otro factor que también puede estar involucrado en la fisiopatología del SBA, y se ha propuesto incluir al síndrome dentro del grupo de patologías de sensibilidad central (16,19).

Se han efectuado múltiples descripciones de los mecanismos espinales involucrados en la SC (77), generalmente relacionados con estímulos nociceptivos persistentes. En los últimos años, se han publicado numerosas evidencias que han puesto de manifiesto la existencia de SC iniciada de forma parcial o completa a nivel central, especialmente en los individuos que presentan los denominados *Chronic Overlapping Pain Conditions* (COPCs), que incluirían a la mayoría de los procesos agrupados por Yunus como SCC, como la FM y los TTM (78). En todo caso, existe una participación de ambos mecanismos en los procesos de dolor crónico que cursan con SC (79).

## INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta todo esto, actualmente se acepta que en la etiopatogenia del SBA existe un componente neuropático, que puede ser tanto central como periférico, además de un componente psicógeno, factor común en las patologías de dolor crónico (37). Y todo ello, además, se encuentra asociado con fenómenos de SC (19).

### **1.4.1. Mecanismos neuropáticos en la etiopatogenia del SBA**

En los últimos años, diversos estudios han proporcionado pruebas convincentes de la implicación neuropática en la fisiopatología del SBA (49,80–82). La utilización de distintos métodos diagnósticos neurofisiológicos o psicofísicos objetivos, tales como el reflejo del parpadeo (RP) y las pruebas térmicas cuantitativas sensoriales (tQST), así como técnicas neuropatológicas, neurobiológicas y de imagen funcional del cerebro, han aportado grandes avances para la comprensión de la misma.

Se han encontrado alteraciones a lo largo de todo el eje nervioso desde el sistema trigémino periférico hasta el SNC, así como en los sistemas de control inhibitorios descendentes (49).

#### *1.4.1.1. Mecanismos neuropáticos periféricos en el SBA*

Existen múltiples evidencias que vinculan al SBA con una neuropatía a nivel periférico.

La inervación sensitiva de la lengua viene dada por los nervios cuerda del tímpano, glossofaríngeo y lingual. El nervio cuerda del tímpano es una rama del nervio facial (VII par craneal) que recoge la sensibilidad gustativa de los 2/3 anteriores de la lengua. El glossofaríngeo (IX par craneal) se encarga de recoger la sensibilidad nociceptiva y gustativa del tercio posterior. El nervio lingual, rama terminal del nervio trigémino (V par craneal), recoge la sensibilidad nociceptiva de los 2/3 anteriores.

La disfunción del nervio cuerda del tímpano puede estar involucrada en la patogénesis del SBA. Algunos estudios (83–85) describen al SBA como un “dolor fantasma”, ocasionado por una alteración de este nervio. Eliav y cols. (83) evaluaron la función del nervio cuerda del tímpano mediante el umbral de detección eléctrica del sabor (electrogustometría) y obtuvieron que los pacientes SBA presentaban umbrales significativamente superiores que los controles. El 82% de los pacientes de su estudio demostró disfunción del nervio cuerda del tímpano (59% unilateral y 23% bilateral), determinándose que la hipofunción unilateral puede ser suficiente para producir una sensación de ardor generalizada, que excede el área nerviosa afectada por fenómenos de SC. Otros estudios concluyen que la disfunción del nervio cuerda del tímpano podría

## INTRODUCCIÓN

alterar el equilibrio con el nervio lingual, provocando una hiperfunción de este nervio y dando lugar, como consecuencia, a la sensación de ardor (84,86).

Femiano (85) sugiere que, como resultado de la interacción entre los mecanismos nociceptivo y gustativo que ocurren a nivel del SNC, el daño del sistema del gusto sea el responsable del SBA. Se ha descrito que un número elevado de pacientes con SBA tiene una gran sensibilidad para percibir el sabor amargo de sustancias como la feniltiocarbamida (PTC) o el propiltiouracilo (PROP) debido a la presencia de una alta densidad de papilas fungiformes en el dorso lingual, cuya inervación corre a cargo del nervio cuerda del tímpano. Son los llamados "supertasters" o "supergustadores". La intensidad del dolor del SBA está correlacionada con la densidad de estas papilas fungiformes, de tal modo que aquellos individuos con un alto número de papilas gustativas presentarían una mayor predisposición a desarrollar SBA (85,86). Es habitual que los pacientes con SBA refieran una mejoría de su sintomatología con la alimentación, lo que podría sugerir que la estimulación del sistema gustativo, a través del nervio cuerda del tímpano, disminuye la sensación de dolor (73).

Estos resultados dieron paso a posteriores estudios funcionales y neuroanatómicos mediante la realización de biopsias linguales y análisis inmunohistoquímicos.

Borelli y cols. (87) determinaron en la saliva de sujetos con SBA niveles elevados de factor de crecimiento nervioso (NGF), un neuropéptido esencial para la función nociceptiva en adultos.

En 2005, Lauria y cols. (30) demostraron, mediante la biopsia de la cara anterolateral de la lengua, que los pacientes con SBA presentaban una densidad de fibras nerviosas epiteliales y subpapilares significativamente menor que los controles, siendo estos cambios morfológicos compatibles con una degeneración axonal de pequeñas fibras del trigémino. Otros estudios histopatológicos de pacientes con SBA han demostrado una mayor densidad de canales iónicos TRPV1 y de receptores P2X3 (implicados en la transmisión térmica y nociceptiva respectivamente) en fibras nerviosas dispersas, un hallazgo previamente relacionado con fenómenos de hipersensibilidad y síntomas de dolor neuropático en varios modelos de condiciones de dolor humano (80,88).

Por otra parte, se considera que pueda existir un aumento de la excitabilidad o de la inhibición del sistema trigémino, ya que los pacientes con SBA presentan mayores alteraciones en el reflejo palpebral o de parpadeo (RP) en comparación con los sujetos

## INTRODUCCIÓN

normales. Los estudios de RP con estimulación de las ramas supraorbitaria, mental y lingual del trigémino en pacientes con SBA han revelado distintas anomalías dentro de los sistemas trigeminofaciales de fibras grandes y pequeñas y en el complejo del tronco encefálico trigémino. (33,89,90)

Otros estudios que utilizan tQST han demostrado alteraciones en los umbrales de detección sensorial térmica. Normalmente se trata de signos sensoriales negativos, de hipoestesia térmica o anestesia (33,50,91,92), aunque también se han detectado, en una minoría de pacientes, signos sensoriales positivos en forma de alodinia térmica o disminución de la tolerancia al dolor por calor (33,50,93). Estos signos sensoriales negativos se producen en el 76% de los pacientes con SBA, lo que proporciona la primera evidencia clara de la existencia de patología somatosensorial de fibra pequeña en el SBA, indicando así la implicación neuropática de estos pacientes (25,33).

Estas fibras de pequeño diámetro pueden ser A $\delta$  y C. Las A $\delta$  son aquellas que transmiten estímulos mecánicos nocivos mientras que las fibras C, que son receptores polimodales, transmiten estímulos nocivos mecánicos, térmicos y químicos. Algunos estudios con tQST han demostrado que la hipofunción de las fibras A $\delta$  es más frecuente que la de las fibras C, por lo que serían estas últimas las responsables de la sensación de ardor en los pacientes SBA (33,94).

Todos estos signos neurofisiológicos de afectación neuropática periférica del trigémino concuerdan con el hallazgo de que el 50% de los pacientes con SBA muestran un alivio significativo del dolor después de la anestesia del nervio lingual con bloqueo de lidocaína, lo que indicaría un origen periférico del dolor (25,66,93).

### *1.4.1.2. Mecanismos neuropáticos centrales en el SBA*

Además de los cambios a nivel periférico, diversos estudios indican que la disfunción del SNC y su interacción con el SNP también están implicados en la génesis del SBA (5,31,73).

Anteriormente se ha descrito que el bloqueo periférico con lidocaína del nervio lingual alivia el dolor en el 50% de los pacientes con SBA. La otra mitad, por su parte, mantiene el mismo nivel de dolor o incluso empeora después de la anestesia (93), lo que indicaría que en esta segunda mitad los mecanismos a nivel central juegan un papel más importante.

Se ha demostrado que los pacientes con SBA tienen patrones de activación cerebral disminuidos en todo el cerebro, especialmente en el tálamo (95). Mediante resonancia

## INTRODUCCIÓN

magnética funcional, Albuquerque y cols. (95) demostraron que estos pacientes procesan la estimulación térmica y el dolor de manera diferente que los individuos sin patología.

Otra evidencia más de que el SBA pueda estar causado por alteraciones del SNC la encontramos en los registros neurofisiológicos. El RP presenta un fenómeno de habituación que consiste en un cambio transitorio, de atenuación o extinción de la respuesta, producido por la repetición del estímulo que lo provocó. En la práctica, este fenómeno se traduce como el estudio de la curva de excitabilidad del RP. En los pacientes SBA, los umbrales eléctricos para provocar RP son más altos que en sujetos control, siendo la habituación del RP deficiente en un 20-30% de estos pacientes (33,80,89). Esto puede reflejar una inhibición defectuosa del tronco encefálico mediada por dopamina. El papel del sistema dopaminérgico en el SBA se ha investigado mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodopa (FDOPA). En un primer momento, se observó que los individuos con SBA presentaban una menor captación de dopamina en el núcleo putamen (32). Posteriormente, se describió que estos pacientes mostraban un menor nivel de dopamina endógena y una reducción del ratio de receptores D1/D2 en el putamen respecto a sujetos control (96), así como una disminución de la inhibición de la dopamina (32). Valls-Sole (97) describió que los desórdenes en el sistema dopaminérgico nigroestriatal afectaban a la regulación de la nocicepción del sistema trigeminal, proponiendo que una reducción en los niveles de dopamina podría asociarse a una pérdida de inhibición sensorial. El hecho de que los estrógenos funcionen como neuroprotectores del sistema dopaminérgico nigroestriatal y su disminución con la menopausia podría ayudar a explicar la predilección que presenta el SBA por la edad y el sexo (98).

Los pacientes con depresión también presentan bajos niveles de dopamina en el cerebro, lo que sugiere una conexión entre el SBA y los problemas psicológicos (99). Aquellos pacientes con SBA que presentan alteraciones neuropáticas a nivel del SNC con frecuencia tienen ansiedad y depresión, por lo que parece que la disminución de la dopamina cerebral puede aumentar la vulnerabilidad de algunas personas a padecer SBA (93).

Por otra parte, los resultados del sistema de dopamina del SBA obtenidos con PET son similares a los que se obtienen en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana (96), enfermedad que se ha asociado con una mayor incidencia de dolor central y que muestra una habituación al RP deficiente de la misma forma que el SBA. Esto concuerda

## INTRODUCCIÓN

con la teoría de que la enfermedad de Parkinson puede predisponer a los pacientes al SBA (100) y a otros tipos de dolor neuropático central, debido a la hipofunción del sistema de dopamina de los ganglios basales (31,49).

Siviero y cols. (19) describen que sus pacientes SBA no solo mostraron umbrales más altos de detección táctil, térmica y de sabor, sino también umbrales olfativos más altos. Con base en estos resultados, propusieron que la SC puede estar involucrada en la fisiopatología del SBA.

Como es evidente a partir de estos estudios, la fisiopatología del SBA es altamente compleja, probablemente involucrando distintas vías neuronales a diferentes niveles.

Según Jääskeläinen (80), atendiendo al tipo de alteración neurofisiológica, los pacientes con SBA se pueden clasificar en tres subgrupos distintos:

- El primer subgrupo (50-65%) se caracterizaría por neuropatía periférica de fibras de pequeño diámetro de la mucosa intraoral.
- El segundo subgrupo (20-25%) estaría formado por pacientes con patología subclínica de los nervios lingual, mandibular o del sistema trigeminal que se puede detectar con un examen neurofisiológico cuidadoso pero que clínicamente es indistinguible de los otros dos subgrupos.
- El tercer subgrupo (20-40%) se ajustaría al concepto de dolor central en relación con la hipofunción de las neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales.

Sin embargo, y a pesar de la creciente evidencia de los mecanismos neuropáticos en el SBA, existe un subgrupo de pacientes con esta patología ( $\approx 15\%$ ) que no muestran ninguna alteración ni en las mediciones neurofisiológicas ni en las pruebas cuantitativas sensoriales (QST) (25).

### **1.4.2. Factores psicológicos implicados en la etiopatogenia del SBA**

A lo largo de los años, el SBA ha sido frecuentemente asociado con factores psicológicos. Se han llevado a cabo múltiples estudios para intentar aclarar la relación existente entre ambos. En 1987 fue llevado a cabo el primer estudio al respecto, utilizando el Inventario de Personalidad Multifásica de Minnesota (66). Desde entonces, se han realizado multitud de estudios utilizando distintos tipos de pruebas psicométricas (HADS, STAI, BDI, SCL-90-R, MINI-PLUS, entre otros), obteniéndose altas puntuaciones de estos pacientes en las diferentes escalas y evidenciando una fuerte asociación entre el SBA y los factores psicológicos y comorbilidad con trastornos mentales (25,47,66,101–105).

Se ha asociado al SBA con alteraciones psicológicas como la depresión, la ansiedad, la cancerofobia o la hipocondría (22,27,55). Además, se ha demostrado que estos pacientes tienen mayor tendencia a presentar ciertos síntomas psicopatológicos, como somatización, obsesión u hostilidad (22,27).

De todas las alteraciones psicológicas, las que se asocian con mayor frecuencia al SBA son la ansiedad y la depresión, sobre todo en aquellos pacientes que presentan un SBA con alteración neuropática a nivel del SNC (25), pudiendo estar presentes en más del 50% de los casos (73). La prevalencia de la ansiedad oscila entre el 10,8 y el 73% (41,106), mientras que la depresión está entre el 13 y el 75%. Lamey y cols. (107) sugieren que la ansiedad puede ser más importante que la depresión, en relación con la alta prevalencia de hábitos parafuncionales que presentan estos pacientes, aunque otros autores describen un predominio de la depresión (106,108,109). Múltiples estudios (104,107,110–112) demuestran que los pacientes SBA presentan mayores niveles de ansiedad y depresión que los controles. Además, Amenábar y cols. (42) demuestran que estos pacientes presentan mayores niveles de ansiedad en asociación con mayores niveles de cortisol. Por otro lado, de Souza y cols. (113) determinan que los pacientes con SBA tienen una frecuencia significativamente mayor que los controles tanto de trastorno depresivo mayor, pasado o presente, como de trastorno de ansiedad general. Aunque sigue la controversia sobre si la ansiedad y la depresión son causa o efecto del SBA, Taiminen y cols. (99) encontraron que el inicio de los trastornos de depresión, ansiedad y de otras condiciones dolorosas distintas a los trastornos orofaciales precedían la aparición del SBA en casi el 80% de los casos.

La cancerofobia puede estar presente en un 20-30% de estos pacientes (22) y ser particularmente evidente en aquellos sujetos con antecedentes familiares de cáncer de cabeza y cuello (5). Sardella y cols. (114) no encontraron diferencias estadísticamente

## INTRODUCCIÓN

significativas con respecto a la cancerofobia entre casos y controles. De Souza y cols. (113), por su parte, si determinan mayores niveles tanto de cancerofobia como de hipocondría en los pacientes SBA, encontrando asociación entre ambas situaciones. La cancerofobia, la hipocondría y otras fobias semejantes, representan un mal índice pronóstico ya que estos pacientes pueden experimentar niveles más altos de dolor, ansiedad y depresión, especialmente cuando se produce fobia al cáncer oral (5).

Con respecto a los perfiles de personalidad, únicamente Merigo y cols. (115) no encuentran diferencias significativas al respecto entre los pacientes SBA y los controles. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestran que los pacientes SBA presentan mayores niveles de neuroticismo pero menores niveles de apertura a nuevas experiencias (109,116). Maina y cols. (101) también determinaron que los pacientes SBA tienen una mayor prevalencia de trastornos de la personalidad que lo controles (86% frente a 24% respectivamente), especialmente trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos paranoides de la personalidad y trastorno esquizotípico.

Se ha sugerido que las experiencias de vida desfavorables, asociadas con el dolor crónico, pueden influir tanto en la personalidad de los sujetos como en los cambios de humor. Muchos pacientes con SBA refieren haber padecido uno o más eventos adversos de la vida: infancia difícil, crianza inadecuada, malas experiencias escolares o laborales, conflictos familiares o maritales o problemas financieros (5,68,104). Sin embargo, los pocos estudios que analizan la existencia de este tipo de eventos vitales en estos pacientes (67,107) no obtienen grandes diferencias significativas al respecto.

No obstante, algunos autores no encuentran una mayor prevalencia de alteraciones psicológicas en el SBA (117). Según el estudio de Carlson y cols. (117), solo el 21% de los pacientes SBA presentan angustia psicológica grave, sin obtenerse resultados significativos. Estos hallazgos sugieren que los factores psicológicos pueden no estar implicados en todos los pacientes con SBA y que esta patología también puede ocurrir en ausencia de alteraciones psicológicas (66,118).

En lo referente al afrontamiento al estrés, se ha demostrado que existen diferencias en las estrategias de afrontamiento entre pacientes SBA y controles (119). Las estrategias de afrontamiento son respuestas conscientes e intencionales ante situaciones estresantes (120) e implican esfuerzos cognitivos y conductuales para ayudar a los individuos a tolerar demandas específicas, internas o externas (121). Se utilizan cuando las demandas de una situación estresante superan los recursos individuales para hacerles frente, pudiendo ser

## INTRODUCCIÓN

adaptativas o desadaptativas (122). Hay dos tipos de estrategias de afrontamiento: afrontamiento directo o centrado en la acción y afrontamiento indirecto o centrado en las emociones. En el primer caso, las estrategias se centran en modificar la fuente del estrés y resolver el problema, mientras que en el segundo caso se centran en regular la respuesta emocional al estrés, evitando la situación problemática al participar en otras actividades que distraen y buscar estrategias de apoyo social (122). Tokura y cols. (119) determinaron que los pacientes SBA presentan mayores niveles de evitación de daños que los controles, pero menores niveles de búsqueda de novedades y de autodirección.

Aunque en la actualidad aún no hay consenso acerca de si los factores psicológicos son causa o consecuencias del SBA (66,104), las altas tasas de comorbilidad de las alteraciones psicopatológicas con el SBA sugieren que los factores psicológicos son importantes en la fisiopatología del síndrome (66). Se han propuesto varias hipótesis al respecto. Una de las más interesantes tiene en cuenta la asociación entre los niveles de angustia psicológica y los cambios hormonales que se producen durante la menopausia, ambas características comunes del SBA (82). Esta teoría sugiere que los factores psicológicos pueden producir una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), que daría lugar a una desregulación de esteroides (82).

La asociación entre los factores psicológicos y la desregulación del eje HPA ha sido demostrada (123), ya que se constata que los pacientes con ansiedad, depresión y estrés crónico tienen elevados los niveles de cortisol (124–128). Como se ha comentado previamente, los pacientes SBA presentan mayores niveles de ansiedad que los controles sanos (42,104,107,110–112) y, además, varios estudios han determinado que estos pacientes presentan mayores niveles de cortisol salival (42,56,123). Esta desregulación de esteroides inducida por la angustia psicológica podría dar lugar a cambios neurodegenerativos en la mucosa oral. A todo esto, habría que añadir la desregulación hormonal que conlleva la menopausia en sí misma, y que podría promover aún más estos cambios. Así, estos fenómenos podrían dar lugar a la sensación de ardor y otros síntomas del SBA (66).

### **1.4.3. Sensibilización central en el SBA**

Al igual que en el SBA, las alteraciones psicológicas, como la ansiedad y la depresión, son situaciones que también se encuentran con frecuencia en los pacientes que sufren otros trastornos de dolor crónico tales como el síndrome de colon irritable (SCI), dolores de cabeza crónicos, FM, dolor de espalda crónico y síndrome de fatiga crónica (SFC) (28,129), todas ellas consideradas, a su vez, patologías de sensibilidad central.

Las características psicológicas de los pacientes con SBA son similares a las encontradas en estos pacientes con dolor crónico (66) y, como ellos, parece que tienen un mayor riesgo de estrés psicológico que las personas sanas (66). En este sentido, se ha sugerido que podría existir una correlación entre los problemas psicológicos y las enfermedades de dolor crónico, afectándose y exacerbándose unas a otras (102). Los factores psicológicos desempeñan un papel importante en la modulación de la percepción del dolor, ya que pueden aumentar o disminuir la transmisión nerviosa de los receptores periféricos del dolor, alterar la percepción individual del dolor y reducir el umbral del mismo, haciendo que estímulos normales se perciban como dolorosos (27).

Parece razonable relacionar al SBA con otras patologías de sensibilidad central debido a las características comunes que comparten. Además de la implicación de los factores psicológicos, todas estas patologías se caracterizan por presentar dolor crónico y sensaciones desagradables en ausencia de trastornos orgánicos que expliquen la sintomatología de los pacientes (27).

#### *1.4.3.1. Concepto de sensibilización central (SC)*

La sensibilización central (SC) es un fenómeno fisiológico en el que existe una desregulación del SNC (16,18), como resultado del desequilibrio entre la transmisión del dolor y la inhibición del mismo (16). El término fue acuñado por Woolf en 1989 (130) y se define como "una amplificación de la señalización neuronal dentro del SNC que provoca hipersensibilidad al dolor" (131). De esta forma, el SNC puede cambiar, distorsionar o amplificar el dolor, aumentando su grado, duración y extensión espacial de una manera que no refleja las cualidades reales de los estímulos nocivos periféricos, sino los estados funcionales particulares de algunos circuitos del SNC (131).

La SC se caracteriza por la hiperexcitabilidad y expansión de los campos receptivos nociceptivos de neuronas de segundo orden (132). Estas neuronas presentan reducción de su umbral de activación para estímulos fisiológicos, activación más intensa y prolongada después de un estímulo nociceptivo y desarrollo de campos receptivos más

## INTRODUCCIÓN

grandes (132,133). Cualquier estructura neuronal central puede convertirse en un centro de hiperexcitación y desencadenar una respuesta alterada a las aferencias (133), lo que da lugar a fenómenos de hipersensibilidad tanto para estímulos nocivos como no nocivos (18,134) y determina que, aunque los estímulos nocivos son suficientes para causar dolor, no siempre resultan necesarios en los sujetos que lo padecen (131).

Clínicamente, todo esto se traduce en una respuesta aumentada ante estímulos nocivos (hiperalgesia) y en la percepción del dolor ante estímulos no dolorosos (alodinia). Hay, además, expansión del campo receptivo, de manera que el dolor se extiende más allá del área inervada por el nervio estimulado o lesionado, incluyendo la afectación bilateral en aquellos casos de lesión nociceptiva unilateral. Incluso puede ser que la alteración persista después de que el estímulo doloroso haya desaparecido en forma de una sensación generalmente palpitante, ardiente, con hormigueo o entumecimiento (16,18,132,134,135). Los pacientes con SC y dolor crónico pueden presentar también sensibilidad al sonido, a determinados químicos y a la luz (16).

La extensión generalizada del dolor, la intensidad desproporcionada del mismo y la amplificación sensorial con presencia de síntomas multisomáticos son las tres características principales de la SC (136).

### *1.4.3.2. Síndromes de Sensibilidad Central (SSC)*

Los SSC, como nosología grupal, fueron definidos en el año 2007 como "un grupo de síndromes superpuestos y similares, sin patología estructural que están unidos por el mecanismo común de SC que implica la hiperexcitación de las neuronas centrales a través de diversas actividades sinápticas y neurotransmisoras/neuroquímicas" (17). En la actualidad, la frase "sin patología estructural" se omite, ya que se ha demostrado que dicha patología estructural puede estar presente (16).

Yunus (16) distingue dos grupos de patologías de SC. Por un lado, diferencia el "síndrome de sensibilidad central individual", donde incluye al síndrome de dolor regional complejo y, por otro, un conjunto de síndromes que engloba en la denominada "familia de SSC". Para ser considerados miembros de la familia SSC, se ha propuesto unos criterios de clasificación, debiéndose cumplir los tres:

## INTRODUCCIÓN

1. Presencia de SC.
2. Asociación con otro miembro de la familia SSC basado en un estudio pareado con un grupo control o con una población control pareada por edad y sexo.
3. Ausencia de una enfermedad subyacente que pueda causar SC.

La fibromialgia (FM) es el máximo exponente de las patologías incluidas en la familia SSC. Además de la FM, este grupo incluye al síndrome de fatiga crónica (SFC), el síndrome de colon irritable (SCI), los trastornos temporomandibulares (TTM), la cistitis intersticial (CI) y la migraña entre otros (16–18).

En el año 2015, el SBA fue incluido dentro de los SSC junto con las siguientes entidades: dispepsia funcional o primaria, dolor de cuello crónico primario, dolor lumbar crónico primario, endometriosis, prostatitis crónica y vulvodinia (16). Es probable que en el futuro, gracias a las nuevas investigaciones, el número de entidades de SSC aumente (16).

En la etiopatogenia de los SSC se considera que existe una base genética de predisposición sobre la que actuarían factores precipitantes ambientales de diversa naturaleza (exposoma). Así, un sujeto iniciaría un fenómeno de SC en una esfera concreta (dolor, fatiga, sensibilidad química...) que persistiría en el tiempo, se ampliaría a otros desencadenantes similares (amplificación) y al que se sumarían otras enfermedades por SC (comorbilidad), desarrollándose un cuadro global de SSC. Es muy frecuente que los pacientes, a partir de una enfermedad inicial o principal, añadan progresivamente fenómenos comórbidos de SC, con una media de 5 enfermedades por SC a los 5 años del inicio del cuadro. Aunque el SSC no es de origen psicógeno, el estado de ánimo se altera de forma secundaria y con frecuencia en forma de distimia o trastorno depresivo persistente (137).

Se ha evidenciado que el SSC es una enfermedad de género, siendo hasta 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres, posiblemente porque los estrógenos potencian la sensibilización a nivel cerebral. También se ha observado que los antecedentes de estrés psicológico intenso y persistente a lo largo de la vida, el estrés postraumático o el maltrato físico o psicológico contribuyen a aumentar su incidencia (137).

En la patogenia de los SSC, los fenómenos de sensibilización pueden desarrollarse tanto a nivel periférico, ya sea cutáneo o endotelial, como a nivel central o medular, siendo el sistema límbico un integrador de señales con posterior proyección cortical y asociación de vivencia emotiva. Se considera que el fenómeno de la SC es más relevante que la

## INTRODUCCIÓN

sensibilización periférica, pero se admite que ambas pueden existir, potenciándose la una a la otra hasta proyectarse amplificadas a nivel central (137).

Es innegable que el sistema límbico participa en los SSC. Está compuesto por el hipocampo, el tálamo, el hipotálamo, la hipófisis y la amígdala. Todos estos componentes actúan como una red, detectando la percepción periférica y amplificándola hasta provocar, al mismo tiempo, hiperexcitabilidad neuronal y disminución de la respuesta inhibitoria nociceptiva. Esto da lugar a que la activación producida por un estímulo persista en el tiempo, desencadenando la sensibilización ante nuevos estímulos (*long-term potentiation*). La base fisiopatológica de este efecto de sensibilización límbica sería el mecanismo de *wind-up* o de sumación temporal de estímulos. En este fenómeno neurológico se produce un incremento progresivo y sumatorio de potenciación sináptica en la transmisión de señales entre neuronas, dando lugar a una amplificación de la respuesta ante un estímulo inocuo, con progresiva hiperexcitabilidad neuronal (137).

Una de las características de los SSC es que los pacientes pueden sentir diferente grado de dolor en distintas zonas corporales o generalizado en todo el cuerpo, dando lugar a la aparición de síntomas somáticos sin causa aparente. Esto puede ser explicado gracias a la presencia de los fenómenos de hiperalgesia y alodinia característicos de la SC (132). Los SSC están altamente interrelacionados y presentan múltiples síntomas en común: dolor, fatiga, falta de sueño, sensibilidad ante estímulos nocivos y no nocivos y dificultades psicosociales (17,18). Además, muchos de estos pacientes presentan un estado de distress psicológico, aunque no todos, por lo que los SSC no pueden ni deben ser considerados como puramente psicológicos o psiquiátricos (17).

### 1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SBA es clínico y está basado en síntomas subjetivos de acuerdo con los criterios diagnósticos actuales (13) (Tabla 1).

<b>Criterios diagnósticos ICHD-III</b>
A. Dolor bucal que cumple los criterios B y C.
B. Recurrencia diaria durante más de dos horas en un período de más de tres meses.
C. El dolor presenta las dos características siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Calidad quemante.</li> <li>2. Se siente de manera superficial en la mucosa bucal.</li> </ol>
D. El aspecto de la mucosa bucal es normal y la exploración clínica, incluyendo las pruebas sensitivas, es normal.
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de la ICHD-III para el SBA.**

En muchas ocasiones, se trata de un diagnóstico tardío, que tarda de media 34 meses desde la aparición de los síntomas (2,20,22). Esto a menudo es debido a la falta de comprensión de la naturaleza de esta entidad que hace que los pacientes vayan de la consulta de un especialista a otro, recibiendo distintos tratamientos sin obtener una explicación del por qué de los síntomas que presenta (2,20,22).

Es importante enfatizar que el diagnóstico del SBA es un diagnóstico por exclusión: solo debe establecerse después de que se hayan descartado todas las demás causas posibles ya que, actualmente, no disponemos de pruebas diagnósticas específicas para ello (20,22,25,34).

La clave para realizar un correcto diagnóstico de SBA, al igual que en cualquier patología, es tener una historia clínica lo más completa posible que nos permita valorar diversos factores, locales o sistémicos, que pueden ser causantes de la sintomatología, que descarten el SBA y sean susceptibles de ser tratados.

Además, conocer el perfil que suelen tener estos pacientes puede ayudar en el diagnóstico:

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

## INTRODUCCIÓN

- El ardor puede acompañarse de otros síntomas como xerostomía y/o disgeusia.
- Los síntomas pueden aparecer a raíz de un tratamiento odontológico o alguna experiencia en la vida.
- Pueden presentar una necesidad compulsiva de mirarse la lengua cada vez que se ponen delante del espejo (138).

Es necesario cuantificar el dolor a través de una escala visual analógica (EVA) y evaluar los síntomas, la duración de los mismos, la ubicación y la cronología, la relación temporal (ardor/dolor), la presencia de síntomas acompañantes, si los alimentos lo alivian o agravan, y cualquier factor desencadenante.

Deben considerarse otras enfermedades sistémicas que pueden manifestar síntomas similares al SBA: síndrome de Sjögren, DM, candidiasis, deficiencias de hierro, ácido fólico, zinc o vitaminas del grupo B. Se debe prestar especial atención al uso de medicamentos que pueden producir xerostomía y a la presencia de hábitos parafuncionales. La historia clínica debe proporcionar información sobre los factores de estrés psicológico y psicosocial anteriores o actuales (6,20,22,34). Cuando se sospechan grandes comorbilidades psiquiátricas, es necesaria la consulta con el especialista (25).

El examen clínico minucioso es indispensable para descartar cualquier posible factor local que pueda ser responsable de la sintomatología (20). A la inspección vemos una mucosa oral intacta y a la palpación no encontramos ningún signo de patología estructural intraoral (25). Se deben descartar posibles problemas dentales, revisando las prótesis y su oclusión (22). También se deben realizar mediciones objetivas del flujo salival (tanto de saliva estimulada como no estimulada) y de la función gustativa (6,20,22) porque, como ya mencionamos anteriormente, son los síntomas que acompañan al ardor bucal con más frecuencia y que incluso han sido considerados como parte del SBA.

Los exámenes complementarios, que se hacen con el fin de excluir otras patologías que puedan ser las causantes de los síntomas, incluyen estudios analíticos determinando hemograma, glucemia, hierro, ferritina, folatos, vitamina B12, zinc, anticuerpos en el síndrome de Sjögren y contra *Helicobacter pylori* y cultivo para la detección de *Cándida albicans*. Para evaluar posibles alergias de contacto se pueden realizar pruebas epicutáneas en pacientes que presentan síntomas intermitentes y que pudieran asociarse a la presencia de metales y otros alérgenos utilizados en prótesis dentales, o al consumo de determinados alimentos o aditivos (6,22,34).

## INTRODUCCIÓN

Debemos tener en cuenta también la posibilidad de solicitar una interconsulta neurológica si los pacientes presentan síntomas más complejos, confusos o atípicos, incluyendo los cambios sensoriales, motores y autónomos, para descartar cualquier trastorno neurodegenerativo o patología del SNC (20).

Ante la creciente evidencia de que las alteraciones neuropáticas están detrás de la etiología de los SBA diagnosticados clínicamente, sería interesante realizar pruebas diagnósticas más avanzadas (25). La participación de los mecanismos neuropáticos periféricos frente a los centrales en el dolor del SBA tiene implicaciones importantes, especialmente con respecto a la eficacia de los diferentes enfoques de tratamiento (49).

- Se ha sugerido que el bloqueo del nervio lingual local serviría para diferenciar entre los dos subtipos principales de SBA, periférico y central (25,80,93).
- La patología focal del sistema trigémino y el diagnóstico preciso de la patología subclínica de este par craneal, se podría realizar con registros neurofisiológicos de reflejos del tronco encefálico. Estos registros también podrían ayudar en la evaluación de la inhibición descendente a través del sistema cerebral de dopamina (25).
- La neuropatía focal intraoral de fibras pequeñas se puede diagnosticar con tQST o con biopsias de la mucosa para la evaluación de la densidad de la fibra nerviosa epitelial (25).
- La electrogustatometría, que utiliza umbrales de detección de sabor y hormigueo, se ha sugerido como una herramienta conveniente para fines de diagnóstico comunes y de diagnóstico diferencial entre el SBA y otras patologías (83).

### 1.6. TRATAMIENTO

Se han propuesto diversos tratamientos para el SBA. Sin embargo, aún no existe ninguno que sea eficaz para todos los pacientes (5,139). Actualmente, el tratamiento es puramente sintomático y las expectativas del resultado de este tratamiento deberían ser realistas y apropiadas (34,38).

El SBA es un síndrome de dolor crónico (34). Es necesario informar a los pacientes de una manera adecuada que se trata de un trastorno complejo para el que no existe una cura definitiva (38). Es muy probable que estos pacientes hayan consultado a numerosos especialistas sin obtener una explicación clara de su problema, por lo que es importante proporcionarles información sobre la naturaleza de su enfermedad y darles tranquilidad. Los pacientes deben ser conscientes de que su sufrimiento es real, pero que no está relacionado con ninguna forma de cáncer o enfermedad grave, que el tratamiento será largo en el tiempo y que es muy posible que no todos los síntomas desaparezcan definitivamente (5,25).

La respuesta al tratamiento difiere de un paciente a otro en función de los factores patológicos individuales predominantes, como los componentes neuropáticos, la SC y las comorbilidades psiquiátricas. Todos estos problemas se entrelazan de una manera muy compleja. Por ello, el tratamiento adecuado del SBA no puede ser el mismo para todos los pacientes (139) y debería ser más personalizado (22).

En el SBA, los principios terapéuticos tienen un objetivo triple: mejorar los síntomas, corregir los trastornos biológicos y/o morfológicos y controlar los cambios psicoemocionales (34).

#### **1.6.1. Terapia farmacológica**

Como se considera que el origen del SBA es neuropático, los medicamentos utilizados para su tratamiento son similares a los que se utilizan para tratar otras patologías de este tipo (25,66).

El *clonazepam* se utiliza tanto de forma tópica como sistémica. Es una benzodiazepina que se ha usado como medicamento de primera línea en el tratamiento del SBA (139) y es la pauta terapéutica con más consenso en cuanto a la eficacia en la mejoría de las molestias de estos pacientes (36). También utilizado como fármaco antiepiléptico (139), actúa como un agonista GABAérgico que inhibe la transmisión dolorosa y suprime la hiperactividad neuronal (36,38,70).

La administración sistémica de clonazepam (Rivotril® comprimidos 0,5-2mg o gotas orales en solución 2,5mg/mL) puede dar lugar a una inhibición leve de las funciones del SNC, que

## INTRODUCCIÓN

produce una acción anticonvulsiva, sedación ligera, relajación muscular y efecto tranquilizante (38,70). Es frecuente que el paciente refiera mejoría al poco tiempo de comenzar su uso (139). Sin embargo, su efecto generalmente es temporal, disminuye gradualmente y, al igual que el resto de benzodiazepinas, presenta riesgo de dependencia (139).

Cuando se aplica de forma tópica en la mucosa oral, se cree que disminuye la excitabilidad de las fibras nerviosas sensoriales periféricas (38), reduciendo el síntoma de ardor sin causar los efectos adversos de su uso sistémico (70). Se administra en forma de solución 0,5mg/5mL para enjuagues de 5 min de dos a cuatro veces al día, con una respuesta satisfactoria en el 61% de los casos, o bien en forma de comprimidos de 0,5mg que se chupan dos o tres veces al día hasta que se deshacen en la boca, pero sin tragarse la saliva. Es relativamente seguro y bien tolerado por los pacientes (22,36).

Sin embargo, no siempre ofrece los mismos resultados (36). Se ha sugerido que su eficacia posiblemente dependa del nivel de alteración neuropática y de la presencia de receptores GABA en tejidos periféricos (36,70). Así, en el caso de que el origen del SBA fuera una neuropatía periférica de fibra pequeña, se controlaría mejor con clonazepam tópico, mientras que si se trata de un SBA central, se obtendrían mejores resultados con el clonazepam sistémico (25). Se han descrito como factores predictores de la eficacia del clonazepam la gravedad de los síntomas iniciales y la presencia de molestias acompañantes (xerostomía y disgeusia) (36).

El *ácido alfa lipoico (ALA)* es un potente antioxidante producido por el cuerpo de manera natural y que también se puede encontrar en algunos alimentos como patatas, tomates y espinacas (70,140). Su principal función es la disminución del envejecimiento cutáneo, ya que regenera y fortalece los efectos de otros antioxidantes biológicos (140). El ALA actúa como coenzima en la producción de energía y mejora el metabolismo de la glucosa (140). Además, parece favorecer la producción del NGF. Gracias a sus propiedades antioxidantes, reduce los síntomas en la mayoría de los pacientes con disgeusia idiopática y se ha utilizado en el tratamiento de la neuropatía diabética por su efecto neuroprotector (22,70,140). Femiano y cols. (141–145) han publicado la mayoría de estudios para determinar la eficacia del ALA en el tratamiento del SBA, ya sea solo o en combinación con otros fármacos anticonvulsivos o con psicoterapia (terapia cognitiva conductual) (38). En sus estudios utilizan una dosis de unos 600mg/día demostrando que, a los dos meses, el 97% de los pacientes tratados con ALA experimenta una mejora en los síntomas que se mantiene

## INTRODUCCIÓN

durante el primer año en el 70% de los casos (22,140). Los resultados obtenidos en otros estudios son demasiado heterogéneos para respaldar la eficacia del ALA en el tratamiento del SBA (25). Palacios-Sánchez y cols. (140) determinaron que la evolución a largo plazo del SBA y la intensidad de los síntomas son variables que reducen la probabilidad de mejora con este tipo de tratamiento.

La *capsaicina* actúa sobre las neuronas sensoriales aferentes. Se ha utilizado de forma tópica en dosis de 0,025-0,075% dos o tres veces al día como un agente desensibilizante o analgésico en el SBA (22,36,38,70,146). El uso de enjuague de capsaicina produce mejoría en más del 75% de los pacientes tras 8 semanas de tratamiento sin efectos secundarios significativos (73,146). Sin embargo, no suele ser bien aceptada por los pacientes por su sabor (22,38,70) y porque, al comienzo del tratamiento, puede provocar un aumento de la sensación de ardor intraoral (70).

Frecuentemente se utilizan también antidepresivos, debido a su efecto demostrado de reducción de la intensidad del dolor neuropático y también por la estrecha relación que encontramos entre el SBA con la ansiedad generalizada y los trastornos depresivos (38). Se han probado antidepresivos tricíclicos como la *amitriptilina*, la *nortriptilina* o la *clomipramina*, obteniéndose resultados bastante pobres en la reducción de la sintomatología de los pacientes con SBA (mejora de sólo el 19% de los pacientes) (25). Una razón para la baja eficacia obtenida con estos medicamentos puede ser el conjunto de efectos adversos que producen, que incluye la sensación de boca seca entre otros (22,25).

También se han realizado estudios para evaluar la eficacia y tolerancia de la *amilsuprida*, antipsicótico utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia, y de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): *paroxetina* y *sertralina*, obteniéndose una eficacia relativamente alta, alrededor del 70%, sin obtenerse efectos adversos graves en ninguno de los tres grupos. El que ha obtenido mejores resultados es la *paroxetina*. Los ISRS son efectivos sobre todo en pacientes con depresión asociada (22). La *fluoxetina*, otro ISRS eficaz en el tratamiento del dolor neuropático, ha supuesto mejoras en el estado psicológico de los pacientes SBA junto con la disminución de la intensidad de dolor (147).

La *gabapentina* es un anticonvulsivante utilizado para el tratamiento del dolor neuropático. Aunque según algunos estudios parece tener poco efecto en los pacientes con SBA (22), otros reportan que reduce su sintomatología (38).

## INTRODUCCIÓN

Como nueva opción de tratamiento se ha propuesto el *pramipexol* (148), un agonista dopaminérgico utilizado para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Cárcamo-Fonfría y cols. (148) consiguieron en su estudio una mejoría evidente de los 6 casos tratados que persistía a los 4 años de seguimiento.

La *lidocaína* es un anestésico local de uso común en la clínica dental y el *hidroclorato de benciamina al 0,15%* es una sustancia con efecto anestésico y antiinflamatorio. Ambos se han propuesto como terapia para disminuir la sintomatología de los pacientes con SBA utilizándolos de forma tópica como enjuagues bucales. Sin embargo, debida a la corta duración del efecto analgésico que producen, no han demostrado ser tratamientos efectivos (22,70).

También se ha utilizado el *Aloe vera* en el tratamiento del SBA. Es una planta miembro de la familia de las *Liliaceas* con capacidad para promover el proceso de curación en el tratamiento de quemaduras, psoriasis y LPO (149). López-Jormet y cols. (149) demostraron en un ensayo clínico que la aplicación tópica de 0,5mL de un gel de Aloe vera al 70% en las áreas dolorosas de la lengua 3 veces/día en asociación con un protector lingual es efectiva para reducir el dolor y la sensación de ardor intraoral.

También se ha propuesto el uso de *Catauma*, un remedio de hierbas procedente de Brasil con efecto antinociceptivo, antidepresivo y vasorelajante. Su administración sistémica reduce la sintomatología del SBA, presentándose como una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de esta patología (150).

Hay que tener en cuenta que, aunque muchos de los estudios muestran mejoras en la sintomatología del SBA con los distintos tratamientos propuestos, estas mejoras también se obtienen con el uso de placebos (151). Además, en muchos casos, los tiempos de tratamiento que presentan son relativamente cortos y no proporcionan un seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados (70,151). Por eso, es necesario realizar más estudios con unos criterios más estandarizados.

### **1.6.2. Terapia psicológica/psiquiátrica**

Como se ha explicado con anterioridad, los factores psicógenos están estrechamente asociados con el desarrollo del SBA. Por esto, se puede considerar a la psiquiatría/psicología como disciplinas implicadas en el tratamiento de esta patología (38).

## INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la terapia cognitivo-conductual (TCC), ya sea individual o en pequeños grupos, sola o asociada con medicamentos, reduce la intensidad del dolor del SBA en un número significativo de pacientes (27,38,139).

La TCC es un tratamiento psicológico dirigido, estructurado y a corto plazo cuyo objetivo es corregir respuestas emocionales disfuncionales como el dolor, el miedo, la impotencia, la vulnerabilidad o el agotamiento, mediante el cambio de pensamientos y comportamientos (38). Esta terapia se basa en el concepto de que la cognición, la emoción y el comportamiento están interrelacionados formando un "sistema adaptativo complejo". Las modificaciones que se realicen en la cognición o el comportamiento disfuncional pueden ser beneficiosas para corregir respuestas emocionales irracionales, y la modificación de la cognición puede corregir el comportamiento disfuncional. El objetivo de la TCC es identificar pensamientos dañinos y comportamientos problemáticos, para explicar al paciente la relación disfuncional entre causa y respuesta emocional desordenada. La comprensión de los mecanismos que impulsan las relaciones desreguladas entre pensamiento, comportamiento y emoción puede disminuir el nivel de ansiedad (5,38). Así, aunque este tipo de terapias actúan más sobre el estado de ánimo y el afrontamiento del estrés que sobre los mecanismos de dolor primario (25), se puede considerar que la TCC puede ser una parte eficaz del tratamiento del SBA (38,73), aunque presenta el inconveniente de su elevado costo (139).

### **1.6.3. Terapia con láser de baja potencia (LLLT)**

La terapia con láser de baja potencia (LLLT) fue desarrollada en 1965 por Sinclair y Knoll. Este tipo de láseres, que son capaces de penetrar en los tejidos, se utilizan en medicina por su efecto analgésico, antiinflamatorio y reparador (152). El efecto analgésico de la radiación láser es debido a la inhibición de mediadores nociceptivos junto con la liberación de sustancias analgésicas endógenas, como las endorfinas, por el SNC, lo que inhibe la transmisión de estímulos dolorosos (152).

Numerosos estudios han reportado que la LLLT puede ser efectiva para disminuir los síntomas de los pacientes SBA (152–156). Es un tratamiento no invasivo y bien tolerado por los pacientes (152). Sin embargo, debido a que no existe una técnica de aplicación estandarizada, son necesarios más estudios para determinar la eficacia real de LLLT en el tratamiento del SBA (153,155).

### **1.7. PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN**

La información disponible sobre el curso natural de la enfermedad es escasa (31). Se ha observado que la desaparición espontánea y completa de los síntomas ocurre en muy pocos casos, quizá en menos de un 20% (36).

Sardella y cols. (114) determinan que la resolución completa del SBA se producía en menos de un 3% de los pacientes en los 5 años posteriores al inicio de la sintomatología. Menos del 30% de los pacientes referían una mejoría moderada.

Con respecto a la eficacia del tratamiento, los pacientes mayores o con un tiempo de evolución de la enfermedad más largo son más refractarios y presentan un manejo más complejo (36).

## **2. LA SALIVA EN EL SBA**

Debido a que una de las principales quejas de los pacientes SBA es la xerostomía o sensación de boca seca, numerosos estudios han valorado las posibles diferencias en el flujo salival entre pacientes con SBA y controles. Sin embargo, la mayoría de estudios no encuentran diferencias al respecto (50–53,61,114).

La sensación de boca seca se podría atribuir a los cambios en la composición de la saliva (49,61,157). Si bien es cierto que los estudios sialoquímicos de pacientes con SBA no han mostrado alteraciones en la composición proteica de su saliva (61), si se han encontrado alteraciones en los niveles de ciertos biomarcadores y oligoelementos (50,52,57–62).

Granot y Nagler (50) demostraron en su estudio una composición salival alterada (concentraciones elevadas de Na, K, Cl, Ca, IgA y amilasa) en los pacientes SBA, sin reducción del flujo salival. Vucićević-Boras y cols. (57) determinaron una disminución significativa de los niveles de IgA y lisozima en la saliva estimulada de los pacientes SBA, manteniéndose estables los niveles de Mg. Syrjanen y cols. (58) observaron niveles salivales más bajos de IgA, Ca y Mg en pacientes SBA frente a controles y de Moura y cols. (52) determinaron mayores niveles de K, Cl y P en pacientes los pacientes SBA sin encontrar cambios en el flujo salival.

El Mg está implicado en la transmisión del impulso nervioso, por lo que su determinación es interesante a nivel neuropático. Bajas cantidades de Mg intraneuronal, en asociación a altas cantidades de Ca intraneuronal, puede causar depresión mayor y otras enfermedades mentales y neurológicas. Se ha demostrado que el Mg puede ser un tratamiento efectivo en el caso de la depresión. Fue usado por primera vez en 1921 de forma satisfactoria. Los principales síntomas que pueden ocurrir ante déficits leves de Mg neuronal incluyen hipocondría, sensación de ardor en la piel y bruxismo. En los casos de déficits moderados, se puede producir ansiedad, ataques de pánico e histeria. Además, el Mg tiene efectos del tipo antidepresivo y ansiolítico en modelos animales de depresión (61).

Debido al importante papel que juegan los factores psicológicos en la etiología del SBA (5,106,115,158,159) y a que ciertos desórdenes psicológicos, tales como la ansiedad y la depresión, son más frecuentes en pacientes con SBA que en sujetos sanos (42,104,107,110–112), se cree que los niveles salivales de Mg podrían tener un impacto en la sintomatología de esta patología (61). Se ha planteado la hipótesis de que la corrección de la deficiencia de Mg puede ser un tratamiento útil para aliviar el ardor en pacientes con SBA, aunque esta terapia aún no se ha probado (160).

## INTRODUCCIÓN

Por otro lado, y teniendo presente nuevamente la implicación de los factores psicológicos en el SBA, diversos estudios han valorado los niveles de cortisol salival de los pacientes con SBA (42,56,123). Algunos han demostrado que estos pacientes presentan mayores niveles de ansiedad que los controles sanos en asociación con mayores niveles de cortisol salival (42,56,123).

El eje HPA es el principal sistema de respuesta al estrés en mamíferos, cuyo punto final de activación es la liberación de cortisol. El cortisol es un glucocorticoide secretado por el córtex adrenal que regula el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas, las grasas y el agua, mantiene la reactividad vascular, afecta a la sensibilidad del sistema nervioso, regula el número de células sanguíneas y afecta a la respuesta humana al estrés (42). La producción de cortisol presenta un ritmo circadiano dependiente de la hormona adrenocorticotropica (ACTH) que alcanza su pico máximo por la mañana temprano y su pico mínimo por la noche, aunque no se conocen en su totalidad los factores que lo controlan (Figura 1). El ritmo circadiano de la secreción de ACTH/cortisol madura gradualmente durante la infancia, y puede verse alterado en un gran número de condiciones físicas y psicológicas (42), como el dolor, el miedo, el esfuerzo físico o las temperaturas extremas, entre otras.

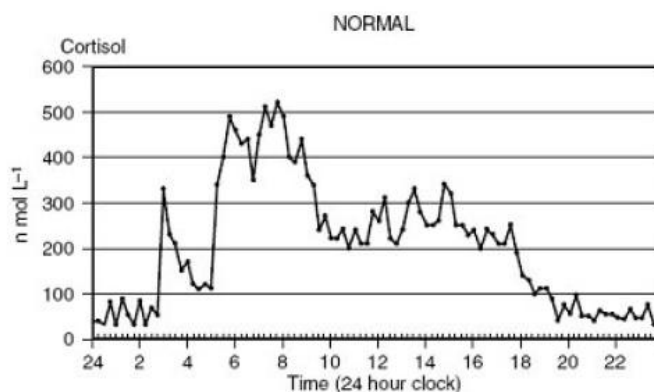


Figura 1. Ritmo circadiano del cortisol.

Tomado de: Martín Morales, Jose Francisco. (2010). *Estudio epidemiológico del estado de salud bucodental y de parámetros psicobioquímicos de estrés en estudiantes universitarios.* (Tesis doctoral). Universidad Complutense de Madrid, España.

El eje HPA y el cortisol juegan un papel crucial en la respuesta al estrés. Se cree que la respuesta del cortisol, marcada por un rápido aumento y disminución de los niveles del mismo después de la situación que genera el estrés, es adaptativa y nos permite manejar adecuadamente las amenazas percibidas. Sin embargo, la activación prolongada, excesiva o insuficiente del eje HPA puede dar lugar a cambios a nivel cerebral, que posteriormente pueden provocar el desarrollo de trastornos psiquiátricos (161).

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El SBA es una patología cuya prevalencia aumenta con la edad y afecta sobre todo a mujeres post-menopáusicas, en quienes puede llegar a presentarse con una frecuencia de entre el 12 y el 18%.

Actualmente, seguimos sin conocer la etiología exacta del SBA. Este hecho complica su manejo y hace que, a día de hoy, no exista ningún tratamiento definitivo. Numerosos estudios han demostrado que, además de las alteraciones neuropáticas, los factores psicológicos están implicados en la etiología de esta patología. La ansiedad y la depresión son las enfermedades psicopatológicas más frecuentes en estos pacientes. Asimismo, parece que se asocian con cambios a nivel endocrino y metabólico, que pueden dar lugar a una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal pudiéndose manifestar a su vez en la composición salival de estos pacientes, incluyendo variaciones en los niveles de cortisol y magnesio.

Estas alteraciones psicopatológicas se producen con frecuencia en diversas entidades con sensibilización central, que también pueden presentar disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Se trata de patologías con las que el SBA presenta numerosas características en común: no está producidas por una lesión identificable, su etiología es desconocida, a menudo coexisten en el mismo individuo y están relacionadas con alteraciones psicológicas. Todo esto podría hacer pensar que la sensibilización central también sea un proceso implicado en la fisiopatología del SBA.

**4. OBJETIVOS**

**- Objetivo general:**

Estudiar las posibles relaciones entre las características clínicas, los factores psicológicos, los parámetros bioquímicos relacionados y el grado de sensibilización central en una muestra de pacientes con SBA respecto a un grupo de controles pareados.

**- Objetivos específicos:**

1. Describir el perfil sociodemográfico y las características clínicas de una muestra de pacientes con SBA.
2. Determinar los niveles de cortisol y magnesio en saliva de los sujetos del estudio.
3. Detectar y medir síntomas psicológicos y psicopatológicos, así como analizar el grado de afrontamiento del estrés.
4. Valorar el grado de sensibilización central en los sujetos de la muestra.
5. Relacionar los datos obtenidos sobre síntomas psicológicos, estrés y SC con los niveles de cortisol y magnesio en saliva.

**5. HIPÓTESIS**

Los pacientes SBA presentan diferentes niveles de cortisol y magnesio en saliva, así como diferentes grados de afectación psicopatológica, afrontamiento del estrés y sensibilización central que los sujetos del grupo control.

## II. MATERIAL Y MÉTODO

**1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se diseñó un estudio de casos-controles pareado (estudio analítico observacional) que obtuvo la aprobación del Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Referencia: 2.2/16) en Febrero de 2016 (Anexo I). Todos los sujetos participantes fueron informados del procedimiento y propósito del estudio, otorgando el correspondiente consentimiento informado (Anexo III). Todos los datos se analizaron respetando la privacidad del individuo.

## 2. **POBLACIÓN DE REFERENCIA Y DE ESTUDIO**

- a. *Población de referencia*: Pacientes con SBA.
- b. *Población de estudio*: Pacientes diagnosticados de SBA en el Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid (UCM).
  - Casos: Pacientes adultos diagnosticados de SBA en el Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas de la Facultad de Odontología de la UCM.
  - Controles: Pacientes adultos que no presentan sintomatología de SBA ni ninguna patología de la mucosa oral (síndrome de Sjögren, candidiasis, estomatitis aftosa recurrente, LPO, estomatitis subplaca, eritema exudativo multiforme, etc.), que acuden a la Facultad de Odontología de la UCM en calidad de acompañante (familiar o amigo) de los casos y que son seleccionados de forma pareada por edad, sexo y condición socioeconómica, hasta una ratio casos:controles de 1:1.

### 2. 1. **Procedimiento de muestreo y criterios de inclusión y exclusión**

Para el grupo de casos SBA, se seleccionaron pacientes de forma aleatoria entre todos aquellos diagnosticados de SBA en el Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas de la Facultad de Odontología de la UCM, en el periodo de tiempo comprendido entre los años 1982 y 2019.

Las características clínicas tan determinadas del SBA condicionan un diseño pareado para sexo, edad y nivel socioeconómico que se tuvo en cuenta a la hora de seleccionar los controles, los cuales fueron elegidos entre los acompañantes (en relación de familia o amistad) de los pacientes SBA.

Los sujetos participantes del estudio fueron seleccionados entre Marzo de 2016 y Febrero de 2019 teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### a. Criterios de inclusión

- i. Casos:
  - Pacientes diagnosticados de SBA en el Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas de la Facultad de Odontología de la UCM siguiendo los criterios diagnósticos de la 3ª edición  $\beta$  de la International Classification of Headache Disorders (ICDH-III $\beta$ ) de la International Headache Society (IHS) (29). Al comienzo del estudio aún no estaba publicada la versión definitiva de la ICHD-III (13), cuya definición y criterios diagnósticos del SBA no difieren de la versión utilizada.

## MATERIAL Y MÉTODO

- Pacientes mayores de 18 años y legalmente capaces.

### ii. Controles:

- Pacientes que no presenten sintomatología clínica de SBA ni ninguna otra patología de la mucosa oral (síndrome de Sjögren, candidiasis, estomatitis aftosa recurrente, LPO, estomatitis subplaca, eritema exudativo multiforme, etc.), que acuden a la Facultad de Odontología de la UCM en calidad de acompañante (familiar o amigo) de los casos SBA.
- Pacientes mayores de 18 años y legalmente capaces.

### b. Criterios de exclusión (tanto para casos como para controles)

- Pacientes con antecedentes de tratamiento oncológico (radioterapia, quimioterapia) en los últimos 5 años.
- Pacientes con enfermedades sistémicas sin controlar, especialmente diabetes mellitus (DM) e hipotiroidismo.
- Pacientes en tratamiento con fármacos narcóticos y/o antiepilépticos en los últimos 3 meses.
- Pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión, tengan dificultades para comunicarse.

## 2. 2. Cálculo del tamaño muestral

La prevalencia del SBA en la población general se ha estimado entre el 0,6 y el 15% (21,28,67).

El tamaño muestral se calculó según el método descrito en Rosner (162,163).

Asumiendo una prevalencia del SBA en la población general del 15%, con una potencia del 80% y un intervalo de confianza del 95% ( $p = 0,05$ ), el tamaño muestral estimado para este estudio fue de 27 pares (54 sujetos).

Para compensar posibles abandonos del estudio o pruebas incompletas o que fuera necesario descartar, el tamaño muestral se incrementó en un 15% (por la experiencia previa de abandonos). Así, el tamaño muestral fue de 27 pares + 8 sujetos (15%) = 62 sujetos.

### **3. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN**

La recogida de datos se realizó en el Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas de la Facultad de Odontología de la UCM. La recogida de datos y las exploraciones fueron realizadas todas por un solo examinador (MMM).

Los sujetos seleccionados como casos/controles fueron citados en la Facultad de Odontología de la UCM, entrando a formar parte del estudio después de ser informados del procedimiento y finalidad del mismo (Anexo II) y después de otorgar el correspondiente consentimiento informado (Anexo III). Se explicó a los participantes que serían necesarias dos citas para completar el estudio.

#### **3.1. Primera cita**

Se realizó la cumplimentación del cuaderno de recogida de datos y la exploración de la cavidad bucal.

##### **- Cuaderno de recogida de datos**

Incluía los siguientes apartados:

##### ***a. Para la descripción del perfil sociodemográfico y las características clínicas de los sujetos del estudio:***

- **Hoja de datos personales del sujeto (variables personales e historia clínica) (Anexo IV):**

El examinador realizó un cuestionario para conocer los datos demográficos y los hábitos personales. Se interrogó a los participantes sobre sus antecedentes médicos generales así como sobre los tratamientos farmacológicos habituales que tuvieran prescritos.

Se recogió información acerca de factores psicológicos auto-referidos, descritos como situaciones vitales estresantes, además de la alteración del sentido del gusto y la sensación subjetiva de saliva.

Para el grupo "casos", se incluyó un cuestionario para la evaluación de las características clínicas del SBA.

##### ***b. Para la evaluación de los síntomas psicopatológicos y el análisis de las estrategias de afrontamiento del estrés:***

- **Cuestionario Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) (Anexo V):**

Fue elaborado por Derogatis en 1973 (164) y revisado y validado al castellano por González de Rivera y cols. en 2002 (165). Es un instrumento de cuantificación

## MATERIAL Y MÉTODO

sintomática que permite evaluar una amplia gama de síntomas de psicopatología y malestar emocional, tanto en población clínica, como en población normal. Este cuestionario sirve para evaluar patrones de síntomas presentes en individuos y puede ser utilizado tanto en tareas comunitarias como de diagnóstico clínico.

La corrección de la prueba nos da 9 escalas de síntomas y 3 índices de malestar psicológico. Las escalas son *Somatización*, *Obsesión-Compulsión*, *Sensibilidad Interpersonal*, *Depresión*, *Ansiedad*, *Hostilidad*, *Ansiedad fóbica*, *Ideación paranoide* y *Psicoticismo*.

Cada uno de estos grupos permite conocer las distintas dimensiones sintomáticas y su media aritmética, la Dimensión Sintomática Global -Global Severity Index- (GSI) que es una medida generalizada e indiscriminada de la intensidad del sufrimiento psíquico y psicosomático.

Junto a todo lo anterior, el cuestionario permite también evidenciar las respuestas superiores a cero de cada grupo cuya suma integra la casilla -Positive Symptom Total- (PST). El PST contabiliza el número total de síntomas presentes, o sea la amplitud y diversidad de la psicopatología.

Así mismo, nos permite calcular la intensidad sintomática media a partir del sufrimiento (angustia psicológica global) en relación con el número de síntomas - Positive Symptom Distress Index- (PSDI).

GSI, PST y PSDI son los tres índices de malestar psicológico que obtenemos.

- **Inventario de Respuestas de Afrontamiento - Adultos (CRI-A) (Anexo VI):**

Fue elaborado por Moos en 1993 (166) y revisado y validado al castellano por Kirchner en 2008 (167). Permite evaluar las respuestas de afrontamiento que una persona emplea ante un problema o situación estresante. Combina dos perspectivas al evaluar el afrontamiento de un sujeto: por un lado considera la orientación del afrontamiento y, por el otro, el método de afrontamiento.

Desde la orientación del afrontamiento, las respuestas se dividen en aproximación y evitación. El método de afrontamiento puede ser cognitivo o conductual. En general, el afrontamiento por aproximación se focaliza en el problema y refleja los esfuerzos cognitivos y conductuales para manejar o resolver los acontecimientos vitales estresantes. En cambio, el afrontamiento por evitación tiende a estar centrado en la emoción; refleja intentos cognitivos y conductuales para evitar pensar en una situación vital estresante y sus implicaciones, o para manejar el afecto asociado al mismo (168).

## MATERIAL Y MÉTODO

Evalúa 8 respuestas de afrontamiento: *Análisis lógico, Reevaluación positiva, Búsqueda de guía y soporte, Solución de problemas, Evitación cognitiva, Aceptación o resignación, Búsqueda de recompensas alternativas y Descarga emocional* que se reagrupan en subescalas y se consideran *Estrategias de aproximación* (AL, RP, BG, SP) y *Estrategias de evitación* (EC, AR, BR, DE). Desde el punto de vista de método de afrontamiento, se dividen en *Escalas cognitivas* (AL, RP, EC, AR) y *Escalas conductuales* (BG, SP, BR, DE).

### c. Para la valoración del grado de sensibilización central (SC)

- **Índice de Dolor Generalizado (Widespread Pain Index - WPI) (169,170) (Anexo VII):**  
Cuantifica las zonas corporales dolorosas sin causa aparente en la última semana detallando la localización de las mismas.
- **Escala de Gravedad de los Síntomas (Symptom Severity Score - SS-Score) (169,170) (Anexo VIII):**  
El SS-Score está compuesto de dos subescalas:
  - *SS-Score 1ª parte:* Cuantifica la gravedad de la alteración del sueño, el grado de fatiga y la presencia de problemas cognitivos del paciente.
  - *SS-Score 2ª parte:* Valora el número de síntomas inespecíficos descritos en otros síndromes de sensibilidad central.

La puntuación total del SS-Score (SS-Score total) se obtiene de la suma de la puntuación del SS-Score 1ª parte con la puntuación del SS-Score 2ª parte categorizado.

- **Cuestionario de síndromes de sensibilidad central (SCC) (Anexo IX):**  
Se interrogó a los pacientes por la presencia de otros SCC, según la checklist propuesta por Neblett (18).

### - Exploración de la cavidad bucal

Se realizó una completa exploración oral, en un sillón dental, para comprobar el cumplimiento de los criterios diagnósticos del SBA de la ICHD-III $\beta$ , así como de los criterios de inclusión anteriormente descritos para los controles.

## MATERIAL Y MÉTODO

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

El estado periodontal fue evaluado a través del examen periodontal básico (EPB) de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA) (171). Se evaluó el uso de prótesis dentales con componente acrílico, la presencia de obturaciones de amalgama y los hábitos parafuncionales.

### **3.2. Segunda cita**

En la segunda visita, se llevó a cabo la recogida de muestras de saliva para la determinación del cortisol y del magnesio, así como la determinación del flujo salival.

#### **- Recogida de las muestras de saliva para la determinación de los niveles de cortisol y magnesio**

1. Entre las 9-10 a.m. se tomó una muestra de saliva (2-3mL), en un tubo de ensayo milimetrado y con la ayuda de un embudo, para la determinación del cortisol (nmol/L) y del magnesio (mg/dL). Para ello, previamente se había explicado a los participantes del estudio que no podían comer ni beber nada como mínimo 1 hora antes de la toma de la muestra. Dicha muestra, debidamente etiquetada, se mantenía en refrigeración entre 6° y 8° C hasta su posterior envío al laboratorio de la Facultad de Odontología, donde se almacenaba en ultracongelación a -80° C hasta completar el trabajo de campo.
2. Entre las 12-13 p.m. se tomó otra muestra de saliva (2-3mL), en un tubo de ensayo milimetrado y con la ayuda de un embudo, para una segunda determinación del cortisol (nmol/L). Igual que en el caso anterior, la muestra fue debidamente etiquetada y mantenida en refrigeración entre 6° y 8° C hasta su posterior envío al laboratorio de la Facultad de Odontología.

- **Determinación del flujo salival**

Entre las dos tomas de muestra de saliva se procedía a determinar el flujo salival, tanto en reposo (FSR) como estimulado (FSE). Las medidas del flujo salival se llevaron a cabo mediante la técnica de drenaje salival aplicando el siguiente protocolo (172):

1. Eliminar el lápiz labial de labios de las mujeres con una gasa.
2. Retirar cualquier prótesis dental removible.
3. Enjuagarse con agua y descansar por 5 minutos (sin hablar ni leer) antes de comenzar la recolección salival.
4. Se le pide al sujeto echar la cabeza hacia atrás con los ojos abiertos.
5. Se realiza una prueba por un minuto con un vaso de plástico y un embudo colocado debajo del labio inferior instruyendo al sujeto para que permita que la saliva gotee desde la boca al vaso de plástico. Se descarta la muestra obtenida en esta prueba.
6. La **saliva total no estimulada** se recoge en un intervalo de cinco minutos usando el procedimiento descrito en el paso 5. En esta ocasión, la saliva goteará a un tubo de ensayo milimetrado. Transcurridos los cinco minutos, se le pide al sujeto que expectore en el tubo de ensayo milimetrado y se procede a registrar el volumen obtenido, dividiendo el resultado entre cinco para obtener los mL/min.

La **saliva total estimulada** se recoge siguiendo el mismo procedimiento pero colocando una gota de ácido cítrico al 2% en el dorso de la lengua cada minuto.

Una vez evaluado el flujo salival, las muestras de FSR y FSE fueron eliminadas.

**3.3. Fase de laboratorio**

Una vez finalizado el proceso descrito anteriormente, las muestras de saliva para la determinación del cortisol y del magnesio fueron llevadas al laboratorio de la Facultad de Odontología de la UCM.

Se realizó la determinación del pH con el peachímetro disponible en el laboratorio de la Facultad de Odontología (CRISON® micropH2001), midiéndolo en la muestra de saliva correspondiente a "saliva 9-10 a.m.". Para ello, los pasos a seguir fueron:

1. Encender el peachímetro.
2. Calibrado: botón de temperatura a 20°C y botón de pH a 7. El electrodo se lava en agua destilada, se seca y se introduce para su lectura. Una vez calibrado a 7, se realiza el

## MATERIAL Y MÉTODO

proceso de nuevo a pH 4. Esta calibración se debe realizar cada vez que se enciende el peachímetro.

3. El electrodo se lava de nuevo en agua destilada y se seca, dejándolo ligeramente húmedo.
4. Se coloca la muestra de saliva disponible, se introduce el electrodo en ella y se pulsa el botón pH. El resultado aparece en la pantalla.
5. Para otra lectura, de nuevo se lava el electrodo y se seca ligeramente antes de introducirlo en la nueva muestra.
6. Se apaga el peachímetro.

Una vez determinado el pH, todas las muestras de saliva se mantuvieron almacenadas en ultracongelación a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta completar el trabajo de campo.

Cuando se finalizó dicho trabajo de campo, se procedió al análisis de las muestras de saliva para la determinación del cortisol y del magnesio. Este análisis fue llevado a cabo por el personal de laboratorio de la Facultad de Odontología de la UCM.

Para la valoración en saliva de los niveles de cortisol y magnesio se procedió a su descongelación, centrifugación, diluciones y depósito sobre las placas para enzimoimmunoensayo de SALIMETRICS® Salivary Cortisol (*96-Well Kit*) y de RAYBIOTECH® RayBio® *Magnesium Assay Kit (68-Mag-S100)*. La lectura, tras la elaboración de los oportunos patrones y previo lavado en Easy Washer EAW 8/12, fue realizada en Optic IVYMEN System 2100C Microplate Reader.

#### 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

##### 4. 1. Variables de estudio

###### a. Variable primaria

Presencia de SBA, diagnosticado mediante los criterios diagnósticos de la ICDH-III $\beta$  de la IHS (29) . Al comienzo del estudio aún no estaba publicada la versión definitiva de la ICDH-III (13), cuya definición y criterios diagnósticos del SBA no difieren de la versión utilizada.

###### b. Variables secundarias

- **Variables demográficas:** Las variables demográficas incluyeron el sexo, la edad, el nivel socioeconómico, nivel de estudios y la ocupación actual (173,174) (Tabla 2).

Variables demográficas	
Cuantitativas	Unidades de medidas
Edad	Años
Categorías	Categorías
Sexo	Hombre
	Mujer
Nivel socioeconómico	Profesiones asociadas a licenciaturas universitarias
	Profesiones asociadas a diplomaturas universitarias
	Ocupaciones intermedias y autónomos
	Supervisores y trabajadores cualificados
	Sector primario y trabajadores semicualificados
Nivel de estudios	Trabajadores no cualificados
	No sabe leer/escribir o EP incompletos
	EP completos
	ES 1ª etapa
	ES 2ª etapa
Ocupación actual	Grado superior/FP
	Universitarios
	Trabajando
	Desempleo
	Jubilado/prejubilado
	Estudiante
	Incapacitado para trabajar
Labores del hogar	
Otros	
No consta	

Tabla 2. Variables demográficas.

## MATERIAL Y MÉTODO

- **Variables relacionadas con los hábitos personales:** En este grupo se incluyeron las variables hábito tabáquico, consumo de alcohol y consumo de cafeína.

Con respecto al tabaquismo, se evaluó si el sujeto fumaba o no, el tipo de tabaco consumido y el número de cigarrillos que fumaba al día. Se consideró "ex fumadores" a los sujetos que llevaban más de 3 meses sin fumar (175).

La cantidad de alcohol ingerida se determinó según el número de Unidades de Bebida Estándar (UBE) consumidas a la semana (1 caña cerveza 200cc, 1 copa de vino 100cc, 1 carajillo 25cc → 1 UBE; 1 copa 50cc, 1 combinado 50cc, 1 vermut 100cc → 2 UBE) (176).

El consumo de cafeína se evaluó mediante los miligramos de cafeína ingeridos al día, determinándose de esta forma si el consumo habitual era bajo, moderado, alto o muy alto (177).

También se evaluó el uso de colutorios bucales con alcohol (uso habitual diario o más de 5 días/semana de colutorios con cualquier contenido alcohólico), el consumo habitual de alimentos muy calientes (considerando calientes que "quemén", ya sean líquidos (café, leche, sopa...) o sólidos, el consumo habitual de alimentos muy condimentados, picantes o especiados (curry) y la ingesta de líquido al día (Tabla 3).

## MATERIAL Y MÉTODO

<b>Hábitos personales</b>	
<b>Cuantitativas</b>	<b>Unidad de medida</b>
Número de cigarros diarios	Nº
Ingesta de alcohol semanal	Unidad de bebida estándar (UBE)
Ingesta de cafeína diaria	Miligramos
<b>Catégoricas</b>	<b>Catégoría</b>
Uso de tabaco	No fumador
	Ex fumador (>3 meses sin fumar)
	Fumador
Tipo de tabaco	Rubio de cajetilla
	Rubio de liar
	Negro
Consumo de alcohol	Sí
	No
Consumo de cafeína	Sí
	No
Nivel de consumo de cafeína	Bajo (< 100mg cafeína/día)
	Moderado (100-300mg cafeína/día)
	Alto (300-500mg cafeína/día)
	Muy alto (>500mg cafeína/día)
Uso de colutorio con alcohol	Sí
	No
Consumo de alimentos calientes	Sí
	No
Consumo de alimentos muy condimentados	Sí
	No
Ingesta de líquidos diaria	0 - 1,5 litros/día
	1,5 - 2 litros/día
	> 2 litros/día

**Tabla 3. Variables relacionadas con los hábitos personales.**

- **Variables relacionadas con la salud general:** Las variables relacionadas con la salud general incluyeron la presencia de enfermedades sistémicas y déficits nutricionales diagnosticados por su médico, así como la medicación habitual. Se consideraron también los estados menopáusicos y perimenopáusicos (una vez superados 12 meses consecutivos sin periodo menstrual, se considera establecida la menopausia) (Tabla 4).



## MATERIAL Y MÉTODO

- **Variables relacionadas con la salud oral:** En el grupo variables relacionadas con la salud oral se incluyeron los hábitos parafuncionales y la evaluación del estado periodontal.

Entre los hábitos parafuncionales se consideró el mordisqueo lingual/labial/yugal por la presencia de lesiones (en el caso lingual y yugal, por lo general bilaterales) causadas por el traumatismo crónico que supone el hábito de mordisqueo o succión las mucosas lingual/labial/yugal, consistentes en lesiones blanquecinas, rugosas, sobre un fondo ligeramente eritematoso, que coinciden con la línea de oclusión y a menudo presentan la impronta de los dientes. Se consideró movimientos linguales anormales a la realización de movimientos excesivos con la lengua durante la realización del examen intraoral, incluso sin ser consciente el paciente de que los realiza. El bruxismo se diagnosticó por la presencia de facetas de desgaste en los dientes como consecuencia del hábito de apretamiento, reconociendo el paciente que apretaba los dientes durante el día o que alguien le había comentado que rechina los dientes durante la noche (diagnóstico de bruxismo probable de sueño/vigilia) (178).

El estado periodontal fue evaluado a través del EPB (171). El EPB divide la boca en sextantes, cada uno de los cuales debe contener al menos dos dientes. Mediante el uso de la sonda periodontal, se clasifica a los sextantes en:

- Código 0: No hay bolsas >4mm de profundidad, no hay cálculo ni obturaciones desbordantes y no hay sangrado tras el sondaje.
- Código 1: No hay bolsas >4mm de profundidad, no hay cálculo ni obturaciones desbordantes, pero aparece sangrado al sondaje.
- Código 2: No hay bolsas >4mm de profundidad. Se aprecia cálculo dental o otros factores de retención de placa como obturaciones desbordantes.
- Código 3: La máxima profundidad de sondaje en uno o dos dientes es entre 4-6mm.
- Código 4: Uno o más dientes tienen una profundidad de sondaje de 6mm o más.
- Código \*: Se detecta afectación de furcación, de manera complementaria al código numérico.

Cada sextante se clasifica con el código más alto que se haya evaluado. En nuestro estudio, los sujetos fueron clasificados según el código más alto registrado en la totalidad de los sextantes, sin clasificarlos según el Código \*.

## MATERIAL Y MÉTODO

También se evaluó la presencia de obturaciones de amalgama, así como el uso de prótesis con componente acrílico en contacto con la mucosa oral y el tipo de prótesis utilizada (Tabla 5).

Variables relacionadas con la salud oral	
Categorías	Categorías
Hábitos parafuncionales	Mordisqueo lingual
	Mordisqueo yugal
	Mordisqueo labial
	Bruxismo
	Movimientos linguales anormales
	No
Examen periodontal básico (EPB)	Código 0
	Código 1
	Código 2
	Código 3
	Código 4
Exposición a materiales potencialmente alergénicos	Obturaciones de amalgama
	Uso de prótesis de acrílico
Uso de prótesis	Prótesis superior
	Prótesis inferior
	Ambas
	No
Tipo de prótesis	Prótesis completa/parcial de acrílico
	Esquelético
	Híbrida/sobredentadura

Tabla 5. Variables relacionadas con la salud oral.

- **Variables relacionadas con las características clínicas del SBA:** Las variables relacionadas con las características clínicas del SBA, que solo fueron evaluadas en los sujetos del grupo casos, incluyeron el número de síntomas referidos, el tipo de síntoma, la intensidad del síntoma, el tiempo de evolución, el número de localizaciones afectadas, las localizaciones afectadas y el tipo de Lamey y Lewis. También se incluyeron los factores desencadenantes del SBA, así como los factores modificantes que mejoraban o empeoraban la sintomatología (Tabla 6).

La alteración del gusto o disgeusia (presencia de sabor amargo, ácido o metálico) y la presencia de sensaciones fantasma (como sensación de caída de los dientes, molestias al hablar o lavarse los dientes, etc.) fueron evaluadas en ambos grupos ya que, aunque son síntomas típicos del SBA, no siempre están presentes en todos los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

<b>VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SBA</b>	
<b>Cuantitativas</b>	<b>Unidades de medidas</b>
Intensidad del síntoma	Escala Visual Analógica (EVA)
Tiempo de evolución	Meses
<b>Catégoricas</b>	<b>Categoría</b>
Tipo de síntoma	Ardor/quemazón
	Escozor
	Picor
	Dolor
	Arenilla
	Otro
Número de síntomas	1 - 5 síntomas
Localización del síntoma	Lengua general
	Tercio anterior de la lengua
	Bordes laterales de la lengua
	Labios
	Paladar
	Encías
	Orofaringe
Otros	
Número de localizaciones	1 - 6 localizaciones
Tipo de Lamey y Lewis	Tipo I
	Tipo II
	Tipo III
Factores desencadenantes	Tratamiento odontológico
	Depresión/ansiedad
	Problemas gastrointestinales
	Problemas familiares/personales
	Ingesta de medicamentos
	Ninguna causa
Otro	
Factores modificantes que mejoran la sintomatología	Agua/bebida fría
	Chicle
	Dormir
	Tener algo en la boca
	Comida
Factores modificantes que empeoran la sintomatología	Enjuagues
	Ácidos
Factores modificantes que empeoran la sintomatología	Picantes
	Agua
	Alcohol
	Dulce
	Comida caliente
	Nervios

Tabla 6. Variables relacionadas con las características clínicas del SBA.

## MATERIAL Y MÉTODO

- **Variables relacionadas con la saliva y sus parámetros bioquímicos:** Las variables relacionadas con la saliva incluyeron la sensación subjetiva de saliva, la cantidad de saliva tanto en reposo como estimulada, el flujo salival en reposo y estimulado, la presencia o no de disminución del flujo salival en reposo y estimulado y el pH.

La sensación subjetiva de saliva se clasificó como:

- Xerostomía: sensación subjetiva de ausencia o marcada disminución de la cantidad de saliva.
- Sialorrea o ptialismo: sensación subjetiva de aumento de la cantidad de saliva.
- Normalidad: ausencia de xerostomía y sialorrea.

El flujo salival en reposo (FSR) se consideró disminuido para valores menores de 0,1mL/min y el flujo salival estimulado (FSE) se consideró disminuido para valores menores de 0,5mL/min (172).

También incluyeron la determinación de dos parámetros bioquímicos salivales: el nivel de cortisol, que fue medido a las 9-10 a.m. y a las 12-13 p.m., y el nivel de magnesio (Tabla 7). Los valores de normalidad esperables para el cortisol fueron de 0,20 - 1,41 µg/dL (5,52 - 28,92 nmol/L) por la mañana y de 0,04 - 0,41 µg/dL (1,10 - 11,32 nmol/L) por la tarde (179). En el caso del magnesio, los valores de normalidad fueron de 0,90 - 2,81 mg/dL (61).

<b>Variables relacionadas con la saliva y sus parámetros bioquímicos</b>	
<b>Cuantitativas</b>	<b>Unidad de medida</b>
Saliva en reposo	mL
Flujo salival en reposo (FSR)	mL/min
Saliva estimulada	mL
Flujo saliva estimulado (FES)	mL/min
pH	Nº
Cortisol 9-10 a.m.	µg/dL
Cortisol 12-13 p.m.	µg/dL
Magnesio	µmol/well
<b>Catóricas</b>	<b>Categorías</b>
Sensación subjetiva de saliva	Xerostomía Normalidad Sialorrea
Disminución del flujo salival en reposo (FSR)	Sí No
Disminución del flujo salival estimulado (FES)	Sí No

Tabla 7. Variables relacionadas con la saliva y sus parámetros biosquímicos.

**- Variables relacionadas con factores psicológicos**

✓ **Variables relacionadas con factores psicológicos auto-referidos**

El grupo de variables relacionadas con factores psicológicos auto-referidos, descritos como situaciones estresantes en la vida del paciente, incluyó la ansiedad, depresión, hipocondría (el paciente cree de forma infundada que padece alguna enfermedad grave), cancerofobia (temor exagerado de sufrir cáncer), problemas o imposibilidad para conciliar el sueño, pérdida de seres queridos, problemas familiares y problemas laborales.

✓ **Variables relacionadas con la evaluación de síntomas psicopatológicos y de las estrategias de afrontamiento del estrés:** Estas variables incluyeron los cuestionarios SCL-90-R y CRI-A.

- **Cuestionario SCL-90-R:** Consta de un total de 90 ítems que se responden sobre la base de una escala de 5 puntos (0-4). Su evaluación pone de manifiesto nueve grupos de síntomas de rango psicopatológico, junto a uno de síntomas adicionales:

- (1) Somatización (SOM)
- (2) Obsesividad-Compulsión (OBS)
- (3) Sensibilidad Interpersonal (INT)
- (4) Depresión (DEP)
- (5) Ansiedad (ANS)
- (6) Hostilidad (HOS)
- (7) Ansiedad Fóbica (FOB)
- (8) Ideación Paranoide (PAR)
- (9) Psicoticismo (PSI)
- (10) Síntomas Adicionales

Se obtienen también 3 índices de malestar psicológico:

- *Dimensión Sintomática Global (Global Severity Index - GSI):* Indicador numérico simple más sensible del sufrimiento psicológico global del sujeto, combinando la información sobre el número de síntomas y la intensidad de la angustia psicológica.

- *Total de Respuestas Positivas (Positive Symptom Total - PST):* revela el número de síntomas que el encuestado dice experimentar en algún grado y contribuye a

## MATERIAL Y MÉTODO

la interpretación del patrón global informando sobre la amplitud sintomática de la angustia psicológica del individuo.

- *Índice de Síntomas de Angustia Positivo (Positive Symptom Distress Index - PSDI)*: Indicador del estilo característico del individuo para experimentar el sufrimiento psíquico; nos informa sobre si el individuo maximiza o minimiza sus respuestas.

Para la corrección de este cuestionario se aplicó el protocolo de evaluación que consta en su manual.

- **Cuestionario CRI-A:** Consta de dos partes. En la primera, el sujeto debe describir el problema más importante que haya vivido en los últimos meses y realizar una valoración del mismo en una escala Likert en base a diez preguntas. La segunda parte consta de un total de 48 items con una escala de cuatro puntos para valoración primaria de la situación estresante. El cuestionario evalúa ocho tipos diferentes de respuestas de afrontamiento a circunstancias vitales estresantes. Estas respuestas se clasifican en ocho escalas:

- (1) Análisis Lógico (AL)
- (2) Revalorización Positiva (RP)
- (3) Búsqueda de Guía y Soporte (BG)
- (4) Resolución de Problemas (SP)
- (5) Evitación Cognitiva (EC)
- (6) Aceptación o Resignación (AR)
- (7) Búsqueda de Recompensas alternativas (BR)
- (8) Descarga Emocional (DE).

Las primeras cuatro escalas forman un primer conjunto que evalúa el afrontamiento en su faceta de aproximación y las otras cuatro escalas forman un segundo conjunto que evalúa la faceta de evitación. En cada uno de estos dos grupos, las primeras dos escalas evalúan las respuestas cognitivas, y la tercer y cuarta escala las respuestas conductuales del afrontamiento (Tabla 8).

Para la corrección de este cuestionario se aplicó el protocolo de evaluación que consta en su manual.

	Afrontamiento por aproximación	Afrontamiento por evitación
<b>Estrategias cognitivas de afrontamiento</b>	<p><b>Análisis Lógico (AL)</b> Ej: Pensar en diferentes soluciones para un problema</p> <p><b>Revalorización Positiva (RP)</b> Ej: Tratar de ver el lado bueno del problema</p>	<p><b>Evitación Cognitiva (EC)</b> Ej: Evitar pensar en el problema</p> <p><b>Aceptación o Resignación (AR)</b> Ej: Aceptar que no se puede hacer nada</p>
<b>Estrategias conductuales de afrontamiento</b>	<p><b>Búsqueda de Guía y Soporte (BG)</b> Ej: Obtener ayuda o consejo de expertos</p> <p><b>Resolución de Problemas (SP)</b> Ej: Decidir e implementar una solución</p>	<p><b>Búsqueda de Recompensas alternativas (BR)</b> Ej: Buscar distracciones alternativas</p> <p><b>Descarga Emocional (DE)</b> Ej: Llorar, entristecerse</p>

Tabla 8. Cuestionario CRI-A: Tipos de escalas.

Tomado de: Viñals Narváez, Ana Cristina. (2020). *Relación de factores psicológicos y comportamentales en pacientes con trastornos temporomandibulares y pacientes con migraña*. (Tesis doctoral). Universidad Complutense de Madrid, España.

- **Variables relacionadas con la evaluación de la sensibilización central (SC):** Para la evaluación de la SC se incluyeron dos cuestionarios que miden dos de sus manifestaciones: el Índice de Dolor Generalizado (Widespread Pain Index - WPI) y la Escala de Gravedad de Síntomas (Symptom Severity Score - SS-Score). También se evaluó la presencia de otros SSC, según la checklist propuesta por Neblett (18) (Tabla 9).
- ✓ El **WPI** cuantifica las zonas corporales dolorosas sin causa aparente en la última semana detallando la localización de las mismas. El valor del WPI se obtiene contando el número total de zonas dolorosas marcadas por el paciente y oscila entre 0 y 19 (169,170). Las variables estudiadas para el WPI fueron su puntuación total y la distribución de las zonas afectas.
- ✓ El **SS-Score** se compone a su vez de dos subcuestionarios: SS-Score 1ª parte y SS-Score 2ª parte.
  - **SS-Score 1ª parte:** Cuantifica la gravedad de la alteración del sueño, el grado de fatiga y la presencia de problemas cognitivos del paciente. El paciente debe determinar si, durante la última semana, la gravedad de estos 3 síntomas no hay sido un problema (valor 0); ha sido un problema leve, ocasional (valor 1); ha sido moderada, presente casi siempre (valor 2) o ha sido grave, persistente y le ha ocasionado grandes problemas (valor 3). Se debe realizar la suma de todos estos valores, dando un índice que oscila entre 0 y 9 (169,170).

## MATERIAL Y MÉTODO

- *SS-Score 2ª parte*: Valora el número de síntomas inespecíficos descritos en otros síndromes de sensibilidad central. Se puede interpretar con la puntuación directa obtenida de sumar el total de síntomas marcados por el paciente de un máximo de 40 (SS-Score 2 directo) o bien categorizando la puntuación (SS-Score 2 categorizado): hay que contar el número de síntomas marcados y puntuar de 0 a 3 (el valor del SS-Score 2 es 0 cuando el paciente no marca ningún síntoma; 1 cuando el paciente marca entre 1 y 10 síntomas; 2 cuando marca entre 11 y 24 y 3 cuando marca 25 síntomas o más) (169,170).

La puntuación total del SS-Score (SS-Score total) se obtiene de la suma de la puntuación del SS-Score 1ª parte con la puntuación del SS-Score 2ª parte categorizado. En el SS-Score se estudió la puntuación total, la de los dos subcuestionarios y la distribución de las respuestas de ambos cuestionarios.

<b>Variables relacionadas con la evaluación de la sensibilización central</b>	
<b>Cuantitativas</b>	<b>Unidades de medidas</b>
WPI	Nº (entre 0 y 19)
SS-Score	Nº (entre 0 y 12)
SS-Score 1	Nº (entre 0 y 9)
SS-Score 2 directo	Nº (entre 0 y 40)
SS-Score 2 categorizado	Nº (entre 0 y 3)
<b>Catégoricas</b>	<b>Categoría</b>
Síndromes de sensibilidad central	Fibromialgia (FM)
	Migraña
	Síndrome de colon irritable (SCI)
	Síndrome de fatiga crónica (SFC)
	Síndrome de estrés postraumático (EPT)
	Cistitis intersticial (CI)
	Síndrome de dolor miofascial
	Sensibilidad química múltiple
	Síndrome de dolor regional complejo
	Trastornos temporomandibulares (TTM)
Síndrome de piernas inquietas	

Tabla 9. Variables relacionadas con la evaluación de la sensibilización central.

#### 4. 2. Estadística descriptiva

Los resultados obtenidos fueron analizados con el programa IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

En primer lugar, se realizó la estadística descriptiva de todas las variables. En el caso de las variables cuantitativas se incluyó la media ( $\bar{X}$ ) y el error típico de la media (SEM), mientras que en el caso de las variables cualitativas se valoró el recuento, la prevalencia y los intervalos de confianza a 95% (IC 95%).

#### 4. 3. Estadística analítica

Para comparar las medias de las variables cuantitativas entre el grupo SBA y el grupo control se realizaron pruebas de t de Student para muestras independientes y test ANOVA. Las asociaciones entre las diferentes variables cualitativas se estudiaron mediante la chi cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ).

Para el análisis del **cortisol**, se realizó un ANOVA mixto 2x2 donde el cortisol es una variable intrasujeto dado que se mide tanto a las 9 a.m. como a las 12 p.m. en todos los sujetos, estableciéndose como variable intersujeto la presencia o no de SBA (ANOVA Mixto Medidas de Cortisol (9h, 12h) x Grupo (SBA, control)).

Además, teniendo en cuenta que la ansiedad tiene una relación directa con los niveles de cortisol, se decidió valorar la influencia de la ingesta de fármacos ansiolíticos como factor de confusión en los resultados obtenidos en el cortisol. Para ello, se realizó este mismo análisis (ANOVA Mixto Medidas de Cortisol (9h, 12h) x Grupo (SBA, control)) introduciendo como covariable la ingesta de fármacos ansiolíticos.

Se analizaron las diferencias de las medias de las puntuaciones de los **cuestionarios de SC** mediante análisis de varianza mixto (ANOVA) o su alternativa no paramétrica ( $\chi^2$ ), así como con análisis múltiples de varianza (MANOVA) para las puntuaciones de los cuestionarios, donde el Grupo (SBA, control) era el factor intersujeto y, las variables dependientes, las puntuaciones directas de las escalas de los cuestionarios utilizados.

Se calculó el área ROC de todos los cuestionarios así como su rendimiento diagnóstico, que incluyó el cálculo de la sensibilidad (S), especificidad (E), test de Youden y determinación del mejor punto de corte (PC), frente al gold standard de los criterios diagnósticos de la ICDH-III $\beta$  para SBA.

## *MATERIAL Y MÉTODO*

Se analizó en número de SSC reportados por los sujetos de ambos grupos, y la correlación entre el SBA y otros SSC en los sujetos del grupo SBA y del grupo control ( $\chi^2$ ).

Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo y los valores de  $p > 0,05$  hasta  $0,09$  se consideraron como valores con tendencia a la significación.

### III. RESULTADOS

## RESULTADOS

### 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se evaluaron un total de 84 sujetos. Hubo 2 sujetos que rechazaron acudir a la segunda cita del estudio, en la que se tomaban las muestras de saliva para la determinación del Mg y el cortisol, así como la medición del flujo salival. Ambos pertenecían al grupo control y fueron excluidos del estudio (Figura 2).

De los 82 sujetos incluidos, 40 pertenecían al grupo de los casos SBA y 42 al grupo control.

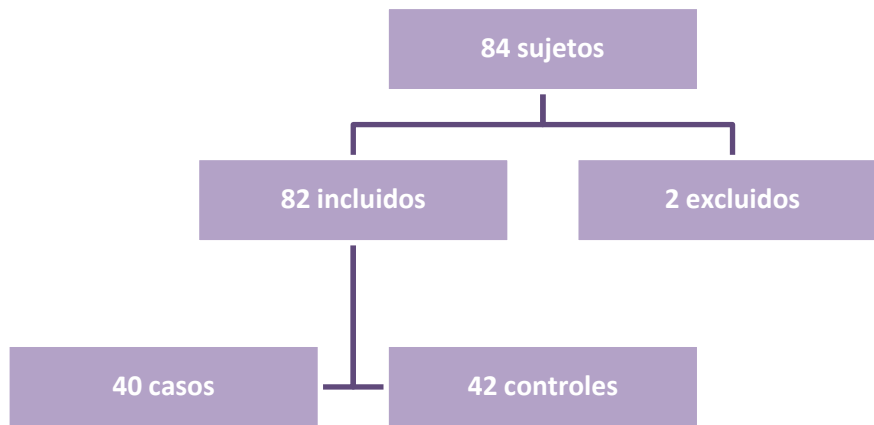


Figura 2. Participantes en el estudio.

## RESULTADOS

### 2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Los sujetos del grupo SBA y los del grupo control fueron pareados por sexo, edad y nivel socioeconómico, tal y como muestra la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en su distribución entre ambos grupos.

El grupo SBA incluía 40 pacientes, 3 hombres (7,5%) con una edad media de  $58,77 \pm 16,74$ , y 37 mujeres (92,5%), siendo su edad media  $62,65 \pm 13,23$ . En el grupo control había 3 hombres (7,1%) y 39 mujeres (92,9%), con una edad media de  $60,42 \pm 25,80$  y  $61,77 \pm 7,36$  respectivamente (Tabla 10).

Distribución según sexo y edad		SBA		$\chi^2$	p	t Student	p
		Casos n = 40	Controles n = 42				
Razón de sexo ♂:♀		3:37	3:39				
Sexo	Hombres	3 (7,5%)	3 (7,1%)	0,00	0,951		
	Mujeres	37 (92,5%)	39 (92,9%)				
Edad	Total	$62,36 \pm 13,31$	$61,68 \pm 9,10$			0,27	0,788
	Rango de edad	27,88 - 81,93	30,63 - 82,10				
	Hombres	$58,77 \pm 16,74$	$60,42 \pm 25,80$			0,09	0,930
	Rango de edad	39,44 - 68,79	30,63 - 75,85				
	Mujeres	$62,65 \pm 13,23$	$61,77 \pm 7,36$			0,35	0,724
	Rango de edad	27,88 - 81,93	48,66 - 82,10				

Tabla 10. Distribución de los sujetos según el sexo y la edad.

En referencia al nivel socioeconómico, el 27,5% de los pacientes SBA tenían un trabajo acorde a su titulación universitaria, frente al 21,5% de los controles. El porcentaje de sujetos que trabajaba por cuenta propia o realizaba trabajos no cualificados era mayor en el grupo control, mientras que el porcentaje de sujetos que desempeñaba tareas cualificadas o semicualificadas era mayor en el grupo de los casos. (Tabla 11).

Nivel socioeconómico	SBA		$\chi^2$	p
	Casos n = 40	Controles n = 42		
Profesiones asociadas a licenciaturas universitarias	10 (25,0%)	2 (4,8%)	0,67	0,413
Profesiones asociadas a diplomaturas universitarias	1 (2,5%)	7 (16,7%)		
Ocupaciones intermedias y autónomos	7 (17,5%)	10 (23,8%)		
Supervisores y trabajadores cualificados	3 (7,5%)	3 (7,1%)		
Sector primario y trabajadores semicualificados	10 (25,0%)	8 (19,0%)		
Trabajadores no cualificados	9 (22,5%)	12 (28,6%)		

Tabla 11. Nivel socioeconómico.

## RESULTADOS

El porcentaje de sujetos del grupo casos y del grupo control que se encontraba trabajando en el momento del estudio era muy similar. Por su parte, había un mayor número de sujetos jubilados o prejubilados en el grupo de los casos SBA, y un mayor número de sujetos desempleados, incapacitados para trabajar o dedicados a labores domésticas en el grupo control (Tabla 12).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a la ocupación actual (Tabla 12).

Ocupación actual	SBA		$\chi^2$	p
	Casos n = 40	Controles n = 42		
Trabajando	17 (42,5%)	18 (42,9%)	0,14	0,708
Desempleo	2 (5,0%)	4 (9,5%)		
Jubilado/prejubilado	18 (45,0%)	14 (33,3%)		
Incapacitado para trabajar	0 (0,0%)	1 (2,4%)		
Labores del hogar	3 (7,5%)	5 (11,9%)		

Tabla 12. Ocupación actual.

Con respecto al nivel de estudios, la mayoría de los sujetos del grupo control (47,6%) había finalizado los estudios primarios. El 14,3% habían realizado estudios de grado superior o equivalente y el 19% estudios universitarios. En el caso del grupo SBA, el porcentaje de pacientes con estudios universitarios ascendía al 27,5%, siendo un 12,5% los casos que no habían finalizado los estudios primarios (Tabla 13).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de casos y controles respecto al nivel de estudios.

Nivel de estudios	SBA		$\chi^2$	p
	Casos n =40	Controles n =42		
No sabe leer/escribir o EP incompletos	5 (12,5%)	4 (9,5%)	1,48	0,224
EP completa	9 (22,5%)	20 (47,6%)		
ES 1ª etapa	4 (10,0%)	2 (4,8%)		
ES 2ª etapa	7 (17,5%)	2 (4,8%)		
Grado superior/FP	4 (10,0%)	6 (14,3%)		
Estudios universitarios	11 (27,5%)	8 (19,0%)		

Tabla 13. Nivel de estudios.

## RESULTADOS

### 3. VARIABLES RELACIONADAS CON HÁBITOS PERSONALES

Respecto al consumo de tabaco, más del 50% de los sujetos eran no fumadores, tanto en el grupo SBA como en el grupo control. El porcentaje de pacientes ex fumadores era del 22,5% en el grupo SBA y del 26,2% en el grupo control. El porcentaje de pacientes fumadores era ligeramente superior en el grupo SBA que en el control (Figura 3). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $\chi^2 = 0,49$ ;  $p = 0,783$ ) (Tabla 14).

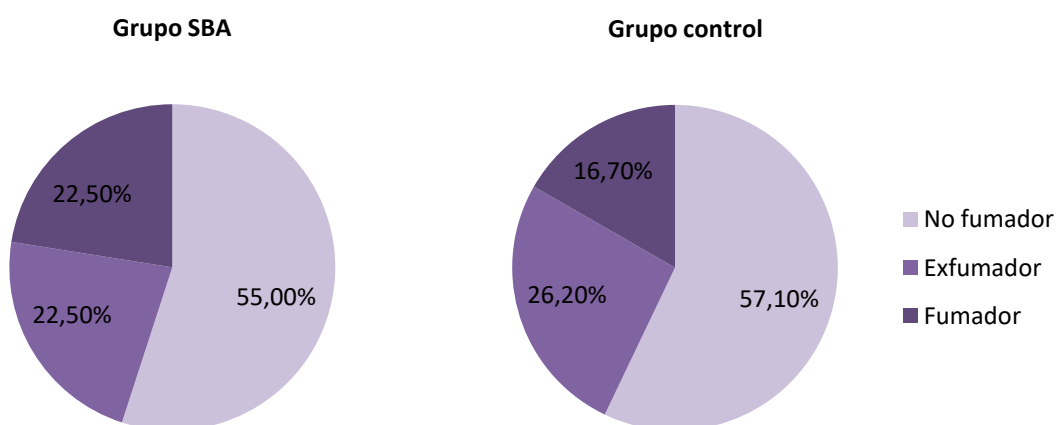


Figura 3. Hábito tabáquico.

El 100% de los sujetos fumadores del grupo SBA fumaban tabaco rubio de cajetilla. En el grupo control, la mayoría también consumía este tipo de tabaco, existiendo un pequeño porcentaje de sujetos (14,3%) que fumaba tabaco rubio de liar (Figura 4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $\chi^2 = 1,29$ ;  $p = 0,257$ ).

La media de cigarrillos diarios de los pacientes fumadores era de 11,78 (SEM = 3,30) en el grupo SBA y de 11,29 (SEM = 1,76) en el grupo control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (t de Student = 0,13;  $p = 0,898$ ) (Tabla 14).

## RESULTADOS

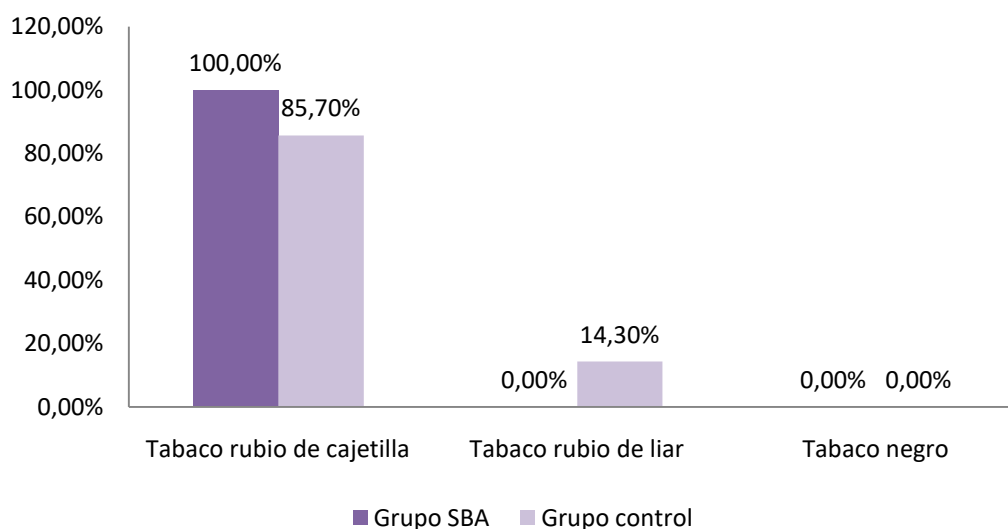


Figura 4. Tipo de tabaco consumido.

En lo referente al consumo de alcohol, en ambos grupos era mayor el porcentaje de sujetos que de forma ocasional tomaban alguna bebida alcohólica que los que nunca consumían nada. Aunque el número de sujetos que consumían alcohol era mayor en el grupo control que en el grupo SBA, eran los de este segundo grupo los que consumían mayor número de UBE a la semana: 7,33 UBE/sem (SEM = 1,28), frente a los 5,75 UBE/sem (SEM = 0,94) del grupo control.

Los datos obtenidos también muestran porcentajes elevados de consumo de cafeína tanto en el grupo SBA (92,5%) como en el control (85,7%). Al analizar los miligramos de cafeína consumidos al día, se determinó que los sujetos del grupo SBA consumían mayores cantidades de cafeína (145,43 mg/día; SEM = 24,53) que los del grupo control (111,71 mg/día; SEM = 18,84). En ambos grupos se determinó que el nivel de consumo de cafeína de la mayoría de los sujetos era bajo (50% tanto para el grupo SBA como para el control), siendo tan solo 2 sujetos SBA y 1 control los que presentaban un nivel de consumo de cafeína muy alto.

El 90% de los pacientes SBA así como el 83,3% de los controles referían no utilizar colutorios con alcohol.

Respecto al consumo de alimentos muy calientes o alimentos muy condimentados, la mayoría de los sujetos del grupo SBA así como la mayoría del grupo control referían no consumir este tipo de productos de forma habitual.

## RESULTADOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para ninguna de las situaciones anteriormente descritas (Tabla 14).

Hábitos personales		SBA		t Student	p	$\chi^2$	p
		Casos n = 40	Controles n = 42				
Consumo de tabaco	Sí	9 (22,5%)	7 (16,7%)			0,49	0,783
	No	31 (77,5%)	35 (83,3%)				
Nº de cigarrillos al día		11,78 (SEM = 3,30)	11,29 (SEM = 1,76)	0,13	0,898		
Consumo de alcohol	Sí	21 (52,5%)	28 (66,7%)			1,71	0,191
	No	19 (47,5%)	14 (33,3%)				
Nº de UBE por semana		7,33 (SEM = 1,28)	5,75 (SEM = 0,94)	1,02	0,311		
Consumo de cafeína	Sí	37 (92,5%)	36 (85,7%)			0,95	0,329
	No	3 (7,5%)	6 (14,3%)				
Mg de cafeína diaria		145,43 (SEM = 24,53)	111,71 (SEM = 18,84)	1,09	0,276		
Nivel de consumo de cafeína	Bajo	20 (50,0%)	21 (50,0%)			0,22	0,642
	Moderado	14 (35,0%)	17 (40,5%)				
	Alto	4 (10,0%)	3 (7,1%)				
	Muy alto	2 (5,0%)	1 (2,4%)				
Colutorio con alcohol	Sí	4 (10,0%)	7(16,7%)			0,78	0,376
	No	36 (90,0%)	35 (83,3%)				
Alimentos calientes	Sí	10 (25,0%)	17 (40,5%)			2,22	0,136
	No	30 (75,0%)	25 (59,5%)				
Alimentos condimentados	Sí	4 (10,0%)	5 (11,9%)			0,08	0,784
	No	36 (90,0%)	37 (88,1%)				

Tabla 14. Hábitos personales.

## RESULTADOS

El 50% de los pacientes del grupo SBA consumía entre un litro y medio y dos litros de agua al día, y solo el 7,5% de los pacientes ingería más de dos litros de agua diarios. En el caso de los controles, la mayoría de los sujetos (47,6%) consumía menos de litro y medio de agua al día; el 11,9% de los sujetos ingería más de dos litros/día. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $\chi^2 = 0,002$ ;  $p = 0,961$ ) (Figura 5).

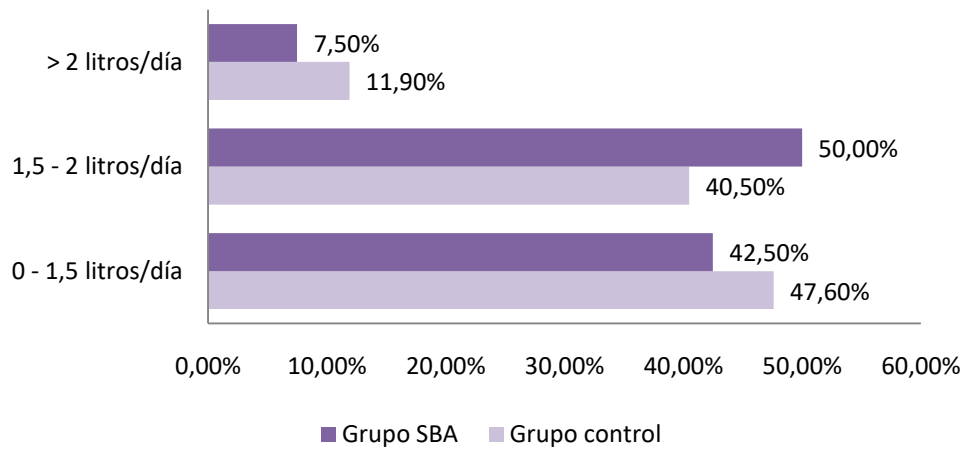


Figura 5. Ingesta de líquidos diaria.

## RESULTADOS

### 4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD GENERAL

En el grupo SBA, había un 75% de mujeres menopáusicas, frente a un 7,5% de pacientes perimenopáusicas. En el caso del grupo control, el porcentaje de mujeres con la menopausia era mayor (85,7%), frente a solo un 2,4% de participantes perimenopáusicas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos casos (Menopausia:  $\chi^2 = 1,49$ ;  $p = 0,221$ ; Perimenopausia:  $\chi^2 = 1,14$ ;  $p = 0,285$ ) (Figura 6).

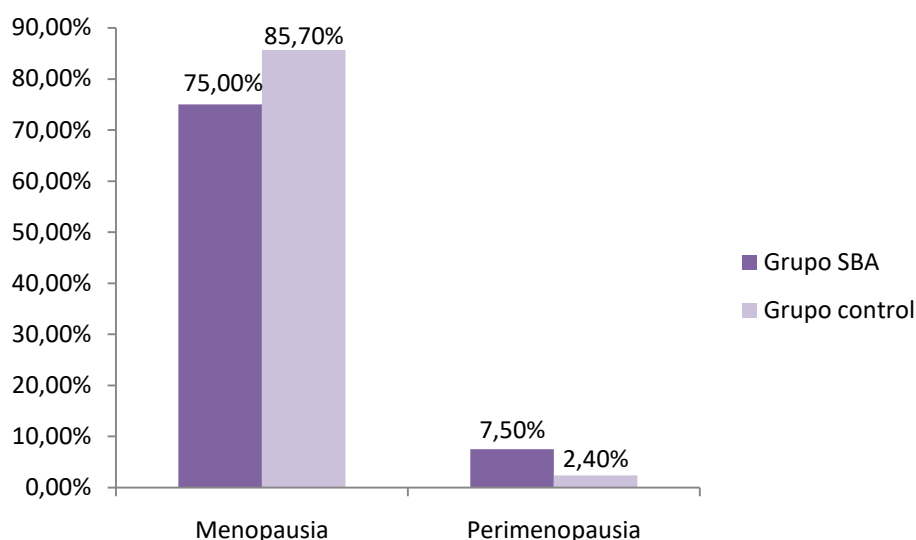


Figura 6. Alteraciones hormonales.

Ningún participante del estudio reportó tener déficit de vitaminas B1, B2, B6. El número de sujetos con anemia perniciosa y ferropenia fue muy similar en ambos grupos, sin que se obtuvieran diferencias estadísticamente significativas. Un 20% de los sujetos SBA refirió déficit de vitamina D, frente al 7,1% de controles, obteniéndose una tendencia a la significación ( $p = 0,088$ ) (Tabla 15).

Déficits y carencias nutricionales	SBA		$\chi^2$	p
	Casos n = 40	Controles n = 42		
Anemia perniciosa (Déficit vitamina B12)	2 (5,0%)	2 (4,8%)	0,00	0,960
Ferropenia	5 (12,5%)	4 (9,5%)	0,18	0,668
Déficit vitaminas B1, B2, B6	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Déficit vitamina D	8 (20,0%)	3 (7,1%)	2,92	<b>0,088<sup>t</sup></b>

Tabla 15. Déficits y carencias nutricionales (t:  $p > 0,05 < 0,09$ ).

## RESULTADOS

Las patologías sistémicas referidas con más frecuencia entre los participantes del estudio fueron la HTA (35% de los pacientes SBA; 28,6% de los sujetos del grupo control), las alteraciones gastrointestinales (40% de los SBA; 11,9% de los controles), las alteraciones óseas (grupo SBA 37,5%; grupo control 38,1%) y la alteración en el metabolismo de los lípidos (22,5% en el grupo SBA; 47,6% en el grupo control), aunque solo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el caso de las alteraciones gastrointestinales a favor de los casos ( $p = 0,040$ ) y de la alteración en el metabolismo de los lípidos a favor de los controles ( $p = 0,017$ ) (Tabla 16).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el reflujo gastroesofágico (ERGE) ( $p = 0,033$ ), siendo más prevalente en el grupo SBA que en el grupo control, y para las alteraciones músculo-esqueléticas ( $p = 0,043$ ), aunque en este caso el porcentaje de sujetos afectados era mayor en el grupo control que en el SBA (Tabla 16).

Enfermedades sistémicas	SBA		$\chi^2$	p
	Casos n =40	Controles n =42		
Hipertensión arterial (HTA)	14 (35,0%)	12 (28,6%)	0,39	0,532
Diabetes mellitus (DM)	DM I	1 (2,4%)	0,35	0,555
	DM II	3 (7,5%)		
Alteraciones tiroideas	Hipotiroidismo	3 (7,1%)	1,33	0,249
	Hipotiroidismo subclínico	0 (0,0%)		
	Hipertiroidismo	0 (0,0%)		
	Hipertiroidismo subclínico	1 (2,4%)		
Alteraciones gastrointestinales	16 (40,0%)	5 (11,9%)	8,49	<b>0,004*</b>
Alteraciones cardíacas	4 (10,0%)	5 (11,9%)	0,08	0,784
Alteraciones pulmonares	2 (5,0%)	2 (4,8%)	0,00	0,960
Cáncer	5 (12,5%)	2 (4,8%)	1,55	0,213
Alteraciones hepáticas	5 (12,5%)	3 (7,1%)	0,66	0,417
Alteraciones renales	4 (10,0%)	2 (4,8%)	0,82	0,366
Alteraciones músculo-esqueléticas	3 (7,5%)	10 (23,8%)	4,09	<b>0,043*</b>
Alteraciones óseas	15 (37,5%)	16 (38,1%)	0,00	0,956
Fibromialgia	2 (5,0%)	1 (2,4%)	0,39	0,530
Alteraciones autoinmunes	4 (10,0%)	3 (7,3%)	0,18	0,669
Alteraciones oculares	4 (10,0%)	6 (14,3%)	0,35	0,556
Reflujo gastroesofágico (ERGE)	15 (37,5%)	7 (16,7%)	4,53	<b>0,033*</b>
Alteración del metabolismo de los lípidos	9 (22,5%)	20 (47,6%)	5,66	<b>0,017*</b>
Alteraciones suprarrenales	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Cefaleas y migrañas	3 (7,5%)	1 (2,4%)	1,14	0,285

Tabla 16. Enfermedades sistémicas (\*:  $p < 0,05$ )

## RESULTADOS

Los fármacos más comúnmente utilizados por los participantes del estudio pertenecían al grupo de los protectores gástricos (40% de los casos SBA; 21,4% de los controles), ansiolíticos (40% de los casos y 21,4% de los controles), antihipertensivos (37,5% en el grupo SBA; 23,5% en el grupo control), hipolipemiantes (15% de los SBA; 33,3% de los controles), antidepresivos (32,5% de los casos SBA; 4,8% de los controles), diuréticos (27,5% en el grupo SBA; 14,3% en el grupo control) y suplementos de calcio o vitaminas (27,5% de los pacientes SBA; 14,3% de los controles) (Tabla 17).

Solamente se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el caso del tratamiento con fármacos antidepresivos ( $p = 0,001$ ) a favor de los SBA. Se obtuvo una tendencia a la significación en el caso de los antihipertensivos betabloqueantes ( $p = 0,080$ ), protectores gástricos ( $p = 0,068$ ) y ansiolíticos ( $p = 0,068$ ). También se obtuvo una tendencia a la significación para los hipolipemiantes, pero en este caso a favor de los controles ( $p = 0,053$ ) (Tabla 17).

Tratamiento farmacológico habitual		SBA		$\chi^2$	p
		Casos n = 40	Controles n = 42		
Antihipertensivos	IECAS	4 (10,0%)	4 (9,5%)	0,01	0,942
	Betabloqueantes	5 (12,5%)	1 (2,4%)	3,06	<b>0,080<sup>t</sup></b>
	ARA-II	6 (15,0%)	5 (11,9%)	0,17	0,681
Antidiabéticos orales	2 (5,0%)	2 (4,8%)	0,00	0,960	
Insulina	1 (2,5%)	1 (2,4%)	0,00	0,972	
Medicación para el tiroides	9 (22,5%)	4 (9,5%)	2,59	0,108	
Diuréticos	11 (27,5%)	6 (14,3%)	2,18	0,140	
Protectores gástricos	16 (40,0%)	9 (21,4%)	3,33	<b>0,068<sup>t</sup></b>	
Antiagregantes plaquetarios	5 (12,5%)	5 (11,9%)	0,01	0,935	
Anticoagulantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	
Hipolipemiantes	6 (15,0%)	14 (33,3%)	3,73	<b>0,053<sup>t</sup></b>	
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	7 (17,5%)	9 (21,4%)	0,20	0,654	
Bifosfonatos	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0,95	0,329	
Suplementos de calcio o vitaminas	11 (27,5%)	6 (14,3%)	2,18	0,140	
Ansiolíticos	16 (40,0%)	9 (21,4%)	3,33	<b>0,068<sup>t</sup></b>	
Antidepresivos	13 (32,5%)	2 (4,8%)	10,55	<b>0,001*</b>	
Antihistamínicos	1 (2,5%)	3 (7,1%)	0,94	0,332	
Medicina alternativa	8 (20,0%)	5 (11,9%)	1,01	0,316	

Tabla 17. Tratamiento farmacológico habitual (\*:  $p < 0,05$ ; t:  $p > 0,05 < 0,09$ ).

## RESULTADOS

### 5. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD ORAL

Los hábitos parafuncionales más frecuentes entre los sujetos del estudio, tanto para los pacientes SBA como para los controles, fueron el bruxismo (bruxismo probable de sueño/vigilia) seguido del mordisqueo yugal (Figura 7).

Un 5% de pacientes SBA presentó movimientos linguales anormales y un 2,5% el hábito de mordisqueo labial, mientras que un 2,4% de controles tenían el hábito de mordisqueo lingual (Figura 7).

En ningún caso, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Mordisqueo lingual:  $\chi^2 = 0,95$ ;  $p = 0,329$ ; Mordisqueo yugal:  $\chi^2 = 2,34$ ;  $p = 0,126$ ; Mordisqueo labial:  $\chi^2 = 1,05$ ;  $p = 0,306$ ; Bruxismo:  $\chi^2 = 0,118$ ;  $p = 0,73$ ; Movimientos linguales anormales:  $\chi^2 = 2,13$ ;  $p = 0,145$ ).

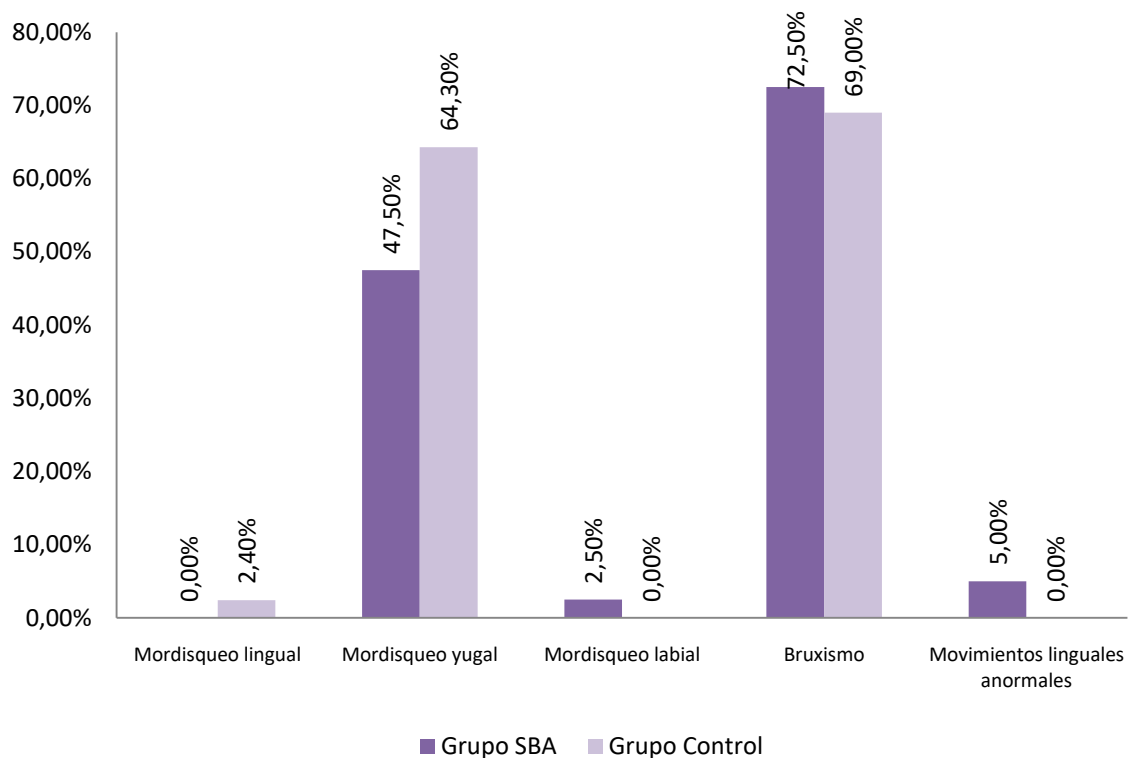


Figura 7. Hábitos parafuncionales.

## RESULTADOS

En lo referente al estado periodontal, la mayoría de los sujetos, tanto en el grupo SBA como en el grupo control, fueron clasificados como Código 1 o Código 2 del EPB. Un pequeño porcentaje de sujetos en ambos grupos (5,0% en el grupo SBA y 4,8% en el grupo control) fueron clasificados como Código 4 en el EPB. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 1,17$ ;  $p = 0,280$ ) (Figura 8).

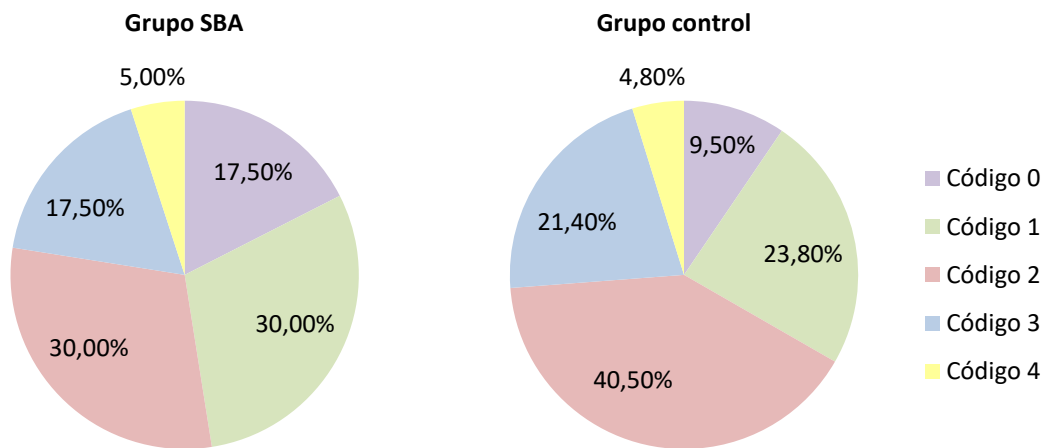


Figura 8. Examen periodontal básico

Para valorar la exposición a materiales potencialmente alergénicos evaluamos la presencia de obturaciones de amalgama y el uso de prótesis.

La presencia de obturaciones de amalgama era bastante más frecuente en el grupo SBA que en el grupo control, aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 0,21$ ;  $p = 0,650$ ) (Figura 9).

Con respecto al uso de prótesis con componente acrílico en contacto con la mucosa oral (híbridas o removibles), también era ligeramente más frecuente en el grupo de pacientes SBA. En este caso, tampoco obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $\chi^2 = 0,44$ ;  $p = 0,505$ ) (Figura 9).

## RESULTADOS

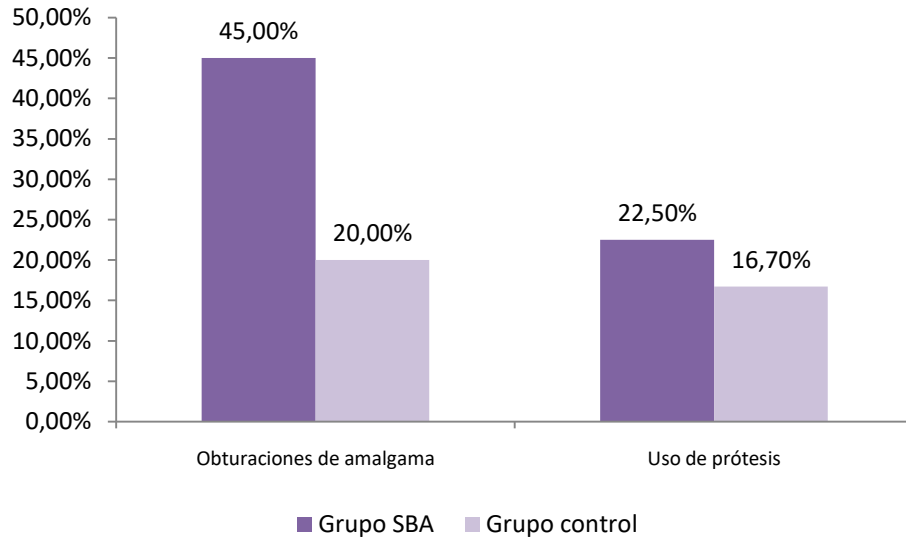


Figura 9. Posibilidad de alergia de contacto.

La mayoría de los participantes del estudio, ya fueran casos SBA o controles, no utilizaban ningún tipo de prótesis dental. El 12,5% de los pacientes SBA utilizaba prótesis en ambas arcadas, situación que se dio en el 4,8% de los controles, y un 10,0% de casos SBA utilizaba únicamente prótesis superior, frente al 7,1% de los controles. En el caso de la prótesis inferior, era utilizada por un 4,8% de controles, pero ningún paciente SBA utilizaba este tipo de prótesis únicamente (Figura 10).

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 0,12$ ;  $p = 0,733$ ).

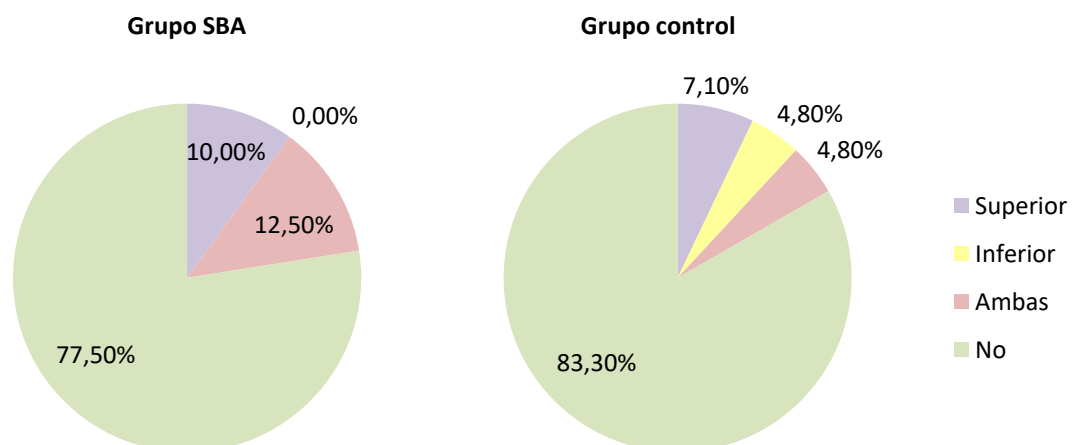


Figura 10. Uso de prótesis

## RESULTADOS

El tipo de prótesis que los participantes del estudio utilizaban con más frecuencia, tanto los casos SBA como los controles, era la prótesis completa o parcial de acrílico, seguida de los esqueléticos y, por último, las prótesis sobre implantes híbridas o sobredentaduras (Figura 11).

No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas para las prótesis completas/parcial de acrílico ( $\chi^2 = 0,18$ ;  $p = 0,668$ ) ni para los esqueléticos ( $\chi^2 = 0,21$ ;  $p = 0,646$ ), pero sin una tendencia a la significación en el caso de las prótesis híbridas o sobredentaduras, utilizadas con mucho más frecuencia por los pacientes del grupo SBA ( $\chi^2 = 3,23$ ;  $p = 0,072^t$ ).

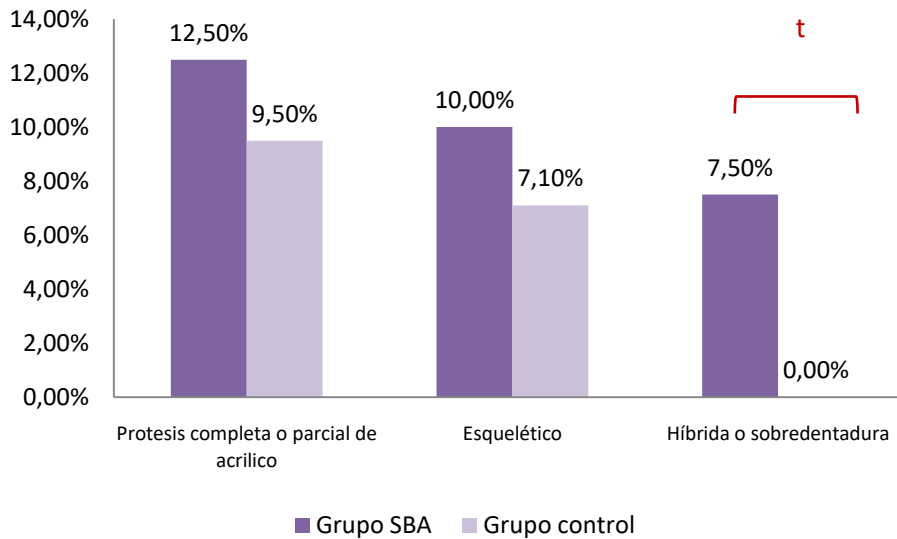


Figura 11. Tipo de prótesis (t:  $p > 0,05 < 0,09$ ).

## RESULTADOS

### 6. VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SBA

El síntoma descrito con más frecuencia por los pacientes SBA de nuestro estudio fue el ardor, en un 92,5% de los casos, seguido por el escozor y el picor. Los síntomas de dolor y arenilla fueron descritos de forma mucho menos frecuente (Figura 12).

Además, un 55% de pacientes SBA describía su clínica con otros síntomas, como sensación de heridas, llagas, burbujitas, etc. (Figura 12).

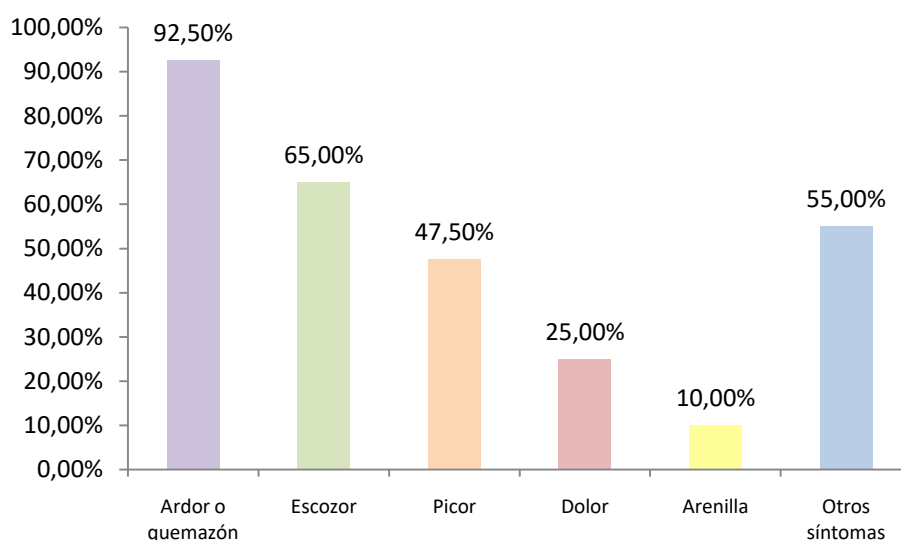


Figura 12. Tipo de síntoma (% de pacientes que refiere ese tipo de síntoma).

Lo más frecuente fue que los pacientes refirieran tener 3 síntomas (30%), seguido de 2 síntomas (27,5%) y 4 síntomas (22,5%). Solo un 10% de pacientes refirió tener un único síntoma o 5 síntomas (Figura 13).

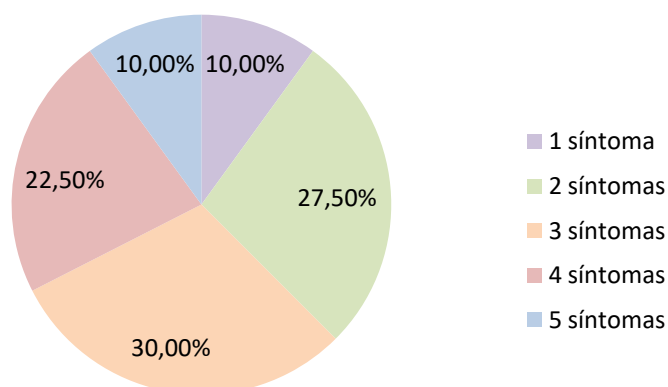


Figura 13. Nº de síntomas referidos por los pacientes

## RESULTADOS

La intensidad media de los síntomas era de 7,98 sobre 10 en una EVA y el tiempo medio de evolución de la enfermedad de aproximadamente 5 años (59,82 meses) (Tabla 18).

Características clínicas del SBA	Mínimo	Máximo	Media	SEM
Intensidad de síntomas (EVA)	2	10	7,98	0,29
Tiempo de evolución (meses)	4	240	59,82	8,77

Tabla 18. Características clínicas del SBA.

La mayoría de los pacientes (82,5%) refería dos o más localizaciones de su sintomatología. Solo el 17,5% de los pacientes la localizaba en una única área de la boca (Figura 14).

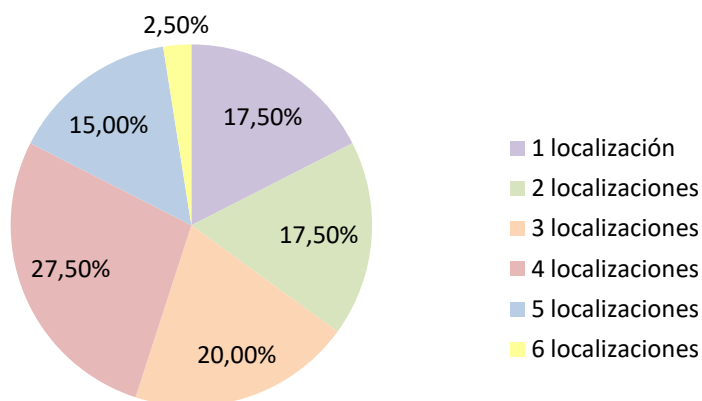


Figura 14. Número de localizaciones afectadas.

La localización más frecuente de la sintomatología era la lengua: un 50% de los pacientes refería molestias en toda la lengua; un 42,5% en los bordes laterales y un 35% solo en el tercio anterior (Figura 15).

Tras la lengua, las localizaciones afectadas con más frecuencia eran los labios, el paladar, la orofaringe y la encía (Figura 15).

## RESULTADOS

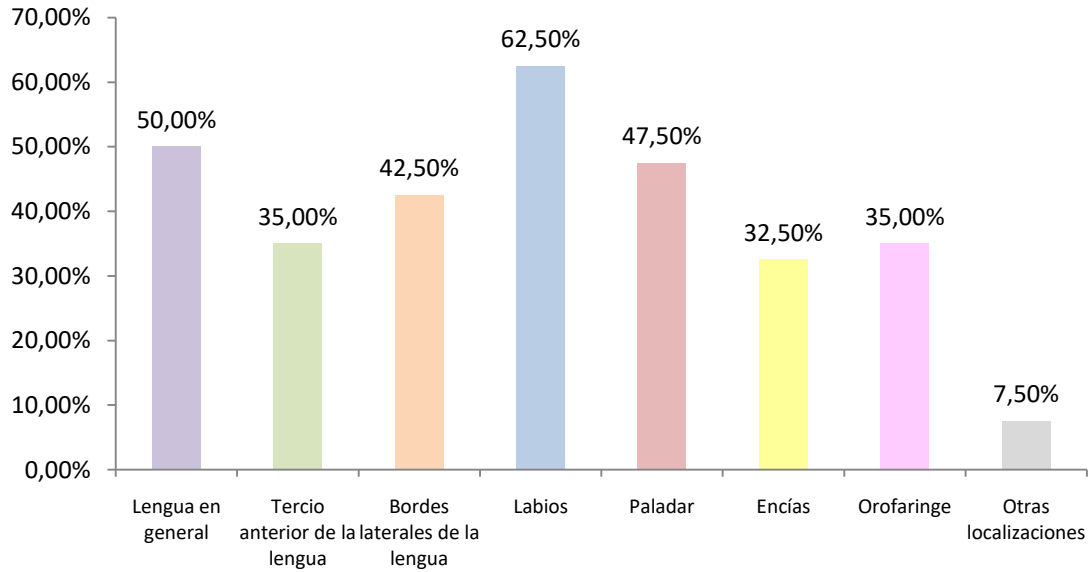


Figura 15. Localización de la sintomatología (% de pacientes que refiere esa localización).

El tipo I de Lamey y Lewis fue el más frecuente entre los pacientes SBA, seguido por el tipo II y en último lugar el tipo III (Figura 16).

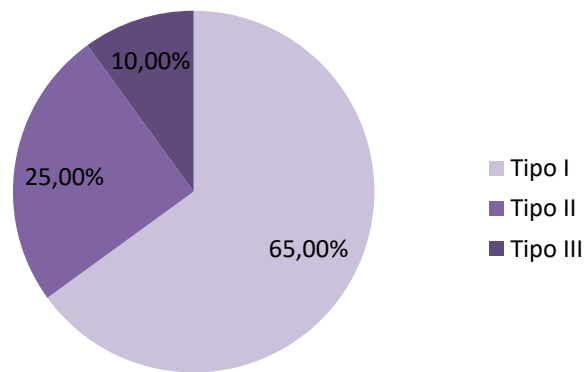


Figura 16. Tipo de Lamey y Lewis.

## RESULTADOS

El tratamiento odontológico y la depresión/ansiedad eran los factores que los pacientes referían con más frecuencia como desencadenantes del SBA, seguidos por los problemas personales/familiares y los problemas gastrointestinales. Solo un 7,5% de los pacientes no asociaba ninguna causa con el comienzo de su patología (Figura 17).

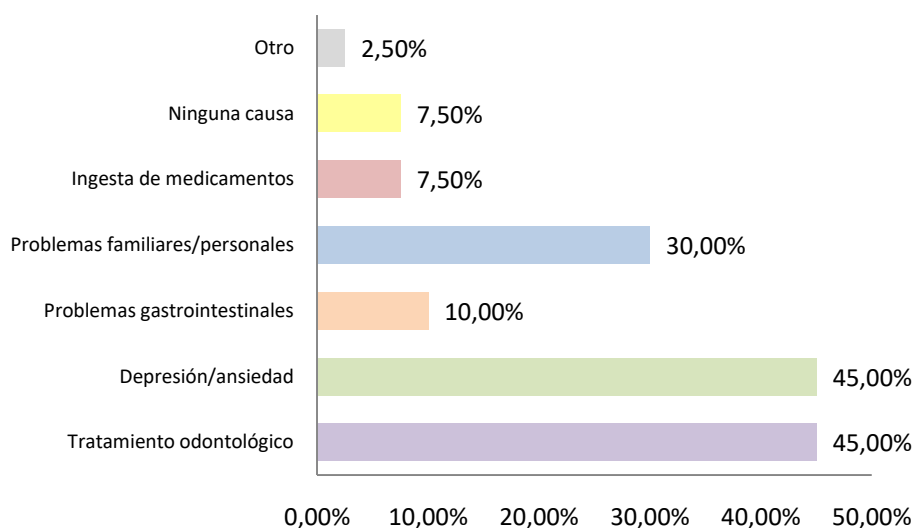


Figura 17. Factores desencadenantes (% de pacientes que refiere ese factor desencadenante)

Entre los factores descritos por los pacientes SBA como factores que mejoran su sintomatología, destaca el consumo de agua o bebidas frías, el acto de comer o la realización de enjuagues bucales. Por otra parte, los pacientes describen el consumo comida caliente o ácida como los factores que más empeoran su patología (Tabla 19).

Factores modificantes de la sintomatología					
Mejoría	N	%	Empeoramiento	N	%
Agua/bebida fría	18	45,00%	Ácidos	19	47,50%
Comida	16	40,00%	Comida caliente	10	25,00%
Enjuagues	7	17,50%	Agua/bebidas	7	17,50%
Tener algo en la boca	6	15,00%	Picantes	5	12,50%
Chicle	6	15,00%	Dulce	5	12,50%
Dormir	3	7,50%	Alcohol	3	7,50%
			Nervios	3	7,50%

Tabla 19. Factores modificantes de la sintomatología.

## RESULTADOS

Con respecto a las alteraciones del gusto, el 57,5% de los pacientes del grupo SBA reportaron disgeusia. En el grupo control, ningún sujeto sufría dichas alteraciones del gusto, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2= 33,56$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 18)..

Además, el 20% de los sujetos del grupo SBA también describieron sensaciones fantasma (sensación de caída de diente, molestias al hablar o lavarse los dientes), frente al 2,4% de los controles. En este caso también se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2= 6,43$ ;  $p = 0,011$ ) (Figura 18).

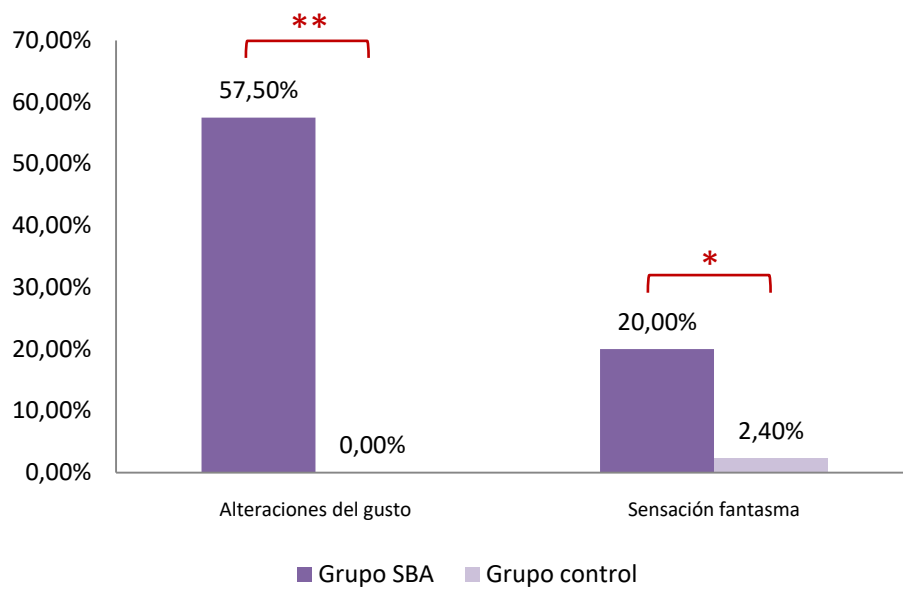


Figura 18. Alteración del gusto y sensación fantasma (\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,001$ )

## RESULTADOS

### 7. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALIVA Y SUS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En lo referente a la sensación subjetiva de saliva, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $\chi^2 = 9,45$ ;  $p = 0,002$ ). Mientras que los sujetos del grupo SBA refirieron sensación de xerostomía en el 47,5% de los casos, el grupo control presentó un porcentaje mucho menor, de solo el 14,2%. El porcentaje de pacientes que refirió sialorrea fue muy bajo en ambos grupos (2,5% y 4,8% en el grupo SBA y el grupo control, respectivamente) (Figura 19).

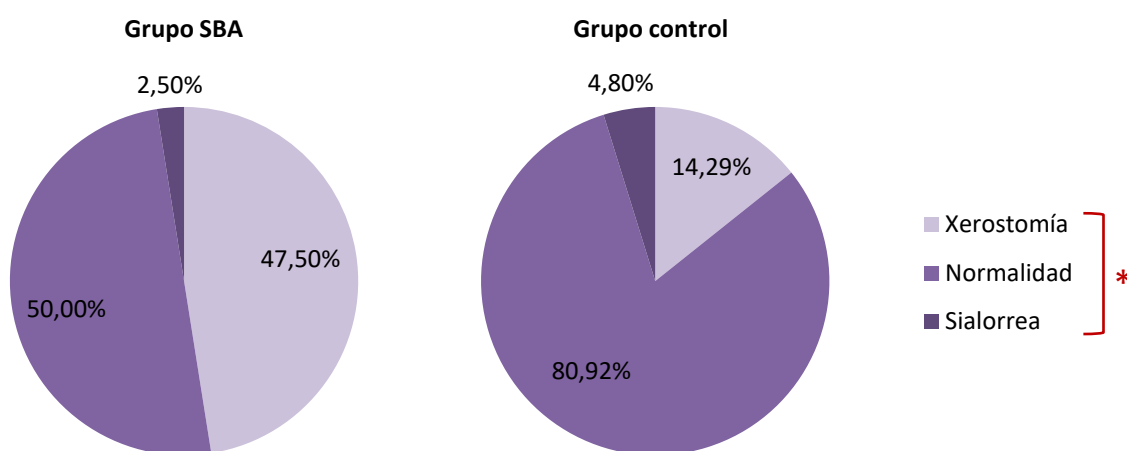


Figura 19. Sensación subjetiva de saliva en los sujetos del grupo SBA y del grupo control (\*:  $p < 0,05$ )

Tanto la cantidad de saliva en reposo como el FSR presentaron unos valores muy similares en el grupo SBA y en el grupo control. Hubo 2 sujetos en cada grupo que presentaban disminución del FSR. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 20).

Con respecto a la cantidad de saliva estimulada y el FSE, los valores obtenidos en ambos grupos son nuevamente similares. Hubo disminución del FSE en el 7,5% de los sujetos del grupo SBA, frente al 4,8% de los sujetos del grupo control. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 20).

## RESULTADOS

Saliva	SBA		t Student	p	$\chi^2$	p
	Casos n = 40	Controles n = 42				
Saliva en reposo (mL)	2,07 (SEM = 0,24)	2,28 (SEM = 0,25)	0,62	0,538		
FSR (mL/min)	0,41 (SEM= 0,04)	0,46 (SEM= 0,04)	0,62	0,538		
Disminución FSR	Sí	2 (5%)	2 (4,8%)		0,00	0,960
	No	38 (95%)	40 (95,2%)			
Saliva estimulada (mL)	5,00 (SEM = 0,30)	5,57 (SEM = 0,39)	1,14	0,259		
FSE (mL/min)	1,00 (SEM = 0,06)	1,11 (SEM = 0,07)	1,14	0,259		
Disminución FSE	Sí	3 (7,5%)	2 (4,8%)		0,27	0,607
	No	37 (92,5%)	40 (95,2%)			

Tabla 20. Variables relacionadas con la saliva.

El valor del pH medido en la saliva de los sujetos del grupo casos SBA fue de 6,65 y en el grupo control fue de 6,69. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 21).

Los valores de magnesio en saliva en ambos grupos fueron muy similares, sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas (Tabla 21).

Parámetros salivales bioquímicos	SBA		t Student	p
	Casos n = 40	Controles n = 42		
pH	6,65 (SEM = 0,07)	6,69 (SEM = 0,06)	0,572	0,569
Magnesio ( $\mu\text{mol/well}$ )	1,46 (SEM = 0,03)	1,49 (SEM = 0,03)	0,708	0,481

Tabla 21. Parámetros salivales bioquímicos.

Con respecto al cortisol, en el grupo SBA se obtuvieron valores de 0,42 $\mu\text{g/dL}$  en la muestra de saliva 9-10 a.m. y de 0,18 $\mu\text{g/dL}$  en la muestra 12-13 p.m. En el grupo control, los valores obtenidos fueron de 0,31 $\mu\text{g/dL}$  y de 0,27 $\mu\text{g/dL}$ , en las muestras de 9-10 a.m. y 12-13 p.m., respectivamente (Tabla 22).

El ANOVA Mixto Medidas de Cortisol (9-10 a.m., 12-13 p.m.) x Grupo (SBA, control) reveló que se encontraron diferencias significativas para las medidas de cortisol entre las 9-10 a.m. y las

## RESULTADOS

12-13 p.m., independientemente del grupo ( $F = 8,190$ ;  $p = 0,005$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos independientemente de la hora de la medida. No obstante, apareció una fuerte tendencia a la significación en la interacción Medida de cortisol x Grupo ( $F = 3,770$ ;  $p = 0,056$ ). Los análisis post-hoc mostraron para el grupo SBA diferencias estadísticamente significativas entre las medidas de cortisol a las 9-10 a.m. y a las 12-13 p.m. ( $\Delta\bar{X} = 0,236$ ;  $p = 0,001$ ) (Tabla 24).

Es decir, como se puede observar en la figura 20, a primera hora de la mañana los niveles de cortisol eran superiores a los del grupo control, pero se produce una caída significativa del cortisol a las 12-13 p.m., que no se observa en el grupo control. En el caso del grupo control, no se encontraron diferencias significativas (Tabla 24).

Cortisol		SBA		F	p	$\eta_p^2$	$\pi$
		Casos <i>n</i> = 40	Controles <i>n</i> = 42				
Medida de cortisol	Cortisol 9-10 a.m. ( $\mu\text{g/dL}$ )	0,42 (SEM = 0,07)	0,31 (SEM = 0,04)	8,190	<b>0,005*</b>	0,093	0,807
	Cortisol 12-13 p.m. ( $\mu\text{g/dL}$ )	0,18 (SEM = 0,02)	0,27 (SEM = 0,04)				
Medida de cortisol x Grupo	Cortisol 9-10 a.m. ( $\mu\text{g/dL}$ )	0,42 (SEM = 0,07)	0,31 (SEM = 0,04)	3,770	<b>0,056<sup>t</sup></b>	0,045	0,483
	Cortisol 12-13 p.m. ( $\mu\text{g/dL}$ )	0,18 (SEM = 0,02)	0,27 (SEM = 0,04)				

Tabla 22. ANOVA Mixto (\*:  $p < 0,05$ ; t:  $p > 0,05 < 0,09$ ).

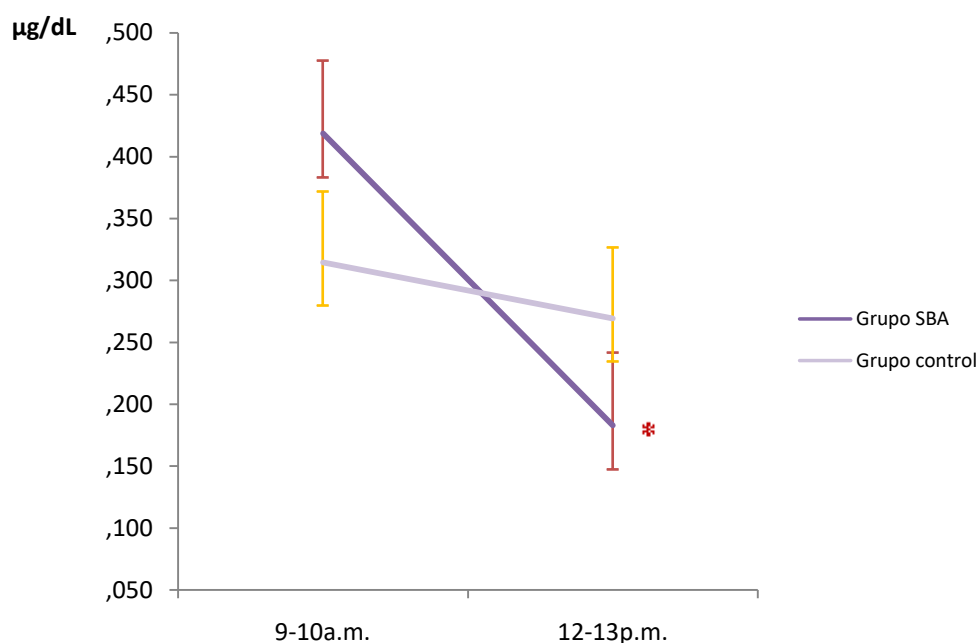


Figura 20. Medidas de cortisol intrasujeto (\*:  $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Teniendo en cuenta que la ansiedad tiene una relación directa con los niveles de cortisol, se decidió valorar la influencia de la ingesta de fármacos ansiolíticos como factor de confusión en los resultados obtenidos en el cortisol.

En el ANOVA Mixto Medidas de Cortisol (9-10 a.m., 12-13 p.m.) x Grupo (SBA, control) incluyendo la covariable ingesta de fármacos ansiolíticos no se encontraron diferencias significativas para ninguno de los factores, la covariable ansiolíticos y las interacciones entre ellos, excepto para la interacción Medida de cortisol x Grupo ( $F = 4,365$ ;  $p = 0,040$ ) (Tabla 23). Los análisis post-hoc mostraron los mismos resultados que en el ANOVA sin introducir covariables; es decir, diferencias estadísticamente significativas entre las medidas de cortisol a las 9-10 a.m. y a las 12-13 p.m. para el grupo SBA ( $\Delta\bar{X} = 0,246$ ;  $p = 0,001$ ) (Tabla 24).

		F	p	$\eta_p^2$	$\pi$
Ansiolíticos	Medida de cortisol	0,029	0,865	0,000	0,053
	Medida de cortisol x Ansiolíticos	0,880	0,351	0,011	0,153
	Medida de cortisol x Grupo	4,365	<b>0,040*</b>	0,052	0,541

Tabla 23. ANOVA Mixto (Covariable Ansiolíticos) (\*:  $p < 0,05$ ; t:  $p > 0,05 < 0,09$ ).

		$\Delta\bar{X}$	p	Límite inferior	Límite superior
Grupo SBA	Cortisol	0,236	<b>0,001*</b>	0,096	0,376
	Covariable Ansiolíticos	0,246	<b>0,001*</b>	0,104	0,387
Grupo control	Cortisol	0,045	0,512	0,091	0,182
	Covariable Ansiolíticos	0,036	0,606	0,102	0,174

Tabla 24. Post-Hoc del ANOVA Mixto (\*:  $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

### 8. VARIABLES RELACIONADAS CON FACTORES PSICOLÓGICOS

#### 8.1. Variables relacionadas con factores psicológicos auto-referidos

Al analizar las variables relacionadas con factores psicológicos auto-referidos, observamos que un 50% de los pacientes del grupo SBA reportaron situaciones de pérdida de seres queridos y presencia de problemas familiares. Dichas situaciones son referidas menos frecuentemente por los sujetos del grupo control (Figura 21).

Los casos SBA también reportan con más frecuencia problemas para dormir, depresión, hipocondría y cancerofobia, mientras que los controles refieren mayores porcentajes de ansiedad y problemas laborales (Figura 21).

Únicamente obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la pérdida de seres queridos ( $\chi^2 = 16,21$ ;  $p < 0,001$ ) y la cancerofobia ( $\chi^2 = 4,36$ ;  $p = 0,037$ ) a favor de los SBA. Se obtuvo una tendencia a la significación en los casos de depresión ( $\chi^2 = 3,36$ ;  $p = 0,067$ ) y problemas familiares ( $\chi^2 = 3,09$ ;  $p = 0,079$ ).

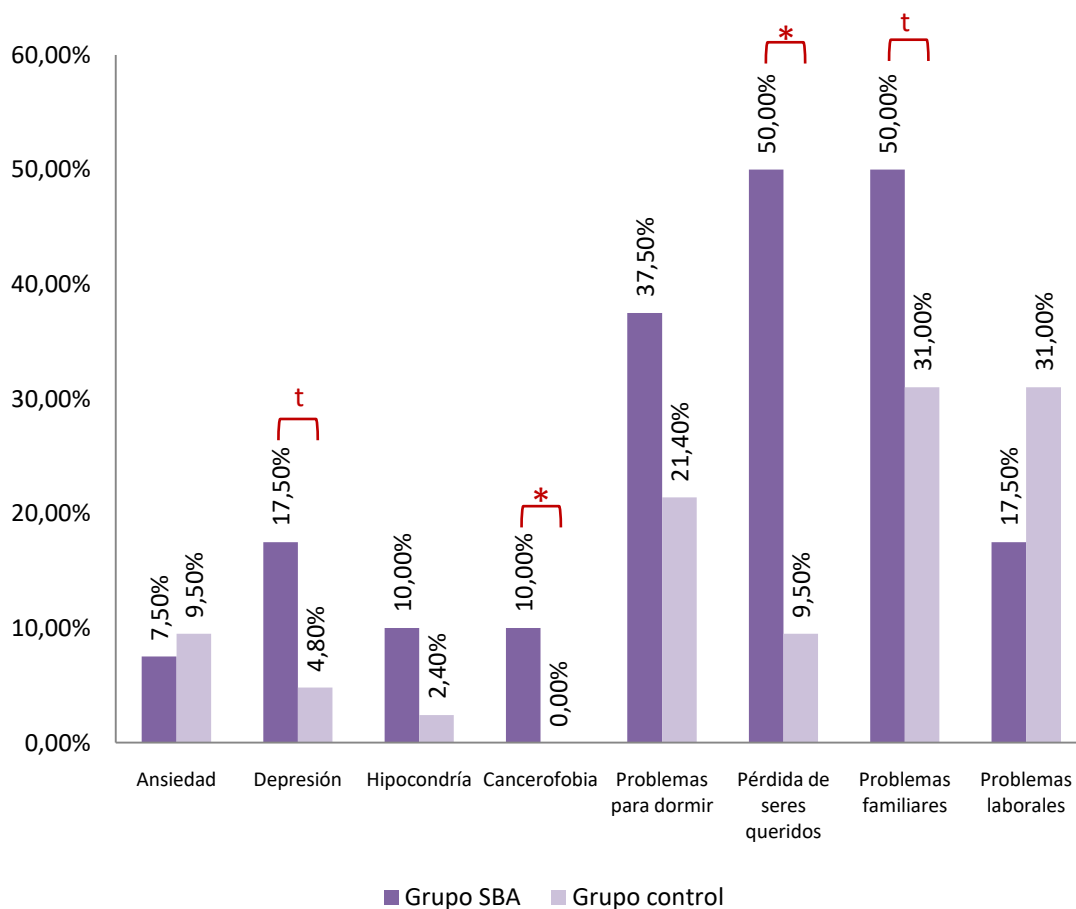


Figura 21. Factores psicológicos auto-referidos.

## RESULTADOS

### 8.2. Variables relacionadas con la evaluación de síntomas psicopatológicos y el análisis de las estrategias de afrontamiento del estrés

#### 8.2.1. CUESTIONARIO SCL-90-R

- **Síntomas psicopatológicos**

El análisis del cuestionario SCL-90-R muestra que el grupo SBA presenta valores superiores al grupo control en las 9 escalas de síntomas psicopatológicos que mide este cuestionario (Tabla 25) (Figura 22). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de los SBA en todas las escalas salvo para la Ansiedad Fóbica (FOB) y la Ideación Paranoide (PAR) (Tabla 25).

Síntomas psicopatológicos	SBA				F	p	$\eta_p^2$	$\pi$
	Casos n = 40		Controles n = 42					
	Media	SEM	Media	SEM				
Somatización (SOM)	0,98	0,13	0,59	0,08	7,238	<b>0,009*</b>	0,083	0,757
Obsesividad-Compulsión (OBS)	1,02	0,13	0,68	0,09	4,777	<b>0,032*</b>	0,056	0,579
Sensibilidad Interpersonal (INT)	0,80	0,11	0,51	0,07	4,986	<b>0,028*</b>	0,059	0,597
Depresión (DEP)	1,10	0,13	0,78	0,07	4,842	<b>0,031*</b>	0,057	0,585
Ansiedad (ANS)	0,78	0,10	0,46	0,06	7,126	<b>0,009*</b>	0,082	0,751
Hostilidad (HOS)	0,71	0,12	0,36	0,06	7,043	<b>0,010*</b>	0,081	0,746
Ansiedad Fóbica (FOB)	0,35	0,08	0,21	0,05	2,365	0,128	0,029	0,330
Ideación Paranoide (PAR)	0,73	0,11	0,50	0,08	2,661	0,107	0,032	0,364
Psicoticismo (PSI)	0,38	0,09	0,13	0,03	7,244	<b>0,009*</b>	0,083	0,758

Tabla 25. Síntomas psicopatológicos SCL-90-R (\*: p < 0,05).

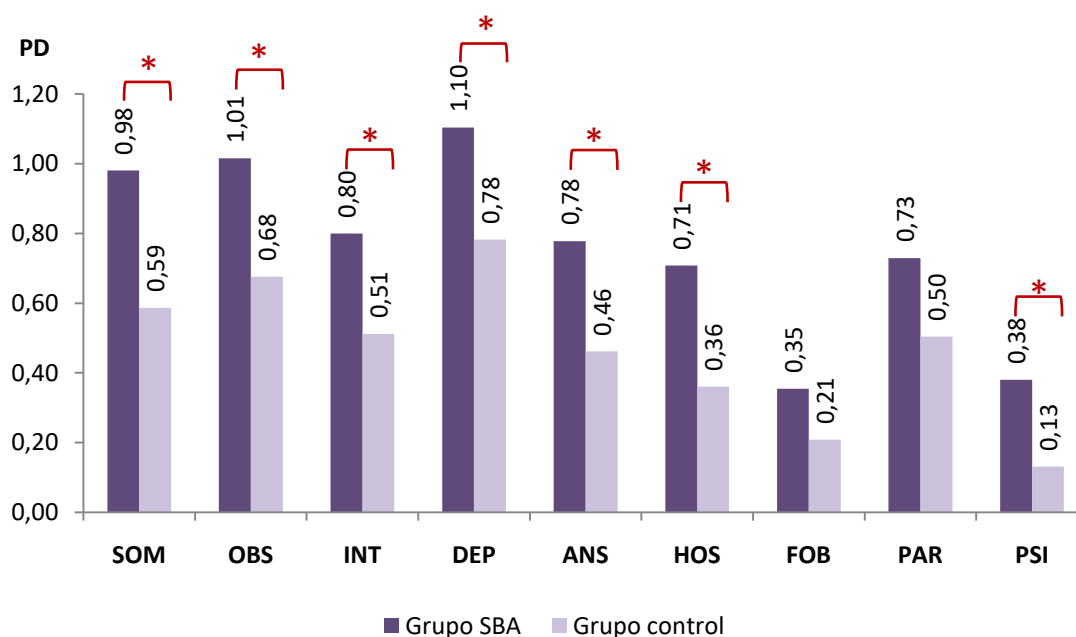


Figura 22. Síntomas psicopatológicos SCL-90-R (\*: p < 0,05).

## RESULTADOS

- **Índices globales**

El análisis de los índices globales muestra que el grupo SBA presenta valores superiores en el GSI, PST y PSDI frente al grupo control (Tabla 26) (Figura 23). Se obtienen diferencias estadísticamente significativas para los 3 índices globales (Tabla 26).

Índices globales	SBA				F	p	$\eta_p^2$	$\pi$
	Casos n = 40		Controles n = 42					
	Media	SEM	Media	SEM				
GSI	0,82	0,09	0,50	0,05	9,309	<b>0,003*</b>	0,104	0,854
PST	35,75	3,01	28,19	2,07	4,363	<b>0,040*</b>	0,052	0,541
PSDI	1,93	0,08	1,56	0,07	11,837	<b>0,001*</b>	0,129	0,925

Tabla 26. Índices globales SCL-90-R (\*: p < 0,05).

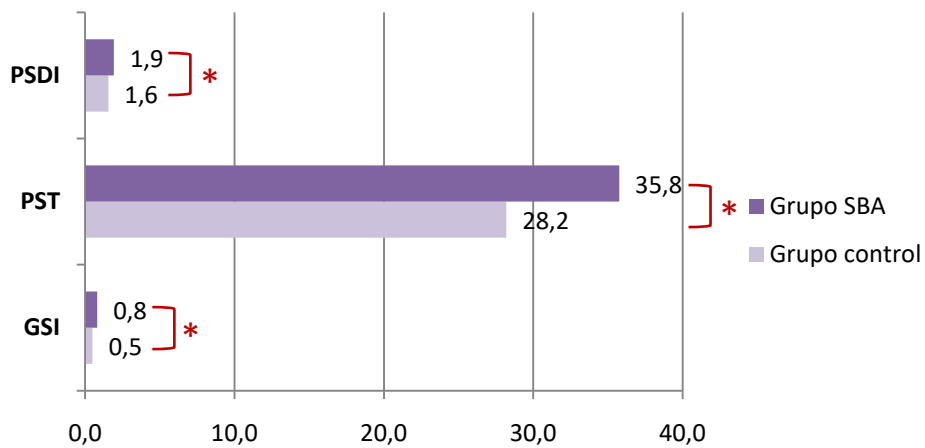


Figura 23. Índices globales SCL-90-R (\*: p < 0,05).

## RESULTADOS

### 8.2.2. CUESTIONARIO CRI-A

- **Escalas de afrontamiento del estrés**

El grupo de casos SBA muestra valores superiores al grupo control para las escalas Búsqueda de Guía y Soporte (BG), Resolución de Problemas (SP), Evitación Cognitiva (EC), Búsqueda de Recompensas alternativas (BR) y Descarga Emocional (DE). Los valores son superiores en el grupo control en las escalas Análisis Lógico (AL), Revalorización Positiva (RP) y Aceptación o Resignación (AR) (Tabla 27) (Figura 24).

Las diferencias son estadísticamente significativas en los casos de Búsqueda de Guía y Soporte (BG) y Descarga Emocional (DE) (Tabla 27).

Escalas de afrontamiento de estrés	SBA				F	p	$\eta_p^2$	$\pi$
	Casos n = 40		Controles n = 42					
	Media	SEM	Media	SEM				
Análisis Lógico (AL)	7,95	0,62	8,19	0,72	0,064	0,801	0,001	0,057
Revalorización Positiva (RP)	9,63	0,78	10,83	0,78	1,210	0,275	0,015	0,192
Búsqueda de Guía y Soporte (BG)	11,05	0,63	8,43	0,67	8,196	<b>0,005*</b>	0,093	0,807
Resolución de Problemas (SP)	11,03	0,66	10,64	0,74	0,148	0,701	0,002	0,067
Evitación Cognitiva (EC)	9,00	0,68	8,17	0,62	0,820	0,368	0,010	0,146
Aceptación o Resignación (AR)	9,15	0,55	9,52	0,53	0,240	0,626	0,003	0,077
Búsqueda de Recompensas alternativas (BR)	6,03	0,63	5,33	0,59	0,642	0,426	0,008	0,124
Descarga Emocional (DE)	5,80	0,56	4,19	0,48	4,777	<b>0,032*</b>	0,056	0,579

Tabla 27. Escalas de afrontamiento de estrés CRI-A (\*: p < 0,05).

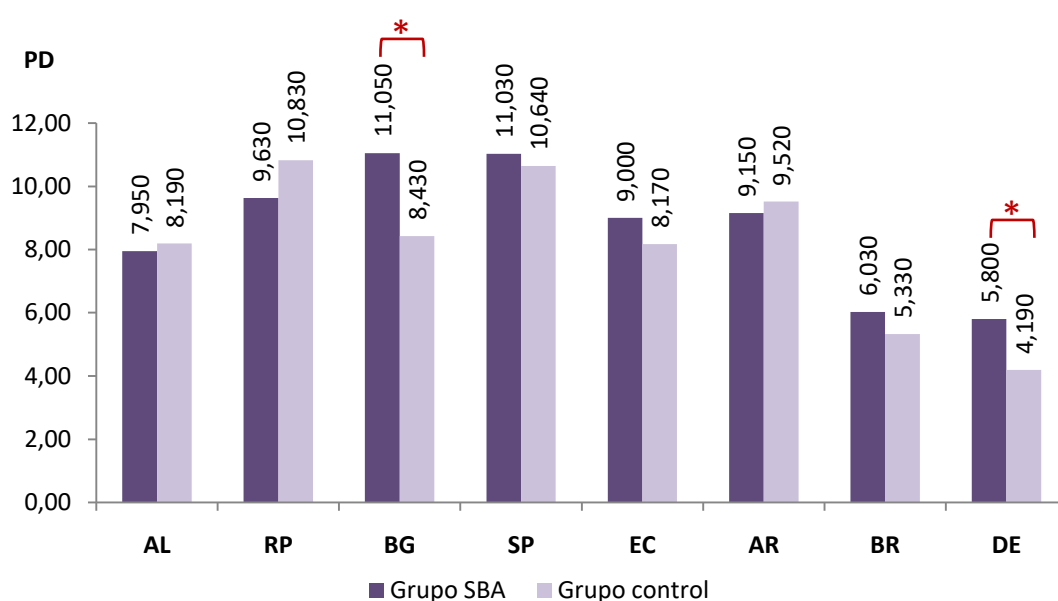


Figura 24. Escalas de afrontamiento de estrés CRI-A (\*: p < 0,05).

## RESULTADOS

- **Tipos de estrategias**

- *Estrategias de aproximación:* AL, RP, BG y SP
- *Estrategias de evitación:* EC, AR, BR y DE
- *Estrategias cognitivas:* AL, RP, EC y AR
- *Estrategias conductuales:* BG, SP, BR y DE

El grupo de casos SBA muestra valores superiores al grupo control en las estrategias de aproximación, estrategias de evitación y estrategias conductuales, mientras que el valor de las estrategias cognitivas es superior en el grupo control (Tabla 28) (Figura 25). Las estrategias conductuales muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 28).

Tipos de estrategias	SBA				F	p	$\eta_p^2$	$\pi$
	Casos n = 40		Controles n = 42					
	Media	SEM	Media	SEM				
Estrategias de aproximación	39,65	1,87	38,10	1,90	0,340	0,562	0,004	0,089
Estrategias de evitación	29,98	1,40	27,21	1,29	2,095	0,152	0,026	0,298
Estrategias cognitivas	35,73	1,62	36,71	1,87	0,159	0,691	0,002	0,068
Estrategias conductuales	33,90	1,59	28,60	1,73	5,059	<b>0,027*</b>	0,059	0,603

Tabla 28. Tipos de estrategias CRI-A (\*: p < 0,05).

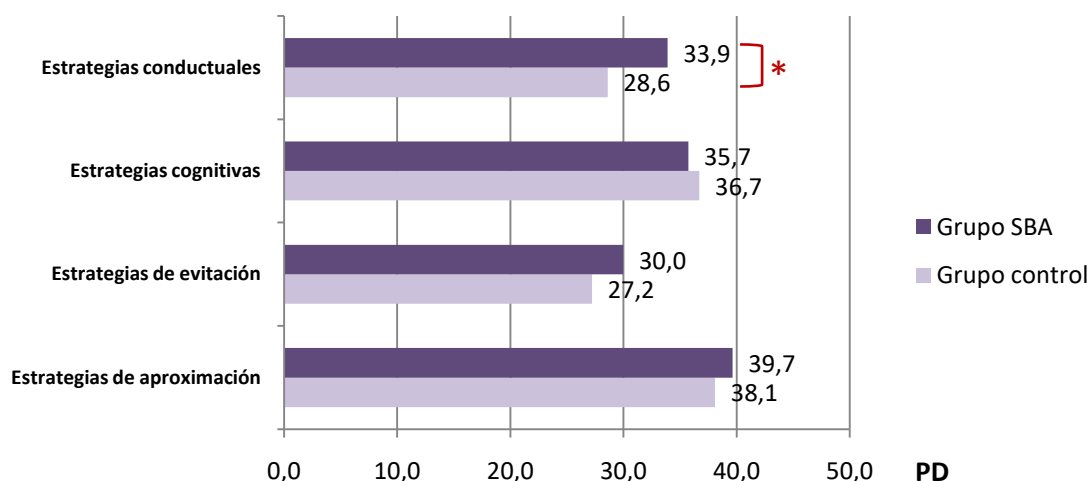


Figura 25. Tipos de estrategias CRI-A (\*: p < 0,05).

## RESULTADOS

### 9. VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

La evaluación de la SC incluyó dos cuestionarios que miden dos de sus manifestaciones: el Índice de Dolor Generalizado (Widespread Pain Index - WPI) y la Escala de Gravedad de Síntomas (Symptom Severity Score - SS-Score).

Para la extensión del dolor generalizado medida con el WPI, los pacientes SBA obtuvieron una media de  $3,63 \pm 0,69$  sobre un total de 19 puntos máximo, frente al  $1,95 \pm 0,29$  del grupo control, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,031$ ) (Tabla 29). El coeficiente de correlación entre la puntuación obtenida en este cuestionario y el diagnóstico de SBA resultó ser positivo y estadísticamente significativo ( $p = 0,027$ ), aunque el tamaño del efecto es discreto (Tabla 30).

En el caso de la puntuación total del SS-Score, los pacientes SBA obtuvieron una puntuación media de  $4,25 \pm 0,39$  sobre un total de 12 puntos máximo, frente al  $2,45 \pm 0,26$  del grupo control ( $p < 0,001$ ) (Tabla 19). Asimismo, el coeficiente de correlación entre la puntuación de este cuestionario y el diagnóstico de SBA es positivo a un nivel de  $p < 0,001$  (Tabla 29).

El desglose de los cuestionarios en sus componentes se analiza más adelante.

Cuestionarios	SBA				F	p	$r_{xy}$	p
	Casos <i>n</i> = 40		Controles <i>n</i> = 42					
	Media	SEM	Media	SEM				
<b>WPI (0-19)</b>	3,63	0,69	1,95	0,29	6,136	<b>0,031*</b>	0,244	<b>0,027*</b>
<b>SS-Score 1ª parte (0-9)</b>	2,75	0,34	1,43	0,23	6,259	<b>0,002*</b>	0,340	<b>0,002*</b>
<b>SS-Score 2ª parte directo (0-40)</b>	10,75	0,93	5,24	0,55	7,121	<b>&lt;0,001**</b>	0,500	<b>&lt;0,001**</b>
<b>SS-Score 2ª parte categorizado (0-3)</b>	1,50	0,95	1,02	0,54	45,591	<b>&lt;0,001**</b>	0,443	<b>&lt;0,001**</b>
<b>SS-Score Total (0-12)</b>	4,25	0,39	2,45	0,26	7,245	<b>&lt;0,001**</b>	0,399	<b>&lt;0,001**</b>

Tabla 29. ANOVA de los resultados de los cuestionarios WPI y SS-Score (1ª parte, 2ª parte y total) ( $r_{xy}$ : Coeficiente de correlación de Pearson) (\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,001$ ).

## RESULTADOS

El tamaño del efecto obtenido en el análisis multivariante (MANOVA) para cada uno de los cuestionarios y sus subescalas reveló que el índice de dolor generalizado (WPI) es el que menor tamaño del efecto tiene ( $\eta_p^2 = 0,060$ ). El mayor tamaño del efecto lo obtiene el SS-Score 2ª parte directo ( $\eta_p^2 = 0,250$ ) (Tabla 30).

Cuestionarios	F	p	$\eta_p^2$	$\pi$
WPI (0-19)	5,065	<b>0,027*</b>	0,060	0,604
SS-Score 1ª parte (0-9)	10,454	<b>0,002*</b>	0,116	0,891
SS-Score 2ª parte directo (0-40)	26,613	<b>&lt;0,001**</b>	0,250	0,999
SS-Score 2ª parte categorizado (0-3)	19,586	<b>&lt;0,001**</b>	0,197	0,992
SS-Score Total (0-12)	15,137	<b>&lt;0,001**</b>	0,159	0,970

Tabla 30. Resultados del MANOVA de los cuestionarios WPI y SS-Score (1ª parte y 2ª parte puntuación directa). La tabla incluye el cálculo del tamaño del efecto ( $\eta_p^2$ ) y la potencia observada ( $\pi$ ) para cada una de las variables ( $\eta_p^2$ : Eta<sup>2</sup> parcial;  $\pi$ : Potencia observada) (\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,001$ ).

### 9.1. WPI

El SBA obtuvo mayores puntuaciones que los controles para extensión del dolor en el cuestionario WPI. Analizando el test en detalle, podemos describir que entre las 19 localizaciones que contempla el WPI, el 20% de los sujetos del grupo SBA refirió dolor en pecho y el 17,5% en abdomen, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas para estas dos localizaciones con respecto a los controles ( $p = 0,002$  y  $p = 0,027$  respectivamente). Además, se obtuvo una tendencia a la significación para las siguientes localizaciones: brazo superior izquierdo, pierna inferior izquierda, mandíbula izquierda, mandíbula derecha y cuello (Tabla 31).

## RESULTADOS

WPI	SBA		$\chi^2$	p
	Casos n = 40	Controles n = 42		
Cintura escapular izda	6 (15,0%)	7 (16,7%)	0,04	0,830
Cintura escapular dcha	8 (20,0%)	6 (14,3%)	0,47	0,490
Brazo superior izdo	7 (17,5%)	2 (4,8%)	3,40	<b>0,060<sup>t</sup></b>
Brazo superior dcho	7 (17,5%)	4 (9,5%)	1,12	0,280
Brazo inferior izdo	4 (10,0%)	2 (4,8%)	0,86	0,360
Brazo inferior dcho	5 (12,5%)	2 (4,8%)	1,57	0,210
Nalga izda	4 (10,0%)	2 (4,8%)	0,82	0,360
Nalga dcha	5 (12,5%)	2 (4,8%)	1,57	0,210
Pierna supizda	6 (15,0%)	3 (7,1%)	1,29	0,250
Pierna supdcha	9 (22,5%)	4 (9,5%)	2,58	0,100
Pierna infizda	13 (32,5%)	7 (16,7%)	2,78	<b>0,090<sup>t</sup></b>
Pierna infdcha	11 (27,5%)	14 (33,3%)	0,32	0,560
Mandíbula izda	3 (7,5%)	0 (0,0%)	3,27	<b>0,070<sup>t</sup></b>
Mandíbula dcha	3 (7,5%)	0 (0,0%)	3,27	<b>0,070<sup>t</sup></b>
Pecho	8 (20,0%)	0 (0,0%)	9,30	<b>0,002*</b>
Abdomen	7 (17,5%)	1 (2,4%)	5,31	<b>0,027*</b>
Cuello	17 (42,5%)	10 (23,8%)	3,24	<b>0,070<sup>t</sup></b>
Espalda sup	8 (20,0%)	5 (11,9%)	1,00	0,310
Espalda inf	14 (35,0%)	11 (26,2%)	0,75	0,380

Tabla 31. Cuestionario WPI (\*: p < 0,05; t: p > 0,05 < 0,09).

La capacidad de predicción para la presencia de SBA (rendimiento diagnóstico) de este cuestionario fue bastante baja, con una sensibilidad de 52,5% y una especificidad de 69,05%, siendo su mejor punto de corte (PC) 3 (tres respuestas afirmativas). Para este PC, el test de Youden fue 0,22. El área bajo la curva (AUC) del cuestionario fue de 0,613 IC [0,491 - 0,735] (Figura 26).

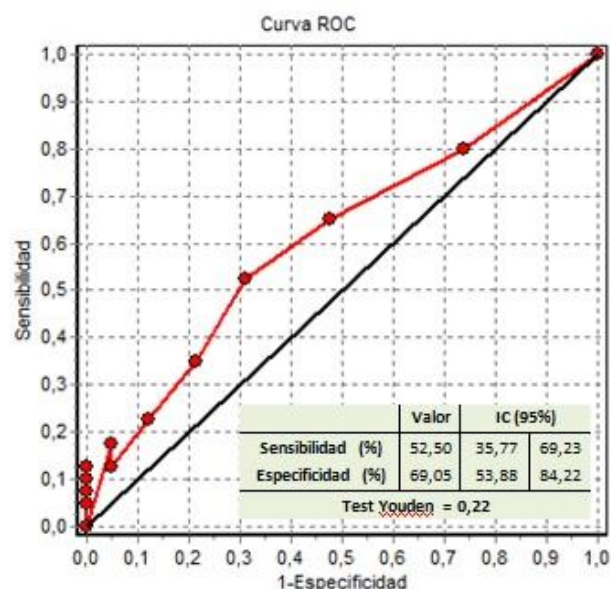


Figura 26. Curva ROC para WPI.

## RESULTADOS

### 9.2. SS-SCORE

Los resultados generales de este cuestionario están previamente descritos en la Tabla 19. Este cuestionario se compone de dos subescalas.

#### 9.2.1. SS-Score 1ª parte

La media de este cuestionario, sobre un máximo posible de 9 puntos, fue  $2,75 \pm 0,34$  para los SBA y  $1,43 \pm 0,23$  para el grupo control, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,002$ ) (Tabla 29). Esta diferencia de medias tiene un tamaño de efecto moderado ( $\eta_p^2 = 0,116$ ) (Tabla 30).

Desglosando las variables que componen el cuestionario, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas para la fatiga ( $p = 0,020$ ) y el sueño no reparador ( $p = 0,005$ ) (Tabla 32), aunque el tamaño del efecto es bajo (0,065 y 0,096 respectivamente) (Tabla 33). En el caso de los trastornos cognitivos, obtuvimos una tendencia a la significación ( $p = 0,085$ ) (Tabla 32) con una potencia baja ( $\pi = 0,407$ ) (Tabla 33).

SS-Score 1ª parte		SBA		$\chi^2$	p	$\rho$	p
		Casos n = 40	Controles n = 42				
Fatiga	No ha sido un problema	21 (52,5%)	31 (73,8%)	5,29	0,020*	0,240	0,030*
	Leve, ocasional	11 (27,5%)	8 (19,0%)				
	Moderada, presente casi siempre	5 (12,5%)	3 (7,1%)				
	Grave, persistente	3 (7,5%)	0 (0,0%)				
Sueño no reparador	No ha sido un problema	19 (47,5%)	29 (69,0%)	7,80	0,005*	0,280	0,011*
	Leve, ocasional	6 (15,0%)	9 (21,4%)				
	Moderada, presente casi siempre	9 (22,5%)	3 (7,1%)				
	Grave, persistente	6 (15,0%)	1 (2,4%)				
Trastornos cognitivos	No ha sido un problema	13 (32,5%)	18 (42,9%)	2,96	0,085 <sup>t</sup>	0,193	0,082 <sup>t</sup>
	Leve, ocasional	16 (40,0%)	21 (50,0%)				
	Moderada, presente casi siempre	11 (27,5%)	2 (4,8%)				
	Grave, persistente	0 (0,0%)	1 (2,4%)				

Tabla 32. Cuestionario SS-Score 1ª parte ( $\chi^2$ : Chi cuadrado;  $\rho$ : Coeficiente de correlación de Spearman) (\*:  $p < 0,05$ ; t:  $p > 0,05 < 0,09$ ).

## RESULTADOS

SS-Score 1ª parte	F	p	$\eta_p^2$	$\pi$
Fatiga	6	<b>0,020*</b>	0,065	0,647
Sueño no reparador	9	<b>0,005*</b>	0,096	0,823
Trastornos cognitivos	3	<b>0,085<sup>†</sup></b>	0,037	0,407

Tabla 33. MANOVA para el tamaño del efecto del SS-Score 1ª parte (\*:  $p < 0,05$ ;  $t$ :  $p > 0,05 < 0,09$ ).

El rendimiento diagnóstico que obtuvimos con este cuestionario continúa siendo bajo, con una sensibilidad de 47,5% y una especificidad de 80,95% para su mejor PC que fue 2 (dos respuestas afirmativas). El test de Youden para PC 2 fue de 0,28. El AUC obtenida en este cuestionario fue de 0,686 IC [0,573 - 0,799] (Figura 27).

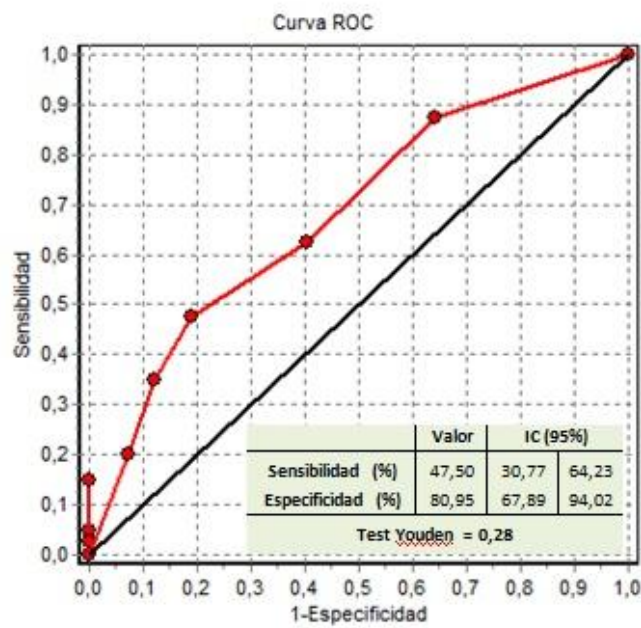


Figura 27. Curva ROC para SS-Score 1ª parte

## RESULTADOS

### 9.2.2. SS-Score 2ª parte

La media de este cuestionario cuando se evalúa con sus puntuaciones directas (máximo posible 40 puntos) fue  $10,75 \pm 0,93$  para el grupo SBA y  $5,24 \pm 0,55$  para el grupo control, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) (Tabla 29), con un tamaño de efecto del efecto importante ( $\eta_p^2 = 0,25$ ) (Tabla 30).

Las puntuaciones del SS-Score 2ª parte categorizado (máximo 3 puntos) dieron una media para el grupo SBA de  $1,50 \pm 0,95$  y de  $1,02 \pm 0,54$  para el grupo control ( $p < 0,001$ ) (Tabla 29).

Al desglosarse todas las variables que componen el cuestionario, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para: problemas de comprensión o memoria, debilidad muscular, mareo, insomnio, depresión, dolor en la parte alta del abdomen, ansiedad, boca seca, picores, sibilancias, urticaria, zumbidos en los oídos, aftas orales, pérdida o cambios en el gusto, ojo seco, respiración entrecortada y pérdida de apetito. Se obtuvo además una tendencia a la significación en el dolor torácico ( $p = 0,080$ ) (Tabla 34).

RESULTADOS

SS-Score 2ª parte directo	SBA		$\chi^2$	p	p	p
	Casos n = 40	Controles n = 42				
Dolor muscular	22 (55,0%)	21 (50,0%)	0,21	0,650	0,050	0,655
Síndrome de colon irritable	7 (17,5%)	3 (7,1%)	2,03	0,154	0,158	0,156
Fatiga/agotamiento	17 (42,5%)	11 (26,2%)	2,42	0,120	0,172	0,122
Problemas de comprensión	20 (50,0%)	12 (28,6%)	3,95	<b>0,047*</b>	0,220	<b>0,047*</b>
Debilidad muscular	18 (45,0%)	9(21,4%)	5,15	<b>0,023*</b>	0,251	<b>0,023*</b>
Dolor de cabeza	14 (35,0%)	8 (19,0%)	2,66	0,103	0,180	0,106
Calambres abdomen	3 (7,5%)	1 (2,4%)	1,14	0,285	0,119	0,288
Entumecimiento	17 (42,5%)	15 (35,7%)	0,39	0,529	0,700	0,535
Mareo	15 (37,5%)	6 (14,3%)	5,79	<b>0,016*</b>	0,266	<b>0,016*</b>
Insomnio	19 (47,5%)	9 (21,4%)	6,19	<b>0,013*</b>	0,275	<b>0,012*</b>
Depresión	16 (40,0%)	5 (11,9%)	8,49	<b>0,004*</b>	0,322	<b>0,003*</b>
Estreñimiento	11 (27,5%)	12 (28,6%)	0,12	0,914	0,120	0,915
Dolor parte alta abdomen	7 (17,5%)	0 (0,0%)	7,94	<b>0,005*</b>	0,313	<b>0,004*</b>
Nauseas	2 (5,0%)	4 (9,5%)	0,61	0,435	0,087	0,438
Ansiedad	18 (45,0%)	7 (16,7%)	7,76	<b>0,005*</b>	0,308	<b>0,005*</b>
Dolor torácico	5 (12,5%)	1 (2,4%)	3,06	<b>0,080<sup>†</sup></b>	0,194	<b>0,080<sup>†</sup></b>
Visión borrosa	11 (27,5%)	6 (14,3%)	2,18	0,140	0,163	0,144
Diarrea	4 (10,0%)	1 (2,4%)	2,05	0,196	0,159	0,153
Boca seca	28 (70,0%)	7 (16,7%)	23,82	<b>&lt;0,001**</b>	0,539	<b>&lt;0,001**</b>
Picores	17 (42,5%)	4 (9,5%)	11,69	<b>0,001*</b>	0,378	<b>&lt;0,001**</b>
Sibilancias	8 (20,0%)	2 (4,8%)	4,39	<b>0,036*</b>	0,233	<b>0,035*</b>
Fenómeno de Raynaud	3 (7,5%)	1 (2,4%)	1,14	0,285	0,119	0,288
Urticaria	4 (10,0%)	0 (0,0%)	4,36	<b>0,037*</b>	0,232	<b>0,036*</b>
Zumbidos en oídos	14 (35,0%)	5 (11,9%)	6,14	<b>0,013*</b>	0,274	<b>0,013*</b>
Vómitos	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0,95	0,329	0,108	0,332
Acidez de estómago	10 (25,0%)	10 (23,8%)	0,02	0,900	0,014	0,902
Aftas orales	11 (27,5%)	2 (4,8%)	7,94	<b>0,005*</b>	0,311	<b>0,004*</b>
Cambios en el gusto	14 (35,0%)	1 (2,4%)	14,59	<b>&lt;0,001**</b>	0,422	<b>&lt;0,001**</b>
Convulsiones	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-	-
Ojo seco	19 (47,5%)	11 (26,2%)	4,01	<b>0,045*</b>	0,221	<b>0,046*</b>
Respiración entrecortada	8 (20,0%)	1 (2,4%)	6,43	<b>0,011*</b>	0,282	<b>0,010*</b>
Pérdida de apetito	8 (20,0%)	2 (4,8%)	4,39	<b>0,036*</b>	0,233	<b>0,035*</b>
Erupciones/Rash	5 (12,5%)	1 (2,4%)	3,06	0,800	0,194	0,800
Intolerancia sol	9 (22,5%)	4 (9,5%)	2,59	0,108	0,178	0,110
Trastornos auditivos	10 (25,0%)	8 (19,0%)	0,42	0,515	0,072	0,521
Moretones frecuentes	14 (35,0%)	8 (19,0%)	2,66	0,103	0,180	0,106
Caida cabello	8 (20,0%)	11 (26,2%)	0,44	0,507	0,073	0,513
Micción frecuente	12 (30,0%)	9 (21,4%)	0,79	0,374	0,098	0,380
Micción dolorosa	1 (2,5%)	1 (2,4%)	0,00	0,972	0,004	0,973
Espasmos vesicales	1 (2,5%)	0 (0,0%)	1,05	0,306	0,114	0,308

Tabla 34. SS-Score 2ª parte directo (\*: p < 0,05; \*\*: p < 0,001).

## RESULTADOS

Respecto al rendimiento diagnóstico de este cuestionario, los mejores resultados se obtuvieron con la puntuación directa. El mejor PC resultó ser el 9 (9 síntomas marcados), con unos valores de sensibilidad moderados (57,50%) y especificidad muy próxima a la óptima (92,86%) (0,7-0,95), y un valor de 0,50 para el test de Youden. Los datos del AUC nos mostraron que este cuestionario tiene un buen comportamiento diagnóstico (AUC = 0,7893 IC [0,6891 - 0,8895]) (Figura 28).

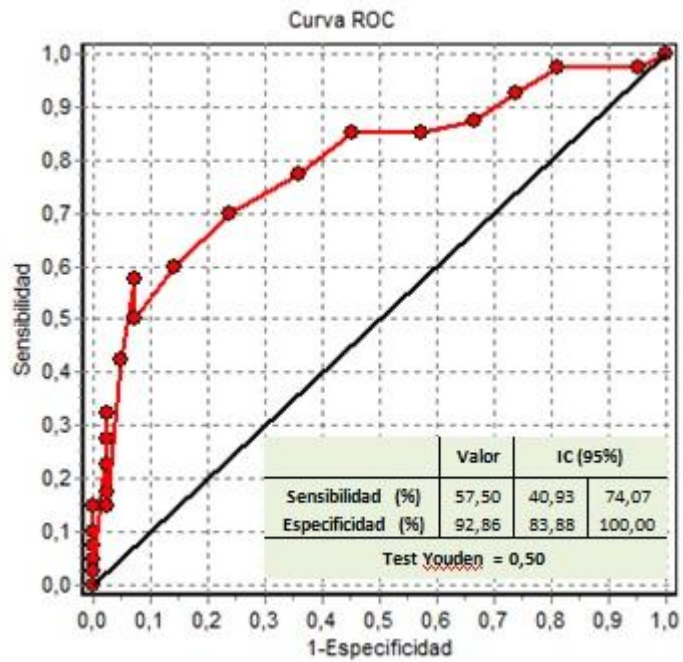


Figura 28. Curva ROC para SS-Score 2ª parte.

## RESULTADOS

### 9.2.3. SS-Score Total

El rendimiento diagnóstico de este cuestionario presentó una sensibilidad de 54,76% y una especificidad de 78,57%. Su mejor PC es 3 (3 respuestas afirmativas), con un valor para el test de Youden de 0,33. Obtuvimos un valor para el AUC de 0,728 IC [0,6214 - 0,8363] (Figura 29).

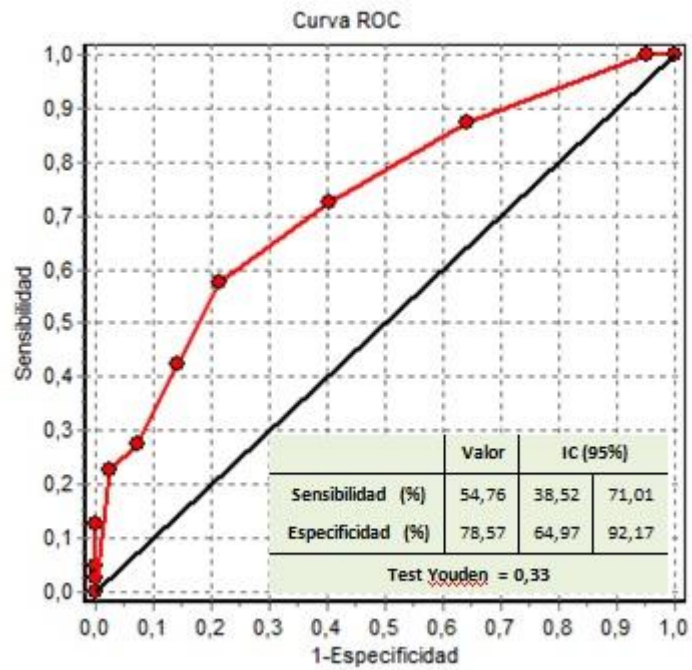


Figura 29. Curva ROC para SS-Score Total

## RESULTADOS

### 9.3. PRESENCIA DE OTROS SSC

En el total de la muestra (grupo SBA y grupo control) se registraron 43 sujetos (52,4%) con algún SSC que no fuera el SBA, con una media de 0,88 de SSC asociados (sin incluir el SBA). El número máximo de SSC en un mismo paciente fue de cinco SSC diferentes (Tabla 35).

De los 43 sujetos que presentaban algún tipo de SSC, el 74,4% eran pacientes del grupo SBA (32 pacientes) ( $p < 0,001$ ). La media de SSC añadidos a su propio SBA fue de 1,48. La media de SSC en los controles fue de 0,31 SSC por control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,282$ ) (Tabla 35).

La mayoría de los pacientes SBA presentó uno o dos SSC asociados además del SBA, frente a los controles entre los cuales lo más frecuente fue no tener ningún SSC. La correlación entre el número de SSC y el SBA fue significativa ( $p < 0,001$ ,  $\rho = 0,584$ ) (Tabla 35).

Nº de SSC	SBA		$\chi^2$	p	$\rho$	p
	Casos n = 40	Controles n = 42				
0	8 (20,0%)	31 (73,8%)	22,82	<0,001**	0,584	<0,001**
1	15 (37,5%)	10 (23,8%)				
2	11 (27,5%)	0 (0,0%)				
3	3 (7,5%)	1 (2,4%)				
4	2 (5,0%)	0 (0,0%)				
5	1 (2,5%)	0 (0,0%)				

Tabla 35. Nº de SSC presentados por el grupo SBA y el grupo control (p: Coeficiente de correlación de Spearman) (\*\*:  $p < 0,001$ ).

Entre todos los SSC registrados, el SBA mostró asociaciones estadísticamente significativas con: síndrome de colon irritable (SCI) ( $p = 0,049$ ), síndrome de estrés postraumático (EPT) ( $p < 0,001$ ), síndrome de dolor miofascial ( $p = 0,001$ ) y trastornos temporomandibulares (TTM) ( $p = 0,007$ ). Además, el SBA presentó una asociación con tendencia a la significación estadística con la migraña ( $p = 0,067$ ). No hubo asociación con la fibromialgia (FM), con el síndrome de fatiga crónica (SFC) ni con la cistitis intersticial (CI) ( $p > 0,05$ ) (Tabla 36).

## RESULTADOS

Nº de SSC	SBA			$\chi^2$	p	$\rho$	p
	Casos n = 40	Controles n = 42	Total n = 82				
Fibromialgia	3 (7,5%)	1 (2,4%)	4 (4,9%)	1,14	0,285	0,119	0,288
Migraña	7 (17,5%)	2 (4,8%)	9 (11,0%)	3,36	<b>0,067<sup>t</sup></b>	0,204	<b>0,066<sup>t</sup></b>
Síndrome de colon irritable	9 (22,5%)	3 (7,1%)	12 (14,6%)	3,87	<b>0,049*</b>	0,217	<b>0,050<sup>t</sup></b>
Síndrome de fatiga crónica	6 (15,0%)	2 (4,8%)	8 (9,8%)	2,41	0,121	0,172	0,121
Síndrome de estrés postraumático	10 (25,0%)	0 (0,0%)	10 (12,2%)	11,81	<b>0,001*</b>	0,382	<b>&lt;0,001**</b>
Cistitis intersticial	1 (2,5%)	1 (2,4%)	2 (2,4%)	0,00	0,972	0,004	0,973
Síndrome de dolor miofascial	11 (27,5%)	1 (2,4%)	12 (14,6%)	10,35	<b>0,001*</b>	0,355	<b>0,001*</b>
Sensibilidad química múltiple	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-	-
Síndrome de dolor regional complejo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-	-
Trastornos temporomandibulares	12 (30,0%)	3 (7,1%)	15 (18,3%)	7,16	<b>0,007*</b>	0,296	<b>0,007*</b>
Síndrome de piernas inquietas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-	-

Tabla 36. Asociación entre el grupo SBA y el grupo control con otros SSC ( $\rho$ : Coeficiente de correlación de Spearman) (\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,001$ ; t:  $p > 0,05 < 0,09$ ).

## IV. DISCUSIÓN

**1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS**

La edad más frecuente de aparición del SBA es entre la 5ª y la 7ª década de vida (6,20,25,37,38), presentándose con más frecuencia en mujeres que en hombres, sobre todo mujeres menopáusicas o perimenopáusicas, en una proporción de entre 3:1 y 16:1, lo que sugiere que la edad puede estar relacionada con su desarrollo y la menopausia puede conducir a la progresión o al empeoramiento de los síntomas (180). Los datos obtenidos en nuestro estudio concuerdan con estos parámetros y con los datos publicados por otros estudios (42,45,63,104,110,112,116,119,147,149,181), lo que sugiere que los sujetos de nuestra muestra representan a la población típica de pacientes con SBA.

Con respecto al nivel de estudios, los pacientes SBA de nuestra muestra presentaban un nivel de estudios superior al descrito en otras series (63,104,116). Casi el 30% de nuestros SBA tenían estudios universitarios, mientras que prácticamente la mitad de los controles solo habían recibido enseñanza primaria. A pesar de ello, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo SBA y el grupo control al analizar esta variable.

Tampoco encontramos diferencias significativas al analizar el nivel socioeconómico y la ocupación actual, de forma que nuestro grupo control era homogéneo con los casos SBA para estas variables.

**2. VARIABLES RELACIONADAS CON HÁBITOS PERSONALES**

Los resultados obtenidos en lo referente al hábito tabáquico muestran que la mayoría de los sujetos de nuestro estudio, tanto en el grupo SBA como en el grupo control, no fumaban y son similares a los presentados en otros estudios (47,116,149,152).

En lo referente al consumo de alcohol, la mayoría de nuestros pacientes SBA, así como la mayoría de controles, sí consumían bebidas alcohólicas, pero de forma ocasional. Datos similares presentan de Pedro y cols. (47) en su estudio. Otros autores, sin embargo, determinan que la mayoría de sus sujetos, ya sean casos o controles, no consumen este tipo de bebidas (116,149).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles en ninguna de las variables analizadas en los hábitos personales, lo que determina nuevamente que nuestra muestra de controles era homogénea con los casos SBA para todas esas variables.

### **3. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD GENERAL**

El SBA presenta una clara predisposición por el sexo femenino, aumentando su prevalencia en el caso de mujeres menopáusicas y perimenopáusicas. Hasta el 90% de las pacientes de sexo femenino con esta patología están en la edad de la menopausia (73,182). En nuestro estudio, el 75% de las mujeres con SBA eran menopáusicas, y el 7,5% se encontraban aún en el periodo perimenopáusico.

Numerosos trabajos han señalado que los cambios hormonales que se producen en esta época podrían ser un factor etiológico o predisponente en el SBA. La explicación de este hecho, según Woda y cols. (82), es que durante la menopausia hay un descenso de los esteroides neuroprotectores gonadales y suprarrenales que da lugar a la disminución de los esteroides neuroactivos y a la degeneración de fibras nerviosas de la mucosa oral y de las áreas del cerebro involucradas en las sensaciones somáticas orales. Estos cambios pueden volverse irreversibles, provocando la sensación de ardor y los síntomas asociados.

Se ha asociado al SBA con disminución de los niveles de vitamina B12, hierro o ácido fólico. (25). Sin embargo, los estudios publicados muestran resultados contradictorios (47,183,184). Lin y cols. (183) encontraron deficiencias en vitamina B12, ácido fólico y hierro en los pacientes SBA. De Pedro y cols. (47) determinaron niveles de hierro más bajos en pacientes SBA, pero mayores niveles de ácido fólico. Morr Verenzuela y cols. (184), por su parte, no encontraron deficiencias en los niveles de vitamina B12 o ácido fólico. En nuestro estudio, según se ha reflejado en la anamnesis, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes SBA y los controles con respecto a los niveles de hierro y vitaminas del grupo B, aunque si obtuvimos una tendencia a la significación a favor de los SBA en el caso del déficit de vitamina D. Esto concuerda con los datos publicados por Morr Verenzuela y cols. (184), que reportaron bajos niveles de vitamina D en el 15% de los pacientes de su estudio. Aunque el déficit de vitamina D no ha sido descrito en el SBA, si se ha estudiado en otros SSC como la FM (185,186), el SCI (187–189) y el síndrome de piernas inquietas (190–192). Se ha demostrado que estos pacientes presentan una prevalencia elevada de déficit de vitamina D, obteniéndose en algunos casos mejoras en su sintomatología con suplementos de esta vitamina (185,192). También se ha asociado con la depresión, característica común de todos estos cuadros. Se ha determinado que aquellas personas que presentan deficiencia de vitamina D tienen un mayor riesgo de sufrir depresión (193,194) y que los suplementos de vitamina D son beneficiosos para las personas con depresión que presentan este déficit (193). Teniendo en cuenta todo esto, sería interesante estudiar la

## DISCUSIÓN

relación entre el déficit de vitamina D y el SBA, y valorar los suplementos con esta vitamina como posible opción de tratamiento en esta patología.

La relación del SBA con posibles alteraciones en la salud general y diferentes comorbilidades ha sido objeto de estudio y controversia durante años (195,196). Acharya y cols. (44) determinan que las enfermedades sistémicas son más frecuentes en los SBA que en los controles, aunque en su estudio no establecen la significación estadística de las distintas enfermedades.

Cuando analizamos las patologías sistémicas presentes en los participantes de nuestro estudio encontramos que las patologías más frecuentes fueron la HTA, las alteraciones gastrointestinales, el reflujo gastroesofágico (ERGE), las alteraciones óseas y la alteración en el metabolismo de los lípidos, específicamente la hipercolesterolemia. Sin embargo, solo obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en el caso de la hipercolesterolemia a favor de los controles, y de las alteraciones gastrointestinales y el ERGE, a favor de los casos. De Souza y cols. (116) y Lamey y cols. (107) también encuentran en su estudio mayor frecuencia de alteraciones gastrointestinales en los pacientes SBA que en los controles de forma significativa. Aunque las alteraciones músculo-esqueléticas (artritis, artrosis, lumbalgia, ciática...) se han referido de forma menos frecuente que las anteriormente comentadas, también obtuvimos diferencias significativas a favor de los controles.

Teniendo en cuenta la revisión sistemática publicada por Ariyawardana y cols. en 2019 (195) en la que se informa que la DM, la enfermedad de Parkinson, las enfermedades autoinmunes y la patología del tiroides a menudo son consideradas criterios de exclusión en los estudios de SBA, Suga y cols. (196) realizaron un estudio para analizar las comorbilidades más frecuentes en el SBA. Determinaron que las patologías más frecuentes eran la HTA (19%), la hipercolesterolemia (17,2%) y el cáncer (11,4%), mientras que la prevalencia de la DM, la enfermedad de Parkinson, las enfermedades autoinmunes y la patología del tiroides eran muy bajas en estos pacientes, por lo que no deberían tener mucha influencia en este síndrome. En su estudio, la prevalencia de la DM en los pacientes con SBA prácticamente no difería de la prevalencia en la población general, y consideran que lo mismo puede ser cierto para otras enfermedades. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son semejantes y parecen estar en esta línea de opinión. El porcentaje de pacientes con DM, enfermedades autoinmunes y alteraciones tiroideas es muy similar entre el grupo SBA y el grupo control, y no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de estos casos. De Pedro y cols. (47) tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes

## DISCUSIÓN

SBA y los controles de su estudio. Teniendo en cuenta en primer lugar que el SBA es más frecuente en personas de edad media o avanzada y, en segundo lugar, que en la actualidad la esperanza de vida cada vez es mayor y esto conlleva un aumento de las comorbilidades de forma inevitable, tiene sentido pensar que el número de pacientes con SBA de edad avanzada vaya en aumento, con sus correspondientes comorbilidades asociadas, cursando independientemente del propio SBA y no siendo causa del mismo (196).

Al evaluar la medicación utilizada en nuestro estudio se puede observar que, en general, el número de pacientes SBA que toman algún tipo de fármaco es superior al número de controles. De Pedro y cols. (47) estiman que los pacientes SBA toman hasta cuatro veces más fármacos que los controles, y de Souza y cols. (116) encuentran diferencias estadísticamente significativas a favor de los SBA con respecto al uso de medicación.

Los fármacos utilizados con más frecuencia entre los sujetos de nuestro estudio, y que coinciden con los descritos por Azzi y cols. (37), son los protectores gástricos, los antihipertensivos, los hipolipemiantes, los ansiolíticos y los antidepresivos, lo que concuerda con las patologías sistémicas más frecuentes descritas entre los participantes del estudio y que además son las patologías más frecuentes en esta franja de edad.

Lamey y cols. (107) obtuvieron que los pacientes SBA utilizaban mayor número de tranquilizantes, hipnóticos y laxantes que los controles de forma significativa. En nuestro caso, solo obtuvimos diferencias estadísticamente significativas a favor de los SBA en el caso del tratamiento con fármacos antidepresivos, y una tendencia a la significación para los ansiolíticos. Azzi y cols. (37) encontraron que los ansiolíticos parecían estar asociados significativamente con el SBA, pero no los antidepresivos ni los antipsicóticos. De Pedro y cols. (47) por su parte, encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los SBA para el uso de ansiolíticos y también para el de antidepresivos. El SBA se asocia con frecuencia con alteraciones psicológicas, especialmente con la ansiedad y la depresión (25,28,44,104,111,112), por lo que parece lógico que estos pacientes consuman más fármacos de este tipo que la población general.

Obtuvimos además una tendencia a la significación a favor de los SBA en el caso de los antihipertensivos betabloqueantes, pero no de los IECAS ni los ARA-II. Azzi y cols. (37) obtuvieron diferencias estadísticamente significativas tanto en el caso de los IECAS como de los betabloqueantes. Aunque los betabloqueantes se utilizan para tratar la hipertensión, no son la primera opción de tratamiento en estos pacientes. Su principal función es la de controlar los ritmos cardíacos anormales. Además, son efectivos en el tratamiento preventivo

## DISCUSIÓN

de la migraña y para el tratamiento del trastorno de ansiedad y sus presentaciones psicológicas y físicas relacionadas, como la taquicardia y las palpitaciones (197). En nuestro estudio, salvo uno, todos los pacientes en tratamiento con betabloqueantes eran SBA y referían tener alteraciones del ritmo cardíaco (taquicardias, arritmias, etc.), por lo que cabe interpretar que la prescripción del betabloqueante fuera para el tratamiento de estas situaciones y no para la HTA.

Aunque algunos estudios no encuentran diferencias estadísticamente significativas en lo referente al consumo de hipolipemiantes (37), otros determinan que los fármacos de la familia de las estatinas son usados por los pacientes SBA de forma significativamente superior (47). En nuestro caso, obtuvimos una tendencia a la significación, pero a favor de los controles, en lo referente al uso de este tipo de fármacos. Se ha descrito que la depresión puede ser consecuencia del consumo de simvastatina (198). Sin embargo, estudios recientes contradicen la aparición de este posible efecto secundario (198,199), llegando a afirmar incluso que la simvastatina tiene un efecto protector y considerando a las estatinas como terapia complementaria en el tratamiento de la depresión (199,200). Los resultados que hemos obtenido concordarían con esta teoría, pues los sujetos de nuestro grupo control presentaban menores niveles de depresión y mayores niveles de consumo de fármacos hipolipemiantes que los del grupo SBA.

Por otro lado, De Pedro y cols. (47) obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el uso de los protectores gástricos a favor de los SBA. El número de pacientes SBA que consumía omeprazol y derivados en nuestro estudio también era superior al número de controles, aunque en nuestro caso solo obtuvimos una tendencia a la significación. El elevado consumo de estos fármacos, concretamente los inhibidores de la bomba de protones, por parte de los pacientes SBA puede ser debido al elevado uso de fármacos por estos pacientes, muchos de los cuales tienen efectos adversos a nivel gastrointestinal (47). Algunos estudios relacionan la gastritis o la úlcera péptica con los trastornos mentales (201), llegando incluso a relacionar a los protectores gástricos con la depresión mayor (202). Además, el elevado consumo de este tipo de fármacos por los pacientes SBA también estaría relacionado con los elevados porcentajes de reflujo gastroesofágico que refieren estos pacientes. Se ha demostrado que este tipo de patología está relacionada con altos niveles de ansiedad y depresión (203,204). Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que los pacientes SBA presentan niveles de ansiedad y depresión significativamente superiores que los controles, lo que a su vez justificaría las diferencias significativas obtenidas en lo referente al reflujo gastroesofágico entre ambos grupos de estudio. Además, la ansiedad y la depresión pueden favorecer el

## *DISCUSIÓN*

desarrollo de hipocondría, lo que indirectamente puede reducir el umbral de percepción del reflujo, dando lugar a que esta sintomatología se vea exacerbada en los pacientes SBA en comparación con los controles (204).

#### 4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD ORAL

Paterson y cols. (205) describieron que los hábitos parafuncionales existían en el 61% de los pacientes SBA. Aunque algunos estudios consideran que este tipo de hábitos, como el empuje continuo con la lengua o el chuparse los labios, son agentes causales del SBA (67,206), otros no encuentran una relación significativa entre ellos (44,110,114). En la actualidad sigue existiendo una falta de consenso sobre el papel que podrían tener los hábitos parafuncionales en el SBA (67).

Los hábitos parafuncionales más frecuentes entre la totalidad de sujetos de nuestro estudio fueron el bruxismo y el mordisqueo yugal. Acharya y cols. (44) encontraron que el hábito de mordisqueo lingual era más frecuente entre sus pacientes SBA, mientras que el mordisqueo yugal y labial lo era en los controles. Nuestro estudio coincide con sus resultados respecto al mordisqueo yugal. Sin embargo, nosotros encontramos que el mordisqueo labial es más frecuente entre los pacientes SBA, y el mordisqueo lingual entre los controles, aunque ambos casos son muy poco habituales en nuestra muestra. A pesar de esto, ni ellos ni nosotros encontramos diferencias estadísticamente significativas al respecto. La misma línea sigue el estudio de Sardella y cols. (114), que describen porcentajes similares de hábitos parafuncionales entre los SBA y los controles de su estudio, de aproximadamente el 20%, sin encontrar tampoco diferencias significativas.

Con respecto al bruxismo (bruxismo probable de sueño/vigilia) (178), que se observaba en el 72,5% de los SBA y en el 69% de los controles de nuestro estudio, tampoco obtuvimos diferencias significativas. Acharya y cols. (44) describen en su estudio que el número de facetas de desgaste era significativamente superior en el grupo SBA, a pesar de que los patrones de desgaste dental fueron similares en ambos grupos. Corsalini y cols. (181) describieron en su muestra de 44 pacientes con SBA que el 72,2% presentaban hábitos parafuncionales, observando bruxismo nocturno en 28 pacientes, apretamiento de dientes en 10 casos y mordisqueo yugal y labial en 6.

Todos estos hábitos parafuncionales, que pueden llevarse a cabo de manera continua o intermitente, de forma consciente o inconsciente, acaban generando un malestar que puede afectar a dientes, mucosa bucal, articulaciones y músculos (206). Probablemente, las situaciones de estrés, ansiedad y depresión asociadas al SBA podrían explicar en estos pacientes la aparición de este tipo de hábitos (181,206), que muchas veces son una manifestación de una desregulación del SNC (207). La etiología de los mismos es multifactorial, y se considera que los factores psicológicos están entre los factores causales.

## DISCUSIÓN

Los hábitos parafuncionales y la ansiedad están fuertemente relacionados en el SBA, de forma que las alteraciones psicológicas pueden dar lugar a hábitos parafuncionales, que a su vez pueden producir cambios neuropáticos de la mucosa oral por el daño de pequeñas fibras nerviosas. Además, todo esto se puede ver agravado por la sequedad oral que puede producir la medicación utilizada en las alteraciones psicopatológicas (66).

La evaluación del estado periodontal de los sujetos de nuestro estudio fue realizada a través del EPB, que permite realizar una exploración rápida y sencilla. Según el EPB, la mayor parte de sujetos pertenecían a los Códigos 1 o 2, en donde no existen bolsas periodontales mayores de 4mm, siendo muy pequeño el porcentaje de pacientes clasificados como Código 4 (profundidades de sondaje > 6mm). Gao y cols. (67) y Chimenos-Küstner y cols. (206) encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la higiene oral entre los SBA y los controles, considerándola como un factor de riesgo para el SBA y subrayando la necesidad de mantener una higiene bucal óptima por parte de estos pacientes. Sin embargo, nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Para valorar la exposición a materiales potencialmente alergénicos evaluamos la presencia de obturaciones de amalgama y el uso de prótesis con acrílico.

Aunque la presencia de obturaciones de amalgama era bastante más frecuente entre los pacientes SBA que entre los controles, 45% frente a 20%, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas al respecto. Acharya y cols. (44), por el contrario, reportan que los controles presentaban un número significativamente mayor de obturaciones de amalgama que los SBA. También describen que en 10 de los pacientes SBA de su estudio algunas obturaciones de amalgama habían sido substituidas por obturaciones de composite, sin que ninguno de los pacientes hubiera notado ningún cambio en su sintomatología tras el cambio.

Con respecto al uso de prótesis, también era más frecuente en el grupo SBA (22,5%) de nuestro estudio que en el grupo control (16,7%), aunque, al igual que otros estudios (116,208), no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas al respecto.

Teniendo en consideración todo esto, podríamos definir a los pacientes SBA de nuestro estudio como mujeres menopáusicas de entre 60-65 años, no fumadoras y que consumen alcohol de forma ocasional, que frecuentemente refieren alteraciones gastrointestinales y reflujo gastroesofágico, en tratamiento con fármacos ansiolíticos y antidepresivos, con un estado de salud periodontal adecuado y cuya sintomatología no está asociada con la exposición a materiales potencialmente alergénicos.

## 5. VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SBA

Las características clínicas de los pacientes SBA de nuestro estudio concuerdan con las características clásicas del síndrome descritas en la literatura.

El ardor es el síntoma principal dentro de la variedad de síntomas que pueden ser referidos por los pacientes. Fue el más frecuente entre los pacientes de nuestro estudio, en un 92,5% de los casos, al igual que en el estudio de Das Neves de Araujo-Lima y cols. (180), que refirieron un porcentaje del 93,8%. Tras el ardor, los síntomas que refirieron nuestros pacientes con más frecuencia fueron el escozor y el picor, algo que ocurre de forma similar en otros estudios (44,71,209). Además, al igual que describen Acharya y cols. (44) en su estudio, la mayoría de los pacientes tenía más de uno de estos síntomas a la vez.

La intensidad media de los síntomas fue de 7,98 sobre 10 en una EVA, valor similar al reflejado en los estudios de Lopez-Jormet y cols. (210), Zoric y cols. (147) y Mitsikostas y cols. (211), que obtuvieron una puntuación media de 7,8, 7,5 y 7,6 respectivamente, pero inferior a los datos publicados por de Souza y cols. (116) que reportaron una intensidad de 9,1.

El tiempo medio de evolución del SBA de nuestros pacientes fue de cinco años aproximadamente (59,82 meses). Esta duración es bastante superior a la que refieren en otros estudios (102,104,116,119,147,180,211–213). Solo Acharya y cols. (44) reportan una duración del SBA superior a la nuestra, de 7,6 años de media. Sin embargo, y a pesar de estas diferencias en el tiempo de evolución, las características clínicas de la enfermedad son muy similares en todos ellos.

Con respecto al tipo de SBA definido en función de las fluctuaciones diarias de los síntomas, en la literatura clásicamente se ha descrito que el tipo II de Lamey y Lewis, en el que la sintomatología es persistente a lo largo del día, es el más frecuente (55% de los casos SBA), seguido del tipo I (35%) y, en último lugar el III (10%) (6,20,28,34,41). Sin embargo, el tipo I, con sintomatología progresiva a lo largo del día, fue el más frecuente entre los pacientes de nuestro estudio, datos que concuerdan con los presentados por Corsalini y cols.(181). Das Neves de Araujo-Lima y cols. (180) por su parte, refieren que el tipo III, el patrón intermitente, es el más frecuente entre los pacientes de su estudio, siendo este tipo el menos frecuente en nuestro caso.

La sensación de ardor se localiza sobre todo en la lengua, seguida de los labios, paladar duro y encía, como reflejan los pacientes de nuestra muestra así como los datos presentados por la mayoría de estudios (65,67,71,103,110,114,147,209,212). Esta sintomatología puede darse en

## DISCUSIÓN

varias localizaciones a la vez, algo que describen la mayoría de los pacientes de nuestro estudio (82,5%) y que también reportan Gao y cols. (67), Lee y cols. (65) y Sardella y cols. (114) e incluso otros autores reportan que lo más frecuente es que la sintomatología aparezca en toda la boca (180).

Aunque en algunos casos la sintomatología del SBA aparece de forma espontánea, aproximadamente un tercio de los pacientes lo asocia con algún hecho concreto previo (20,22,25,36). El factor desencadenante a menudo es de tipo emocional (enfermedad grave, muerte de un familiar, problemas laborales), aunque con frecuencia también se asocia con un tratamiento dental (206). En el estudio de Adamo y cols. (214), los factores desencadenantes reportados con más frecuencia por sus pacientes fueron los acontecimientos vitales estresantes (45%), presentándose los tratamientos odontológicos en el 20% de los casos. En nuestro estudio, algunos pacientes referían no solo una situación desencadenante, sino varias que coexistían en el tiempo. El 45% de los pacientes lo asociaba con una intervención odontológica, otro 45% con situaciones de ansiedad o depresión y el 30% con problemas familiares o personales. Tan solo un 7,5% de pacientes no lo relacionaba con nada.

Está descrito que los alimentos picantes o ácidos pueden producir un empeoramiento de la clínica del SBA (25), hecho que corroboran nuestros pacientes: el 47,50% referían mayor sensación de ardor con los alimentos ácidos y el 12,50% con los picantes. La comida caliente es descrita en el 25% de los casos como otro de los factores que empeoran su sintomatología. Por el contrario, los síntomas se pueden aliviar con el agua o alguna bebida fría (25), algo que refieren el 45% de nuestros pacientes. El hecho de comer así como el de masticar chicle también puede ayudar a mejorar los síntomas (25). Estas situaciones son descritas en el 40% y 15% de los casos de nuestro estudio, respectivamente. Acharya y cols. (44) y Forssell y cols. (40) obtienen resultados similares a los nuestros con respecto a los factores que pueden modificar la sintomatología del SBA.

La alteración del gusto, también conocida como disgeusia, es una de las características que conforman la triada clásica de la sintomatología del SBA, junto con el ardor intraoral y la sensación de boca seca, y puede llegar a darse en más del 70% de los pacientes (5,25). En nuestro caso, esta situación era descrita por el 57,7% de los pacientes SBA y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, ya que no era referida por ninguno de los controles. Cifras semejantes son presentadas por otros estudios (43,44,56,71).

El bloqueo de la sintomatología del SBA, incluyendo la alteración del gusto, mediante la anestesia tópica de la lengua sería indicativo de una alteración neuropática a nivel del SNP

## DISCUSIÓN

(93). Este sería un hecho a considerar a la hora de intentar categorizar a los pacientes de una forma sencilla en ausencia de pruebas electrofisiológicas. Aunque seguramente no consiga un diagnóstico certero en todos los casos, podría servir como orientación a la hora de establecer una pauta de tratamiento con clonazepam: ante la sospecha de un SBA con alteración periférica, estaría más indicado pautar el clonazepam de forma tópica, mientras que para un SBA con alteración central, daría mejores resultados la prescripción de clonazepam sistémico (93).

Se considera que las sensaciones de ardor intraoral podrían ser consecuencia de la relación entre los problemas psicológicos y los trastornos del gusto. La disgeusia presenta asociación con la angustia psicológica. Dicha angustia psicológica puede producir un aumento de los niveles de cortisol que, a su vez, pueden alterar la percepción del gusto, dando como resultados sensaciones de ardor intraoral aumentadas o distorsionadas así como otros síntomas del SBA (66,215).

En lo referente a las sensaciones fantasma, también obtuvimos diferencias estadísticamente significativas. El 20% de nuestros SBA reportaban sensación de cuerpo extraño o de caída de dientes, o sensaciones de dolor al hablar o lavarse los dientes. El estudio de Palacios-Sánchez y cols. (69) también obtiene diferencias estadísticamente significativas al respecto, pues ningún control presenta sensaciones de cuerpo extraño o similar, frente al 23,2% de casos.

Cabe mencionar aquí que, cuando se interrogó a los pacientes sobre los síntomas de su SBA, el 55% de ellos describía en su clínica "otros síntomas", más allá de las sensaciones de ardor, escozor o picor. Muchos de ellos referían la presencia de heridas, llagas o burbujitas, entre otros. Estos resultados están en sintonía con los obtenidos en la segunda parte del SS-Score con respecto a las "aftas orales". Este término es el que aparece en el propio cuestionario, entendido por los pacientes como pequeñas heridas en la boca, aunque consideramos que sería más correcto referirnos a ello como "úlceras orales". Así, el 27,5% de los pacientes SBA reportaron tener estas aftas orales, frente a solo el 4,8% de los controles. Sin embargo, hay que destacar que, en la exploración de la cavidad oral que se realizó en el estudio, este tipo de heridas o aftas no fueron observadas por el examinador en ningún caso. Esto podría hacer pensar que se trate de una sensación fantasma o somatización que experimentan estos pacientes, sin que existan en la realidad.

## 6. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALIVA Y SUS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

La xerostomía es otra de las características típicas de presentación del SBA. En primer lugar, es muy importante distinguir correctamente los términos "xerostomía" e "hiposialia" para evitar confusiones. Mientras que la *xerostomía* se define como la sensación subjetiva de boca seca, la *hiposialia*, también denominada *hiposecreción salival* o *sialopenia*, supone una disminución real de la cantidad de saliva (49). No existe una relación clara entre ambas situaciones. No todos los pacientes que tienen xerostomía tienen hiposialia, ni viceversa; si bien, es cierto que la razón más común para que se produzca xerostomía es la hiposialia.

Debido a que una de las principales quejas de los pacientes SBA es esa sensación de boca seca, numerosos estudios han valorado las posibles diferencias en el flujo salival entre pacientes con SBA y controles. Lee y cols. (45) y Poon y cols. (54) han descrito una disminución del FSR en pacientes SBA, sin encontrar diferencias en las tasas de FSE. Sin embargo, la mayoría de estudios no encuentran diferencias al respecto (50–53,61,114), lo que coincide con los resultados de nuestro estudio, donde no se han encontrado diferencias ni en el FSR ni en el FSE entre casos y controles.

A pesar de que no existían diferencias entre ambos grupos con respecto a la cantidad de saliva, la sensación de boca seca o xerostomía era referida por el 48% de los pacientes SBA de nuestro estudio, algo que solo fue descrito en el 14% de los controles. Obtuvimos, al igual que otros autores (44,69,180,208,215), diferencias estadísticamente significativas al respecto. Sin embargo, la disminución real de FSR solo se dio en el 5% de estos pacientes, y la disminución del FSE en el 7,5%. Existen diversas causas que pueden producir esa sensación de sequedad oral sin que se produzca la disminución del flujo salival, entre las que destacan los factores psicológicos y el consumo de medicamentos (216,217). Teniendo en cuenta los resultados que hemos obtenido en el cuestionario SCL-90-R, que demuestran la importancia de los factores psicológicos entre los pacientes SBA de nuestro estudio, además del elevado consumo de fármacos antidepresivos y ansiolíticos por parte de estos pacientes con respecto a los controles, podríamos suponer que sean estos factores los responsables de la sensación subjetiva de boca seca.

Con respecto a los niveles salivales de Mg, Henkin y cols. (160) sugieren que el déficit de Mg en pacientes con SBA sería la causa de la sensación de ardor intraoral. Se basan en que los cambios observados en las citocinas y otros mediadores del dolor tanto en humanos como en animales que presentan déficits de Mg son similares a los cambios bioquímicos que se observan en pacientes con SBA. Aunque Syrjanen y cols. (58) y Pekiner y cols. (61) han

## DISCUSIÓN

determinado que los pacientes SBA presentan niveles más bajos de Mg en comparación con los controles, otros estudios (57,160,210), entre los que nos incluimos, no hemos encontrado diferencias entre los niveles de Mg de pacientes SBA y controles.

Por otro lado, se ha demostrado que todas aquellas situaciones que generan dolor, estrés y ansiedad, como es el caso del SBA, producen diversos cambios a nivel metabólico y endocrino (42,56). Uno de los efectos fisiológicos más importantes que se producen es el deterioro funcional del eje HPA, que conlleva una desregulación de la producción de esteroides con un aumento en los niveles de cortisol (42,82). La determinación del nivel de cortisol en saliva tiene gran importancia clínica debido a la excelente correlación con los niveles de esta hormona libres en suero. Además, la saliva se puede obtener de forma fácil y no invasiva, en repetidas ocasiones, y no precisa de personal con una formación especial para ello (56). Por esto, se trata de un biomarcador que sirve como herramienta en estudios de evaluación del estrés fisiológico crónico (42,123).

Aunque varios estudios han determinado que los pacientes SBA presentan niveles significativamente mayores de cortisol salival que los controles (42,56,123), otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas al respecto (103,110).

La producción de cortisol presenta un ritmo circadiano que alcanza su pico máximo temprano por la mañana debido a la necesidad de generar fuentes de energía después de largas horas de sueño, con otro pico al mediodía y otro por la tarde para después ir disminuyendo progresivamente por la noche. Por ello, decidimos tomar dos muestras de cortisol en los sujetos de nuestro estudio: una sobre las 9-10 a.m. y otra sobre las 12-13 p.m. de forma que pudieran coincidir con los dos picos descritos. Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas para los niveles de cortisol entre ambas muestras independientemente del grupo, lo cual es esperable teniendo en cuenta que fisiológicamente el cortisol presenta el ritmo circadiano anteriormente descrito. Además, se obtuvo una fuerte tendencia a la significación en la interacción entre los niveles de cortisol y el grupo (SBA, control). Comprobamos que, en la primera muestra, los SBA tenían mayores niveles de cortisol salival que los controles. Sin embargo, en la segunda muestra, los valores de cortisol de los SBA presentaban un marcado descenso, con niveles inferiores a los que presentaban los controles. Así, mientras que la diferencia de medias de los valores de cortisol entre las 9-10 a.m. y las 12-13 p.m. en el grupo control no presentó diferencias significativas, si lo hizo en el grupo SBA, por este brusco descenso del cortisol al mediodía.

## DISCUSIÓN

Estos resultados nos llevan a sospechar la existencia de una desregulación del eje HPA en el SBA. Amenábar y cols. (42) midieron los niveles de cortisol tres veces al día (por la mañana, por la tarde y por la noche) y en las tres mediciones obtuvieron mayores valores para el cortisol salival de los SBA que de los controles. Sin embargo, no realizaron la determinación del cortisol al mediodía. En nuestro estudio, al igual que en el suyo, los SBA tienen mayores niveles de cortisol a primera hora de la mañana. Es al mediodía cuando muestran un patrón anormal y no recuperan los niveles de cortisol que deberían tener, lo que traduce el agotamiento de la glándula suprarrenal y sería compatible con un patrón de estrés crónico.

Las alteraciones del eje HPA se han asociado con el trastorno de depresión mayor (124,125,215,218), además de con numerosas patologías de SC, como la FM (219,220), el SCI (221,222), los TTM (223–225), la cistitis intersticial (226), el EPT (227) y el SFC (219,228). En estas patologías, se han descrito niveles de cortisol más bajos de lo normal. Se piensa que el hipocortisolismo podría ocurrir después de un periodo de sobre estimulación repetitiva del eje HPA con liberación excesiva de cortisol. Es decir, en un primer momento tendría lugar una excesiva producción de cortisol inducida por estrés, seguida de una bajada en los niveles de cortisol, quizá por agotamiento del sistema.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, la desregulación del eje HPA no se ha demostrado en el SBA. Sin embargo, Woda y cols. (82) sugieren que los pacientes SBA sufren el proceso anteriormente descrito, experimentando prolongados períodos de estrés antes del inicio de su sintomatología y sugiriendo que la disfunción del eje HPA podría ser la base de la fisiología de esta patología. Los resultados obtenidos en nuestro estudio siguen la línea de esta teoría, lo que supondría un nuevo punto en común entre el SBA y los SSC.

Por otro lado, teniendo en cuenta la relación directa de la ansiedad con los niveles de cortisol, decidimos controlar si la ingesta de fármacos ansiolíticos se estuviera comportando como factor de confusión. Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la interacción entre los niveles de cortisol y el grupo (SBA, control), así como diferencias estadísticamente significativas para la diferencia de medias de los valores de cortisol entre las 9-10 a.m. y las 12-13 p.m. en el grupo SBA. Esto resultados parecen indicar que, gracias al consumo de estos fármacos, los pacientes SBA tienen su ansiedad bajo control pero, cuando se controla este factor, se demuestra la descompensación de su eje HPA, mostrándose las diferencias reales con el grupo control. Esto implicaría que sus niveles de cortisol salival no sean tan elevados con respecto a los de los controles como sería esperable teniendo en cuenta las altas puntuaciones que obtienen estos pacientes en los cuestionarios de síntomas psicopatológicos.

## **7. VARIABLES RELACIONADAS CON FACTORES PSICOLÓGICOS**

### **7.1. Variables relacionadas con factores psicológicos auto-referidos**

El SBA ha sido asociado en múltiples ocasiones con las alteraciones psicológicas (22,25,27,55,66,104). La depresión parece ser el trastorno psicológico más frecuente entre los pacientes con SBA, aunque la ansiedad, la cancerofobia y la hipocondría son también muy comunes.

Sardella y cols. (114) encontraron diferencias significativas a favor de los pacientes SBA para las situaciones de ansiedad y estrés cuando estas son reportadas por ellos mismos. Cuando preguntamos a los pacientes de nuestro estudio si consideraban que tenían depresión, el 17,50% de los SBA respondió que sí, frente al 4,8% de los controles, obteniéndose una tendencia a la significación. Sin embargo, la ansiedad fue reportada con más frecuencia entre los controles, aunque sin obtenerse diferencias significativas.

En lo referente a la hipocondría y la cancerofobia, ambas situaciones eran descritas con mayor frecuencia entre los casos de nuestro estudio que entre los controles. Aunque algunos estudios no encuentran diferencias significativas entre pacientes SBA y controles con respecto a la fobia al cáncer (114), si las encontramos en nuestro caso, al igual que Palacios-Sánchez y cols. (69) y Lamey y cols. (107). De Souza y cols. (113) encuentran estas diferencias tanto para la cancerofobia como para la hipocondría, e incluso describen una asociación significativa entre ambas situaciones. Aunque para algunos autores la hipocondría y la cancerofobia representan un mal índice pronóstico del SBA, los resultados obtenidos por de Souza y cols. (113) no están de acuerdo con esta hipótesis: los pacientes con SBA que refieren cancerofobia no experimentan mayor sensación de ardor que los que no tienen dicha fobia al cáncer, y la gravedad de la sintomatología del SBA no se asocia con ninguna escala psicopatológica.

Lamey y cols. (107) describen que los pacientes con SBA se caracterizan por tener fobia al cáncer, problemas gastrointestinales y fatiga crónica. Reportan que la cancerofobia y la fatiga crónica se asocian con un patrón de sueño alterado y con el uso de hipnóticos, mientras que los problemas gastrointestinales están más relacionados con experiencias de vida desfavorables.

La mayoría de estudios publicados sobre SBA y calidad del sueño determinan que los pacientes con SBA tienen una calidad del sueño claramente disminuida y presentan más trastornos del sueño (23,47,63,65). Si bien es cierto que en nuestro estudio no hemos utilizado ningún cuestionario para evaluar dicha calidad del sueño, cuando preguntamos a los sujetos del estudio si tenían problemas para dormir, los SBA lo reportaron con mayor

## DISCUSIÓN

frecuencia que los controles, aunque no llegamos a obtener diferencias significativas. Estos resultados son acordes a los obtenidos en la primera parte del SS-Score, en donde los pacientes SBA mostraron unos valores de sueño no reparador significativamente superiores a los controles, así como con los obtenidos en la segunda parte del SS-Score, donde también se obtuvieron diferencias significativas a favor de los casos SBA cuando se preguntaba por el insomnio. A pesar de esto, es preciso indicar que es raro que estos pacientes tengan sintomatología por la noche, o que precisamente sea esta sintomatología la que les impide dormir. Se considera que estas alteraciones del sueño serían más una consecuencia de la SC y no del propio SBA (25).

Con respecto a las experiencias de vida desfavorables, muchos pacientes con SBA refieren haber padecido múltiples eventos adversos a lo largo de su vida. Se ha sugerido que este tipo de experiencias vitales, asociadas con el dolor crónico, pueden influir tanto en la personalidad de los sujetos como en los cambios de humor (5,69,104) y pueden considerarse factores de vulnerabilidad para el desarrollo del SBA (107). De hecho, el inicio de SBA puede estar asociado con algún evento angustiante, como el fallecimiento de un ser querido, un divorcio o una jubilación (67). En nuestro estudio, el 30% de los pacientes consideraba los problemas personales o familiares como los desencadenantes de su patología.

Cuando evaluamos este tipo de experiencias vitales en nuestro estudio, el 50% de los pacientes SBA reportó haber sufrido la pérdida de un ser querido, frente al 9,5% de los controles, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas. Esto no quiere decir que los controles no sufran este tipo de situaciones, sino que, tal vez, asumen que forman parte de la vida y no las identifican como experiencias que les influyan de forma tan negativa. El 50% de los SBA también reportaba problemas familiares, obteniéndose en este caso una tendencia a la significación. Sin embargo, los problemas laborales eran descritos de forma más frecuente por los controles, aunque sin encontrarse diferencias significativas.

Aunque hay pocos estudios que analizan este tipo de situaciones vitales, los que hay refieren mayor frecuencia de eventos de vida adversos entre los pacientes SBA que entre los controles (67,107). En el estudio de Gao y cols. (67) se describe que situaciones como una enfermedad grave, la pérdida de un ser querido, el desempleo, los conflictos interpersonales y la jubilación son más frecuentes entre los pacientes SBA que entre los controles, pero solo se obtienen diferencias significativas en el caso del desempleo y los conflictos interpersonales. Lamey y cols. (107) describen que las experiencias de vida de sus pacientes con SBA en comparación con las de los controles eran diferentes. Entre los SBA era más frecuente encontrar pacientes

que habían tenido padres o madres con depresión o enfermos/fallecidos cuando ellos eran niños, que habían sufrido situaciones de confinamiento difíciles (ingreso en hospitales por enfermedad), o que habían experimentado una situación de duelo reciente.

Parece también que el tipo de personalidad y la presencia de rasgos alexitímicos en los pacientes con SBA puedan ser factores decisivos para el inicio del síndrome (67). Marino y cols. en 2015 (229) estudiaron el papel de la alexitimia en el SBA, determinando que el 79,3% de estos pacientes sufrían esta condición. La alexitimia, situación frecuente en los síndromes de dolor crónico (28), es un rasgo de la personalidad que se caracteriza por que los pacientes, en lugar de hacer frente a los fenómenos afectivos a nivel mental, experimentan la excitación emocional como una base somática. Es decir, tienen dificultad para distinguir los sentimientos de las sensaciones corporales, quejándose a menudo de síntomas físicos con o sin una causa identificable (28,229). Esto concordaría con la asociación propuesta por Lamey y cols. (107) entre los problemas gastrointestinales y las experiencias de vida desfavorables. Consideran que este tipo de experiencias vitales podrían haber sensibilizado a los pacientes a reaccionar con sintomatología física gastrointestinal ante los eventos estresantes de su vida actual, como el SBA. Recordemos que, en nuestro estudio, la prevalencia de alteraciones gastrointestinales en los SBA era significativamente superior con respecto a los controles y que, además, este tipo de alteraciones forman parte de otros cuadros de SC, como el SCI.

### **7.2. Variables relacionadas con la evaluación de síntomas psicopatológicos y el análisis de las estrategias de afrontamiento del estrés**

Las alteraciones psicológicas son muy frecuentes entre los pacientes SBA y se considera que juegan un papel importante en su fisiopatología. A lo largo de los años, se han realizado numerosos estudios para aclarar la relación entre el SBA y los factores psicológicos, utilizando diversas pruebas psicométricas (66).

Las herramientas empleadas en nuestro estudio para valorar este aspecto de una forma objetiva fueron dos cuestionarios, el SCL-90-R y el CRI-A.

Con respecto al SCL-90-R, es un cuestionario psicológico que sirve para evaluar patrones de síntomas presentes en los individuos, pudiendo ser utilizado en tareas de diagnóstico clínico. Es una herramienta útil en la evaluación del estado psicológico y en la detección de trastornos mentales. Los resultados que hemos obtenido en este cuestionario están en concordancia con los presentados por otros estudios previos (47,102–105).

## DISCUSIÓN

Schiavone y cols. (104) encontraron que los pacientes SBA puntuaban más alto que los controles, con diferencias significativas, para las escalas de somatización, depresión, ansiedad y hostilidad. En nuestro caso, los pacientes SBA presentaron mayores puntuaciones en todas las escalas con respecto a los controles, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en los casos de somatización, obsesión-compulsión, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad y psicoticismo. Estos resultados son muy similares a los presentados en los estudios de Yoo y cols. (102) y de Pedro y cols. (47). Por otro lado, Kim y cols. (209) realizaron un estudio con mujeres postmenopáusicas, mujeres premenopáusicas y hombres, todos ellos diagnosticados de SBA, y no encontraron diferencias entre ellos en ninguna de las 9 dimensiones sintomáticas que evalúa este cuestionario, lo que indicaría que estos parámetros son muy típicos del SBA, independientemente de la edad o el sexo.

La ansiedad y la depresión son los trastornos psicológicos asociados con mayor frecuencia al SBA. El análisis del SCL-90-R nos muestra que los pacientes SBA presentan puntuaciones significativamente mayores con respecto a los controles en estas escalas, como era de esperar, y está en consonancia con el hecho de que el consumo de fármacos ansiolíticos y antidepressivos sea bastante más frecuente en estos pacientes que en los controles. Curiosamente, contrasta con los resultados obtenidos sobre ansiedad y depresión cuando estas variables son reportadas por los propios pacientes. Si bien es cierto que obtuvimos una tendencia a la significación a favor de los SBA en el caso de la depresión, no ocurrió lo mismo con la ansiedad. Es más, la ansiedad era reportada con mayor frecuencia por los controles que por los SBA. Esto podría ser debido al hecho de que los pacientes SBA no sean conscientes de su propia alteración, somatizándola en diversos síntomas físicos, entre ellos el SBA.

La hostilidad también fue significativamente mayor entre los individuos SBA que entre los controles. Varios estudios han descrito que existe una asociación entre hostilidad y salud, determinando que los individuos hostiles presentan una mayor prevalencia e incidencia de problemas de salud física (104,230,231).

Schiavone y cols. (104) describen que el dolor del SBA aumenta junto con la ansiedad y la depresión, pero no con la duración de la enfermedad. Sugieren que la ansiedad podría dar lugar a una desmoralización secundaria (depresión) en los pacientes con SBA y que los síntomas depresivos podrían contribuir al dolor. Consideran que el dolor podría ser una característica somática de la depresión en personas ansiosas y hostiles, con tendencias a la somatización. La somatización puede describirse como la presencia de quejas somáticas sin ninguna causa orgánica y puede considerarse como una respuesta biológica al estrés (68).

## DISCUSIÓN

Podría considerarse como el equivalente psicológico de la comorbilidad, que es una de las características de la SC. Se podría decir que cuanto mayor es la somatización, mayor es la SC. La escala somatización fue significativamente superior en los SBA frente a los controles en nuestro estudio y en todos los anteriormente referenciados (47,102,104). Así, los síntomas de ardor en la boca podrían entenderse como una somatización de la ansiedad y del sufrimiento psicológico (68).

También hay que destacar el hecho de que se hayan obtenido diferencias significativas en el caso del psicoticismo, al igual que en otros estudios (47,102). El psicoticismo es un rasgo de la personalidad caracterizado por una percepción distorsionada de la realidad, alucinaciones y tendencia a percibir las cosas de forma irreal y es algo que podría ir en concordancia con la presencia de rasgos alexitímicos en pacientes SBA como hemos comentado anteriormente.

Por último, los tres índices globales de malestar psicológico que describe el SCL-90-R (GSI, PST y PSDI) también fueron superiores y estadísticamente significativos para los pacientes SBA, al igual que en los estudios de de Pedro y cols. (47) y Yoo y cols. (102), demostrando que el sufrimiento psicológico es mayor en los SBA que en los controles.

En lo referente al CRI-A, se trata de un cuestionario que evalúa las respuestas de afrontamiento que una persona emplea ante circunstancias vitales estresantes. Schiavone y cols. (104) consideran que las situaciones de estrés psicosocial, las cuales son frecuentes en la vida de los pacientes con SBA, son predictoras de estrategias de afrontamiento ineficaces.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, ningún estudio previo ha utilizado el CRI-A para evaluar las diferencias en las estrategias de afrontamiento del estrés de los pacientes SBA frente a un grupo de controles. Los resultados que obtuvimos con este cuestionario no son muy robustos pues, de los ocho tipos de escalas que se evalúan, solo obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en dos. Sin embargo, las puntuaciones de ambas estaban aumentadas en los SBA con respecto a los controles, lo que significa que estos pacientes afrontan las situaciones de estrés de forma distinta que la que la población general.

Estas dos escalas fueron Búsqueda de guía y soporte (BG) y Descarga emocional (DE). BG es una escala de aproximación y pertenece al grupo de estrategias conductuales. Se trata de pacientes que, ante los problemas, buscan ayuda para afrontarlos. DE también es una estrategia conductual, pero, al contrario que BG, pertenece al grupo de estrategias de evitación. Por tanto, ante situaciones de estrés, estos pacientes presentan mayor descarga

## *DISCUSIÓN*

emocional que los controles pero, aunque buscan ayuda, carecen de estrategias adaptativas de afrontamiento y de aproximación a los problemas.

Hasta donde sabemos, apenas se han investigado las estrategias de afrontamiento en el SBA. Sin embargo, en otros SSC, como la FM, estas estrategias podrían jugar un papel importante (232), en particular aquellas centradas en la emoción, como la descarga emocional. En pacientes con FM y pacientes con alodinia, la corteza cingulada anterior derecha presenta, ante estímulos dolorosos, una activación significativamente mayor que en controles sanos (233). La activación inducida por dolor de esta zona del cerebro se asocia con el uso de estrategias de afrontamiento desadaptativas y, más concretamente, con estrategias de afrontamiento centradas en la emoción (233,234).

## **8. VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN CENTRAL**

El estudio del grado de SC es fundamental en el dolor crónico en general, aunque hasta hace pocos años, sólo se relacionaba con las cefaleas crónicas y la FM. Hasta donde llega nuestro conocimiento, no existen hasta la fecha estudios en población española que evalúen la SC en los pacientes SBA. La determinación de la SC en los pacientes SBA puede ser valiosa para el clínico a la hora de clasificar a sus pacientes en función de la presencia o ausencia de cambios somatosensoriales (24). Nuestros datos muestran que la determinación del grado de SC es útil y complementaria al diagnóstico clínico y, además, podría orientar sobre el tipo de tratamiento que precisan estos pacientes.

El diagnóstico de la SC es difícil de establecer dado que no existe una definición aplicable precisa, ni un método o pauta para realizarlo (235). En la actualidad, los estudios electrofisiológicos son los instrumentos más utilizados para medir la SC (16,24). Sin embargo, este tipo de pruebas son complejas e inviables en la práctica rutinaria, lo que nos lleva a buscar otras alternativas, como es el caso de los cuestionarios de SC. Estos cuestionarios son instrumentos, en algunos casos validados frente a QST, que se están utilizando en diferentes tipos de dolor para medir la sensibilización de una forma sencilla. A través de la medida de diferentes manifestaciones de la SC, permiten obtener una buena aproximación clínica evitando los inconvenientes de las pruebas neurofisiológicas (236,237), más aún cuando todavía no hay consenso respecto a los métodos para diagnosticar la SC.

En el caso de la FM, la Escuela Americana de Reumatología (ACR) en 2010, presentó unos nuevos criterios simples y prácticos que permitían realizar un diagnóstico clínico de la FM mediante la utilización de cuestionarios, el WPI y el SS-Score (169,170). Estos cuestionarios, que han sido utilizados recientemente por otros autores en el estudio de la relación entre la SC y el EPT (136), permiten medir, a diferencia de otras alternativas, la extensión generalizada del dolor y la presencia de síntomas inespecíficos, características propias de la SC. Teniendo en cuenta que la FM es el referente en el grupo de patologías de SSC, decidimos emplear este mismo instrumento en nuestros pacientes SBA.

Sin embargo, existen otros cuestionarios que miden el grado de sensibilización y cuyo uso se ha generalizado, como es el caso del Central Sensitization Inventory (CSI) (238). Este cuestionario, que no estaba validado en español al comienzo de nuestro estudio (239), prioriza el número y severidad de comorbilidades pero no valora la extensión del dolor generalizado, motivo por el cual nos pareció más interesante utilizar los anteriormente referenciados (WPI y SS-Score).

## DISCUSIÓN

La SC es un fenómeno que modifica la experiencia del dolor. En general, está aceptado que la SC juega un papel causal en los SSC y que se correlaciona fuertemente con los síntomas de dolor (16,17). Los resultados obtenidos en nuestro estudio encuentran diferencias estadísticamente significativas tanto en la extensión generalizada del dolor (WPI) como en la presencia de síntomas inespecíficos (SS-Score 1ª y 2ª parte) de los pacientes SBA respecto a los controles. Aparte de los síntomas propios del cuadro (boca seca, picores y cambios en el gusto), estos pacientes presentan muchos otros síntomas típicos de SC tales como debilidad muscular, mareos, insomnio o ansiedad. Ello podría indicar la presencia de SC en estos pacientes. Encontramos una asociación positiva del SBA con los cuestionarios que sirven para diagnosticar la FM, pero no con la propia FM. Probablemente porque el tamaño de la muestra no sea suficiente para mostrar esta relación y, además, es posible que la relación encontrada con la SC no requiera el mismo nivel de intensidad para estas dos entidades.

Respecto a la extensión del dolor a otras zonas corporales, está presente en todos los SSC, en mayor o menor grado (132,240). Los pacientes SBA mostraron puntuaciones en extensión del dolor significativamente más elevadas que los controles. Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas para las localizaciones de pecho y abdomen. También hubo otras localizaciones con tendencia a la significación. Así, estos pacientes mostraron una extensión del dolor a localizaciones características de síntomas cardíacos, no existiendo ninguna patología cardíaca estructural. Este hecho podría ser interpretado como una somatización de la ansiedad o bien puede ser indicativo de una mayor implicación del SNC (241–243). Este dato es coherente con la tendencia a la significación en dolor torácico obtenida en el SS-Score 2ª parte y con el mayor consumo de fármacos antihipertensivos betabloqueantes por parte de los SBA que comentamos con anterioridad. Sin embargo, en el presente trabajo, no obtuvimos un tamaño del efecto importante para este cuestionario. La medición de la extensión del dolor con el WPI no se muestra como un buen predictor del SBA. En un futuro sería interesante valorar esta relación con un incremento del número de casos.

Otra de las características de la SC es la presencia de síntomas inespecíficos o relacionados con la fatiga inexplicable, sueño no reparador y trastornos cognitivos que son recogidos por la primera parte del SS-Score. En el presente trabajo, los pacientes SBA obtuvieron puntuaciones significativamente superiores que los controles en este cuestionario.

Los niveles de fatiga fueron significativamente superiores en los pacientes SBA que en los controles, al igual que sucede en otros SSC, como FM o SCI (244–246). Hay que destacar que, aunque los casos SBA reportaban mayores niveles de fatiga, la historia clínica reveló que las

## DISCUSIÓN

alteraciones músculo-esqueléticas eran significativamente más frecuentes entre los controles. Dichas alteraciones músculo-esqueléticas (artritis, tendinitis, lumbalgias, ciática, etc.) pueden causar dolor muscular, pérdida de fuerza y fatiga. Sin embargo, los resultados obtenidos en nuestro estudio indicarían que en el SBA la fatiga podría ser causa del proceso de SC y no ser debida a la presencia de este tipo de alteraciones. Teniendo en cuenta esto, la evaluación de la fatiga, junto con la ansiedad y el estrés, debería considerarse dentro de las estrategias de manejo de las enfermedades SSC.

Al igual que en otros cuadros de dolor crónico que cursan con SC (240,245,247–250), se ha asociado al SBA con alteraciones del sueño (23,47,63,251). Sin embargo, esta relación es controvertida, ya que las alteraciones del sueño pueden considerarse como una consecuencia de la SC y no del propio SBA (25). En la actualidad, se considera que los trastornos del sueño son un fenómeno paralelo al SBA, siendo tan frecuentes en esta patología como en otras SC. En nuestro estudio los pacientes SBA mostraron unos valores de sueño no reparador y alteraciones del mismo significativamente mayores que los controles. Debemos tener en cuenta que la asociación entre el SBA con la depresión y la ansiedad puede estar interfiriendo en esta relación (99). Las terapias farmacológicas han demostrado que la mejora de la calidad del sueño puede reducir el dolor en los pacientes con FM (247), lo que nos lleva a pensar que el tratamiento de las alteraciones del sueño también debería plantearse como una prioridad en el caso del SBA.

La primera parte del SS-Score no obtiene un rendimiento diagnóstico suficiente discriminando a los pacientes SBA ya que evalúa los tres síntomas en conjunto y, en nuestro estudio, no se obtienen diferencias significativas respecto a los trastornos cognitivos sino únicamente una tendencia a la significación. Además, como acabamos de explicar, la relación con los trastornos del sueño no está resuelta.

La segunda parte del SS-Score es una lista de verificación que sirve para valorar síntomas inespecíficos descritos en otros síndromes de sensibilidad central. Nos parece importante resaltar los buenos resultados obtenidos en este cuestionario que nos muestra como, en el SBA, tienen mayor peso las comorbilidades asociadas y el conjunto de síntomas inespecíficos que otras puntuaciones como la extensión del dolor. Los pacientes de nuestro estudio obtuvieron puntuaciones significativamente mayores que los controles, con un tamaño de efecto importante. Entre los síntomas que tienen una puntuación más alta encontramos algunos que tienen una clara relación con el cuadro de SBA en sí mismo, como la boca seca o los cambios en el gusto (5,25), que podrían actuar como un factor de confusión en los

## DISCUSIÓN

resultados; pero también otros que no están relacionados y que son síntomas característicos de SC: problemas de comprensión o de memoria, debilidad muscular, mareo, insomnio, depresión o ansiedad, dolor torácico, zumbidos en los oídos, ojo seco y pérdida de apetito, entre otros. Lamey y cols. (107) también describen que una proporción significativamente mayor de pacientes con SBA que controles reportaban diferentes dolencias somáticas, incluyendo artritis/reumatismo, dolor de espalda, trastornos gastrointestinales recurrentes, fatiga crónica, problemas de la piel, problemas persistentes con la boca, náuseas, ansiedad y/o depresión, cancerofobia, mareos o vértigo y patrones de sueño alterados.

Es interesante resaltar que este listado de comorbilidades resulta ser el que presenta mejor rendimiento diagnóstico y una asociación más robusta con el SBA siendo, por tanto, el mejor predictor de su aparición o presencia. Se trata de una situación similar a la que se ha producido en otros cuadros con componente de SC, como en el caso de los TTM. El estudio Oppera (252) demostró que, en el caso de esta patología, el mejor predictor también era una lista de verificación de comorbilidades. Así pues, y dado los buenos resultados del SS Score 2ª parte frente a los obtenidos por el WPI y el SS Score 1ª parte, es posible que sea este cuestionario o uno similar, como el CSI, el instrumento que mejor puede predecir el grado de SC en los pacientes SBA de una forma sencilla en la práctica clínica.

Por otro lado, nuestro grupo de pacientes SBA obtuvo una asociación significativamente mayor con otros SSC que el grupo control, al contrario que ocurría con el resto de patologías sistémicas evaluadas, donde prácticamente no se encontraron diferencias entre ambos grupos y que ya se han comentado con anterioridad. Cabe destacar la significación obtenida para los cuadros de síndrome de dolor miofascial, síndrome de estrés postraumático, TTM y SCI. Aunque la inclusión del síndrome de estrés postraumático entre los SSC, propuesta por Yunus (16) es controvertida, este cuadro clínico muestra una fuerte asociación con casi todos los SSC y se considera un factor de riesgo para padecer dolor crónico (253,254).

Como hemos comentado anteriormente, Lamey y cols. (107) determinaron que los pacientes SBA son más propensos a sufrir ciertos síntomas somáticos, entre los que destacan problemas gastrointestinales, fatiga crónica, patrones de sueño alterado, alteraciones cutáneas y orales y otros síntomas como náuseas, mareos o dolor de espalda, presentando un estado de salud empeorado con respecto a los controles. Del mismo modo, Mignogna y cols. (39) también determinan que los pacientes SBA sufren comorbilidades somáticas inexplicables, entre las que destacan dolores de cabeza tensionales, ardor ocular, tinnitus, dolor miofascial, hiperactividad intestinal, palpitaciones y alteraciones urogenitales. Los resultados obtenidos

## DISCUSIÓN

en nuestro estudio siguen la línea de estos resultados. La presencia de todos estos síntomas y comorbilidades refuerzan la teoría de que en el SBA existe un estado de sensibilización central que favorece la presencia de otras entidades dolorosas en el cuerpo y disminuye la calidad de vida de estos pacientes (47).

Además, los resultados que hemos obtenido con respecto al cortisol son compatibles con la desregulación del eje HPA. La medición del cortisol a las 12-13 p.m. demuestra una bajada brusca de los niveles del mismo, por debajo de los niveles que presentan los controles, que se podría interpretar como un agotamiento de la glándula suprarrenal que haría que no se recupere el eje normal de cortisol.

Las alteraciones del eje HPA se han asociado con el trastorno de depresión mayor (124,125,215,218,255), además de con numerosas patologías de SC, como la FM (219,220), el SCI (221,222), los TTM (223–225), la cistitis intersticial (226), el EPT (227) y el SFC (219,228). Los resultados de nuestro estudio parecen indicar que la desregulación del eje HPA es un fenómeno que también se produciría en el SBA, representando un nuevo punto en común entre esta patología y los SSC. Teniendo en cuenta los efectos multisistémicos del eje HPA, se ha sugerido que las alteraciones en la actividad del eje HPA pueden influir en las vías centrales y neurales responsables de la transmisión y modulación del dolor (224,225), lo que nos lleva a pensar que el proceso de SC está involucrado en la fisiopatología de este síndrome.

De hecho, si tenemos en cuenta los criterios diagnósticos propuestos por Yunus en 2015 (16) para considerar la inclusión de una patología dentro de la familia de SSC, los resultados obtenidos parecen indicar que los pacientes de nuestro estudio cumplirían estos criterios e, incluso, se podría considerar al SBA como una de las denominadas condiciones de dolor crónico superpuesto (COPCs).

## 9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de este trabajo la encontramos en el hecho de que los datos referentes al estado de salud general de los grupos de estudio eran datos auto-referidos por los sujetos durante la anamnesis, que no pudieron ser confirmados con un informe médico o analítica actual. Teniendo en cuenta que los sujetos del estudio solamente eran vistos en dos ocasiones, y no varias veces a lo largo de un periodo de tiempo, consideramos que el haber exigido este tipo de pruebas médicas podría haber mermado nuestra capacidad de reclutamiento, especialmente en el caso de los controles.

Otra limitación importante la encontramos en el hecho de que el estudio fue llevado a cabo en la Facultad de Odontología de la UCM. Si bien es cierto que esto supuso una serie de ventajas, ya que disponíamos de los sillones dentales y del instrumental necesario para llevar a cabo las exploraciones y recogida de muestras pertinentes de forma adecuada, los horarios de la Facultad nos impedían tener más flexibilidad a la hora de ver a los pacientes. Consideramos que hubiera sido interesante poder tomar más muestras de cortisol a los sujetos de estudio, coincidiendo con los 4 picos de su ritmo circadiano, para poder comprobar la existencia o no de un eje HPA desregulado, algo que solamente podemos sugerir con los resultados que tenemos. Sería interesante, en un futuro, poder hacer estas determinaciones y comprobar esta hipótesis.

Por último, debe tenerse en cuenta que en este estudio la presencia o ausencia de SBA se ha determinado con los criterios de la ICDH-III $\beta$ . Esto conlleva que la muestra sea representativa de la realidad clínica del día a día, con pacientes SBA con diferente grado de componente central y periférico. Sin embargo, hubiera sido deseable poder categorizar a los paciente SBA mediante el uso de pruebas electrofisiológicas y así estudiar el comportamiento de los cuestionarios de SC. Probablemente, el rendimiento de dichos cuestionarios en los pacientes SBA en los que existan cambios a nivel somatosensorial sería mucho mejor que el obtenido en el presente trabajo. Estas mismas sospechas plantean Harper y cols. (256) en su estudio de 2016 con pacientes de TTM. Consideran que la separación de los sujetos con TTM de acuerdo con su grado de dolor centralizado mediante QST supondría que se observasen mayores diferencias con respecto a los controles en aquellos pacientes de TTM con dolor más centralizado frente a aquellos pacientes que tienen una menor sensibilización.

## V. CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. Las variables relacionadas con los hábitos personales y con la salud oral se distribuyeron de forma similar entre los pacientes SBA y los controles.
2. Las alteraciones gastrointestinales y el reflujo gastroesofágico fueron patologías más frecuentes entre los pacientes SBA que entre los controles. Los pacientes SBA recibían tratamiento con fármacos antidepresivos y ansiolíticos con mayor frecuencia que los controles.
3. El síntoma descrito con más frecuencia por los pacientes SBA fue el ardor y la localización afectada con más frecuencia la lengua, seguida de los labios. La intensidad media de los síntomas medida con EVA fue de 7,98 (SEM: 0,29) y la duración media fue de 59,82 meses (SEM: 8,77). El tratamiento odontológico y la depresión/ansiedad fueron las situaciones referidas con más frecuencia por los pacientes SBA como desencadenantes de su patología.
4. Los resultados obtenidos con respecto a los niveles salivales de cortisol sugieren que los pacientes SBA presentan una desregulación del eje HPA. En lo referente a los niveles salivales de magnesio, no se encontraron diferencias significativas entre casos y controles.
4. Los factores psicológicos están implicados en el SBA. En el SCL-90-R, los pacientes SBA presentaron niveles elevados de ansiedad, depresión, somatización, obsesividad-compulsión, sensibilidad interpersonal, hostilidad y psicoticismo. Entre ellas, destaca la significación en el caso del psicoticismo, rasgo de la personalidad caracterizado por una percepción distorsionada de la realidad. Los pacientes SBA presentaron, además, un índice de severidad global muy elevado, lo que indica un elevado nivel de distrés general.
5. Según la significación en el CRI-A, ante situaciones de estrés, los pacientes SBA presentan mayor descarga emocional que los controles pero, aunque buscan ayuda, carecen de estrategias adaptativas de afrontamiento y de aproximación a los problemas. Sin embargo, a pesar de tener mayores niveles de síntomas de ansiedad según el SCL-90-R, el uso del resto de las estrategias de afrontamiento, son similares a las del grupo control.
6. Las puntuaciones obtenidas en el WPI y en el SS-Score fueron significativamente mayores en los pacientes con SBA que en el grupo control. Estos cuestionarios podrían resultar una herramienta útil en la evaluación de la SC de estos pacientes.
7. Las puntuaciones obtenidas en el WPI y el SS-Score, en conjunto con los resultados obtenidos en los cuestionarios SCL-90-R y CRI-A y la posible desregulación del eje HPA, sugieren que la SC es un proceso implicado en el SBA.

## VI. ANEXOS

**Anexo I. Certificado de la resolución del Comité Ético.**

**Anexo II. Hoja de información para los posibles participantes.**

## **HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS POSIBLES PARTICIPANTES**

Nos gustaría invitarle a participar en un estudio de investigación. Antes de que se decida a participar es importante que entienda por qué se está realizando esta investigación y lo que supondrá. Tómese el tiempo necesario para leer detenidamente la información. Una vez que su odontólogo le explique el estudio y que usted se decida a participar, se le pedirá que firme este impreso. Si decide no participar, el nivel de tratamiento que reciba, tanto ahora como en el futuro, no resultará afectado de modo alguno. El estudio que le estamos proponiendo es el siguiente:

### **“Estudio epidemiológico y de parámetros psicobioquímicos de estrés en el SBA”**

#### **FINALIDAD DEL ESTUDIO:**

El Síndrome de Boca Ardiente (SBA) es una entidad que se caracteriza por una "sensación de ardor o quemazón de la mucosa oral en ausencia de signos clínicos que lo justifiquen". La etiología, a día de hoy, sigue siendo desconocida. Sin embargo se han descrito múltiples factores locales, sistémicos y psicológicos que pueden estar relacionados con los síntomas.

Además, se ha demostrado que los pacientes con SBA tienen mayores niveles de psicoestrés y de afrontamiento del mismo que los pacientes sanos, por lo que cabría esperar una posible correlación entre dichos niveles y las concentraciones de cortisol y magnesio en saliva.

Asimismo, el componente neuropático que subyace en la base de la etiología del SBA podría cuantificarse objetivamente mediante la evaluación del número de zonas dolorosas corporales así como de la gravedad de los síntomas asociados

- **Beneficios**

Su participación en este estudio es desinteresada. El estudio consiste en la recogida de una serie de variables sobre usted y sobre su historia clínica, así como la cumplimentación de un cuestionario de síntomas psicopatológicos (SCL-90-R), otro de afrontamiento del estrés (CRI-A), Índice de Dolor Generalizado (Widespread Pain Index - WPI) y Escala de Gravedad de Síntomas (Symptom Severity Score - SS Score), además de medidas del flujo salival y del pH salival, y medida de los niveles salivales de cortisol y magnesio.

Con ello, se le proporcionará un diagnóstico clínico de su estado de salud bucodental y, si lo solicita, un informe con los resultados sobre su estado de psicometría del estrés.

- **Riesgos**

No existen riesgos derivados de la participación en el estudio que le estamos presentando.

### **NO ESTÁ OBLIGADO A PARTICIPAR.**

La participación en este estudio es totalmente voluntaria y usted es libre de negarse a participar. Deberá basar su decisión en lo que le hemos explicado y en lo que ha leído acerca del estudio.

El odontólogo responderá a las preguntas que tenga sobre el estudio en cualquier momento. Mientras participa en el estudio, le informaremos de cualquier resultado que pudiese afectar a su voluntad de continuar en el mismo. Tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento.

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento mediante la revocación del consentimiento informado, sin que ello suponga una merma en su atención sanitaria.

### **CONTACTO:**

El investigador responsable de esta investigación es Rocío Cerero Lapiedra, con quien puede ponerse en contacto en el teléfono: 91 3941963 o en la dirección de correo electrónico: [rcerero@odon.ucm.es](mailto:rcerero@odon.ucm.es). También puede ponerse en contacto con la investigadora Marta Monteserín Matesanz en la dirección de correo electrónico: [marta.monteserin@gmail.com](mailto:marta.monteserin@gmail.com)

Si tiene alguna pregunta antes de que se decida a participar en el estudio, o en cualquier otro momento, no dude en contactar con ellas.

### **CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS: Todos los datos obtenidos durante el desarrollo de este estudio son totalmente confidenciales.**

Este estudio se rige por la Ley Orgánica 15/1999 sobre Protección de Datos de Carácter Personal y por la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Los datos de carácter personal recogidos se incorporarán a un archivo informático al que sólo podrá tener acceso el personal investigador, pudiendo sólo ellos relacionar dichos datos con usted, así como el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos, en caso de precisarlos, para comprobar los datos y procedimientos del estudio. No podrán ser utilizados para fines distintos a este estudio de investigación.

De acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a los datos de contacto dados con anterioridad. Los investigadores se comprometen a entregar a los participantes un informe con sus resultados, si estos lo solicitan.

Anexo III. Consentimiento informado.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

*Título del proyecto de investigación:*

**"Estudio epidemiológico y de factores psicobioquímicos de estrés en el SBA"**

Datos personales del paciente o su representante legal:

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_

Datos del informador:

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_ N° Col: \_\_\_\_\_

Datos del profesional que realiza la recogida de datos:

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_ N° Col: \_\_\_\_\_

---

Yo, \_\_\_\_\_, con DNI \_\_\_\_\_ he comprendido toda la información recibida que he requerido; tengo conocimiento de que puedo revocar este consentimiento en cualquier momento; doy mi consentimiento informado para participar en este estudio.

Firma paciente:

Firma profesional:

Fecha:

---

Yo, \_\_\_\_\_, con DNI \_\_\_\_\_ deseo revocar el consentimiento informado para la participación en este estudio.

Firma paciente:

Firma profesional:

Fecha:

## Anexo IV. Cuaderno de recogida de datos.

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARTICIPANTES

Página 1

Fecha:

Código de paciente:

Evaluador:

## CASO / CONTROL

1. ¿Cuál es el motivo de la consulta? \_\_\_\_\_
2. ¿Cuál es la causa de ese dolor o molestia? \_\_\_\_\_
3. Si la causa no es dentaria... ¿es compatible con un SBA? \_\_\_\_\_

• **VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS**

1. Sexo:        HOMBRE                      MUJER
2. Edad: \_\_\_\_\_
3. Fecha de nacimiento: DÍA \_\_\_\_\_ MES \_\_\_\_\_ AÑO \_\_\_\_\_
4. Domicilio: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 5. Ocupación actual

Trabajando	
En desempleo	
Jubilado o prejubilado	
Estudiando	
Incapacitado para trabajar	
Labores del hogar	
Otros	
No consta	

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARTICIPANTES

## 6. Nivel socioeconómico

I.	Directores y gerentes de establecimientos de 10 o más asalariados y profesionales tradicionalmente asociados a licenciaturas universitarias.	
II.	Directores y gerentes de establecimientos de menos de 10 asalariados, profesionales tradicionalmente asociados a diplomaturas universitarias y otros profesionales de apoyo técnico. Deportistas y artistas.	
III.	Ocupaciones intermedias y trabajadores por cuenta propia.	
IV.	Supervisores y trabajadores en ocupaciones técnicas cualificadas.	
V.	Trabajadores cualificados del sector primario y otros trabajadores semicualificados.	
VI.	Trabajadores no cualificados.	

## 7. Nivel de estudios

No sabe leer o escribir / estudios primarios incompletos	
Estudios primarios completos	
Estudios secundarios de 1ª etapa	
Estudios secundarios de 2ª etapa	
Enseñanzas profesionales de grado superior o equivalente	
Universitarios	

• **HÁBITOS PERSONALES**

## 1. Tabaco

Uso de tabaco	No fumador
	Ex fumador
	Fumador
Nº de cig/día	
Tipo de tabaco	

## 2. Alcohol

Consumo de alcohol	
Cantidad de alcohol ingerido	
Nº de Unidades de Bebida Estándar (UBE) / semana	

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARTICIPANTES

## 3. Cafeína

Bebida	Volumen de la taza	¿Cuántas al día?
Café hecho en casa	100ml.	
Café hecho en casa descafeinado	100ml.	
Café de cafetería	100ml.	
Café de cafetería descafeinado	100ml.	
Café instantáneo	125ml.	
Café instantáneo descafeinado	125ml.	
Café expresso de cápsulas	60ml.	
Infusión de té	125ml.	
Refrescos a base de té	330ml.	
Refrescos de cola	330ml.	
Bebidas energéticas	200ml.	
Refrescos de té descafeinado	330ml.	
Refrescos de cola descafeinados	330ml.	

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARTICIPANTES

*(Continúa consumo de cafeína)*

Medicamento	Tipo de medicamento	Sí / No
ACTRON COMPUESTO	Analgésico	
ANALGILASA	Analgésico	
ASPIRINA PLUS	Analgésico	
BIODRAMINA CAFEÍNA	Contra el mareo	
CAFERGOT	Antimigrañoso	
CAFIASPIRINA	Analgésico	
CALMAGRIP	Antigripal	
CALMANTE VITAMINADO	Analgésico	
CINFAMAR CAFEÍNA	Contra el mareo	
DESENFRIOL	Antigripal	
DOLVIRAN	Analgésico	
DURVITAN	Cansancio	
DYNAMIN	Cansancio	
FIORINAL CODEÍNA	Analgésico	
FRENADOL COMPLEX	Antigripal	
HEMICRANEAL	Antimigrañoso	
ILVICO COMPRIMIDOS	Antigripal	
MEJORAL CAFEÍNA	Analgésico	
NEOCIBALENA	Analgésico	
OKAL	Analgésico	
OPTALIDÓN	Analgésico	
RINOMICINE ACTIVADA	Resfriado	
SALDEVA	Analgésico	
SALVARINA	Antiinflamatorio	
SARIDÓN	Analgésico	
TONOPÁN	Antimigrañoso	

Consumo de cafeína	
Nivel de consumo de cafeína	Bajo (< 100mg cafeína/día)
	Moderado (100-300mg cafeína/día)
	Alto (300-500mg cafeína/día)
	Muy alto (>500mg cafeína/día)

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARTICIPANTES

## 4. Otros factores locales

Uso de colutorio con alcohol	
Consumo de alimentos calientes	
Consumo de alimentos muy condimentados	
Ingesta de líquidos diaria	0 - 1,5 litros/día
	1,5 - 2 litros/día
	> 2 litros/día

• **FACTORES SISTÉMICOS**

Alteraciones hormonales	Menopausia
	Perimenopausia
Déficits y carencias nutricionales	Anemia perniciosa (Déficit vitamina B12)
	Ferropenia
	Déficit vitaminas B1, B2, B6
	Déficit vitamina D
	No
Diabetes mellitus (DM)	DM I
	DM II
	No
Alteraciones tiroideas	Hipotiroidismo
	Hipotiroidismo subclínico
	Hipertiroidismo
	Hipertiroidismo subclínico
	No
Otras patologías sistémicas	

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARTICIPANTES

Nombre de TODOS los medicamentos que toma el paciente:

---



---



---



---



---



---



---



---

- **SALUD ORAL**

**1. Hábitos parafuncionales**

Mordisqueo lingual	
Mordisqueo yugal	
Mordisqueo labial	
Bruxismo	
Movimientos linguales anormales	
No	

**2. Examen periodontal básico (EPB)**

<i>Código 0</i>	PS < 4mm No cálculo ni sangrado al sondaje	
<i>Código 1</i>	PS < 4mm Sangrado al sondaje pero sin cálculo	
<i>Código 2</i>	PS < 4mm Cálculo dental u obturaciones desbordantes	
<i>Código 3</i>	PS entre 4-6mm	
<i>Código 4</i>	PS > 6mm	

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARTICIPANTES

Página 7

## 3. Posibilidad de alergia de contacto

Obturaciones de amalgama	Sí	No
Uso de prótesis de acrílico	Sí	No
	Especificar tipo de prótesis	

- **FACTORES DESCRITOS POR EL PACIENTE (SUBJETIVOS)**

## 1. Factores psicológicos

*Situaciones vitales estresantes:* cancerofobia, insomnio, hipocondría, pérdida de seres queridos, hijos con malformaciones u otras alteraciones, separación, despido del trabajo...

---



---



---



---



---

## 2. Factores neurológicos (rodear lo que corresponda)

ALTERACIÓN DEL GUSTO (DISGEUSIA, sabor amargo, metálico...)

“SENSACIÓN FANTASMA” DOLOROSA, TÁCTIL O TÉRMICA

NINGUNO DE ELLOS

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARTICIPANTES

- **DETERMINACIONES EN SALIVA**

1. **Sensación subjetiva de saliva** (rodear lo que corresponda)

XEROSTOMÍA

NORMALIDAD

PTIALISMO

2. **Medida del flujo salival**

SALIVA TOTAL EN REPOSO: \_\_\_\_\_ ml en 5 minutos.

FLUJO SALIVAL EN REPOSO (FSR): \_\_\_\_\_ ml/min.

FSR DISMINUIDO (&lt;0.1ml/min):      SÍ              NO

SALIVA TOTAL ESTIMULADA: \_\_\_\_\_ ml en 5 minutos.

FLUJO SALIVAL ESTIMULADO (FSE): \_\_\_\_\_ ml/min.

FSE DISMINUIDO (&lt;0.5ml/min):      SÍ              NO

3. **Parámetros bioquímicos en saliva**

pH	
Cortisol 9-10 a.m.	µg/dL
Cortisol 12-13 p.m.	µg/dL
Magnesio	µmol/well

## ANEXO CASOS SBA

Página 9

**1. Características del síntoma:**

ARDOR /QUEMAZÓN                      ESCOZOR                      PICOR  
 DOLOR                      ARENILLA                      OTRO \_\_\_\_\_

**2. Intensidad del síntoma (VAS):**

0      1      2      3      4      5      6      7      8      9      10  
 |\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

**3. Tiempo de evolución del síntoma (en meses):** \_\_\_\_\_**4. Localización del síntoma:**

LENGUA EN GENERAL                      LENGUA 1/3 ANTERIOR                      BORDES LENGUA  
 LABIOS                      PALADAR                      ENCÍAS                      OROFARINGE

Especificar: \_\_\_\_\_

**5. Tipo de Lamey y Lewis:**

TIPO I: Libre de síntomas al despertar, empeora a lo largo del día, más intenso tarde-noche.

TIPO II: Síntomas constantes a lo largo del día.

TIPO III: Períodos del día o días libres de síntomas.

**6. Factores desencadenantes de los síntomas:**

TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO                      PROBLEMAS PERSONALES O FAMILIARES  
 ESTADOS DE DEPRESIÓN/ANSIEDAD                      INGESTA DE MEDICAMENTOS  
 PROBLEMAS GASTROINTESTINALES                      NINGUNA CAUSA                      OTRO

Especificar: \_\_\_\_\_

**7. Factores modificantes de los síntomas:**

Empeora con \_\_\_\_\_


Mejora con \_\_\_\_\_

## Anexo V. Cuestionario SCL-90-R.

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

Nº \_\_\_\_\_ Sexo:  Varón  Mujer Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de hoy:  /  /

Procedencia: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_



# SCL-90-R

## Symptom Checklist-90-R

---

### Cuestionario de 90 síntomas


INSTRUCCIONES

Lea atentamente la lista que presentamos en las páginas siguientes. Son problemas y molestias que casi todo el mundo sufre alguna vez. Piense si a usted le ha pasado en las últimas semanas, incluyendo el día de hoy.


Rodee con un círculo el **cero 0** si no ha tenido esa molestia en absoluto; el **uno 1** si la ha tenido un poco presente; el **dos 2** si la ha tenido moderadamente; el **tres 3** si la ha tenido bastante y el **cuatro 4** si la ha tenido mucho o extremadamente.


El presente cuestionario forma parte de su historia clínica y está sujeto a estricto secreto profesional

Copyright © 1977, 1983, 1994 Leonard R. Derogatis Ph.D. - Todos los derechos reservados. Publicado y distribuido por NCS Pearson, Inc. Copyright de la edición española © 2000, 2002, reimpresso 2012, Leonard R. Derogatis Ph.D. - Todos los derechos reservados. Publicado por Pearson Educación S.A., Ribera del Loira 28 1º, 28042 Madrid.  
Depósito Legal: M-9436-2012. SCL-90-R by Leonard R. Derogatis Ph.D. - Adaptación española de J. L. González de Rivera y cols. 1988. Prohibida la reproducción total o parcial. Este ejemplar está impreso en DOS TINTAS. Si le presentan un ejemplar en negro es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión y en el suyo propio, NO LA UTILICE.  
Printed in Spain. Impreso en España.



Pearson Clinical & Talent Assessment  
[www.pearsonpsychcorp.es](http://www.pearsonpsychcorp.es)





8 435085 113338

ANEXOS

HASTA QUÉ PUNTO SE HA SENTIDO MOLESTO POR EL SÍNTOMA

0	1	2	3	4
Nada en absoluto	Un poco	Moderadamente	Bastante	Mucho o extremadamente

RODEE CON UN CÍRCULO LA ALTERNATIVA ELEGIDA

1	Dolores de cabeza .....	0	1	2	3	4
2	Nerviosismo o agitación interior .....	0	1	2	3	4
3	Pensamientos, palabras o ideas no deseadas que no se van de su mente .....	0	1	2	3	4
4	Sensaciones de desmayo o mareo .....	0	1	2	3	4
5	Pérdida de deseo o de placer sexual .....	0	1	2	3	4
6	Ver a la gente de manera negativa, encontrar siempre faltas .....	0	1	2	3	4
7	La idea de que otra persona pueda controlar sus pensamientos .....	0	1	2	3	4
8	La impresión de que la mayoría de sus problemas son culpa de los demás .....	0	1	2	3	4
9	La dificultad para recordar las cosas .....	0	1	2	3	4
10	Preocupación acerca del desaseo, el descuido o la desorganización .....	0	1	2	3	4
11	Sentirse fácilmente molesto, irritado o enfadado .....	0	1	2	3	4
12	Dolores en el corazón o en el pecho .....	0	1	2	3	4
13	Sentir miedo de los espacios abiertos o en la calle .....	0	1	2	3	4
14	Sentirse bajo de energías o decaído .....	0	1	2	3	4
15	Pensamientos suicidas, o ideas de acabar con su vida .....	0	1	2	3	4
16	Oír voces que otras personas no oyen .....	0	1	2	3	4
17	Temblores .....	0	1	2	3	4
18	La idea de que uno no se puede fiar de la gente .....	0	1	2	3	4
19	Falta de apetito .....	0	1	2	3	4
20	Llorar fácilmente .....	0	1	2	3	4
21	Timidez o incomodidad ante el sexo opuesto .....	0	1	2	3	4
22	La sensación de estar atrapado o como encerrado .....	0	1	2	3	4
23	Tener miedo de repente y sin razón .....	0	1	2	3	4
24	Arrebatos de cólera o ataques de furia que no logra controlar .....	0	1	2	3	4
25	Miedo a salir de casa solo .....	0	1	2	3	4
26	Culparse a sí mismo de todo lo que pasa .....	0	1	2	3	4
27	Dolores en la parte baja de la espalda .....	0	1	2	3	4
28	Sentirse incapaz de hacer las cosas o terminar las tareas. ....	0	1	2	3	4
29	Sentirse solo .....	0	1	2	3	4
30	Sentirse triste .....	0	1	2	3	4
31	Preocuparse demasiado por todo .....	0	1	2	3	4
32	No sentir interés por nada .....	0	1	2	3	4
33	Sentirse temeroso .....	0	1	2	3	4
34	Ser demasiado sensible o sentirse herido con facilidad .....	0	1	2	3	4
35	La impresión de que los demás se dan cuenta de lo que está pensando .....	0	1	2	3	4
36	La sensación de que los demás no le comprenden o no le hacen caso .....	0	1	2	3	4
37	La impresión de que otras personas son poco amistosas o que usted no les gusta	0	1	2	3	4
38	Tener que hacer las cosas muy despacio para estar seguro de que las hace bien .	0	1	2	3	4
39	Que su corazón palpite o vaya muy deprisa. ....	0	1	2	3	4
40	Náuseas o malestar en el estómago .....	0	1	2	3	4
41	Sentirse inferior a los demás .....	0	1	2	3	4
42	Dolores musculares .....	0	1	2	3	4
43	Sensación de que las otras personas le miran o hablan de usted .....	0	1	2	3	4
44	Dificultad para conciliar el sueño .....	0	1	2	3	4
45	Tener que comprobar una y otra vez todo lo que hace .....	0	1	2	3	4

NO SE DETENGA, CONTINÚE EN LA PÁGINA SIGUIENTE

## ANEXOS

### RODEE CON UN CÍRCULO LA ALTERNATIVA ELEGIDA

46	Dificultad en tomar decisiones.....	0	1	2	3	4
47	Sentir temor de viajar en coche, autobuses, metros o trenes.....	0	1	2	3	4
48	Ahogos o dificultad para respirar.....	0	1	2	3	4
49	Escalofríos, sentir calor o frío de repente.....	0	1	2	3	4
50	Tener que evitar ciertas cosas, lugares o actividades porque le dan miedo.....	0	1	2	3	4
51	Que se le quede la mente en blanco.....	0	1	2	3	4
52	Entumecimiento u hormigueo en alguna parte del cuerpo.....	0	1	2	3	4
53	Sentir un nudo en la garganta.....	0	1	2	3	4
54	Sentirse desesperanzado con respecto al futuro.....	0	1	2	3	4
55	Tener dificultades para concentrarse.....	0	1	2	3	4
56	Sentirse débil en alguna parte del cuerpo.....	0	1	2	3	4
57	Sentirse tenso o con los nervios de punta.....	0	1	2	3	4
58	Pesadez en los brazos o en las piernas.....	0	1	2	3	4
59	Ideas sobre la muerte o el hecho de morir.....	0	1	2	3	4
60	El comer demasiado.....	0	1	2	3	4
61	Sentirse incómodo cuando la gente le mira o habla acerca de usted.....	0	1	2	3	4
62	Tener pensamientos que no son suyos.....	0	1	2	3	4
63	Sentir el impulso de pegar, golpear o hacer daño a alguien.....	0	1	2	3	4
64	Despertarse de madrugada.....	0	1	2	3	4
65	Impulsos a tener que hacer las cosas de manera repetida (tocar algo, lavarse...)	0	1	2	3	4
66	Sueño inquieto o perturbado.....	0	1	2	3	4
67	Tener ganas de romper o estrellar algo.....	0	1	2	3	4
68	Tener ideas o creencias que los demás no comparten.....	0	1	2	3	4
69	Sentirse muy cohibido o vergonzoso entre otras personas.....	0	1	2	3	4
70	Sentirse incómodo entre mucha gente, por ejemplo en el cine, tiendas, etc.....	0	1	2	3	4
71	Sentir que todo requiere un gran esfuerzo.....	0	1	2	3	4
72	Ataques de terror o pánico.....	0	1	2	3	4
73	Sentirse incómodo comiendo o bebiendo en público.....	0	1	2	3	4
74	Tener discusiones frecuentes.....	0	1	2	3	4
75	Sentirse nervioso cuando se queda solo.....	0	1	2	3	4
76	El que otros no le reconozcan adecuadamente sus méritos.....	0	1	2	3	4
77	Sentirse solo aunque esté con más gente.....	0	1	2	3	4
78	Sentirse tan inquieto que no puede ni estar sentado tranquilo.....	0	1	2	3	4
79	La sensación de ser inútil o no valer nada.....	0	1	2	3	4
80	Presentimientos de que va a pasar algo malo.....	0	1	2	3	4
81	Gritar o tirar cosas.....	0	1	2	3	4
82	Tener miedo de desmayarse en público.....	0	1	2	3	4
83	La impresión de que la gente intentaría aprovecharse de ud. si se lo permitiera.	0	1	2	3	4
84	Tener pensamientos sobre el sexo que le inquietan bastante.....	0	1	2	3	4
85	La idea de que debería ser castigado por sus pecados o sus errores.....	0	1	2	3	4
86	Pensamientos o imágenes estremecedoras o que le dan miedo.....	0	1	2	3	4
87	La idea de que algo serio anda mal en su cuerpo.....	0	1	2	3	4
88	Sentirse siempre distante, sin sensación de intimidad con nadie.....	0	1	2	3	4
89	Sentimientos de culpabilidad.....	0	1	2	3	4
90	La idea de que algo anda mal en su mente.....	0	1	2	3	4

**FIN DE LA PRUEBA. COMPRUEBE QUE HA VALORADO TODAS LAS FRASES.**

**MUY IMPORTANTE**

**NO ESCRIBA NADA EN ESTE RECUADRO O PODRÍA INVALIDAR SU EJERCICIO.**

PERFIL

- Traslade las puntuaciones directas (PD) de la fila que se encuentra en la base al dorso de esta página a la fila PD de ésta.
- Consulte el baremo que haya decidido empezar y trace las líneas del perfil.

Baremo utilizado:

PD														PD
PC	SOM	OBS	INT	DEP	ANS	HOS	FOB	PAR	PSI	GSI	PST	PSDI	T	
99													75	
97													70	
95													67	
90													63	
85													60	
80													58	
75													57	
70													55	
65													54	
60													53	
55													51	
50													50	
45													49	
40													47	
35													46	
30													45	
25													43	
20													42	
15													40	
10													37	
5													34	
PC	SOM	OBS	INT	DEP	ANS	HOS	FOB	PAR	PSI	GSI	PST	PSDI	T	

# ANEXOS

- ◆ TRASLADAR LAS PUNTUACIONES DE CADA FILA A SU RECUADRO CORRESPONDIENTE.
- ◆ LUEGO SUMAR LAS PUNTUACIONES DE CADA COLUMNA PARA OBTENER LA PUNTUACIÓN DE CADA ESCALA.
- ◆ SUMAR TAMBIÉN LAS PUNTUACIONES DE LOS ÍTEMES ADICIONALES Y TRASLADAR LA SUMA AL CUADRO CORRESPONDIENTE.
- ◆ FINALMENTE REALIZAR LAS OPERACIONES INDICADAS PARA OBTENER EL TOTAL Y LOS ÍNDICES GENERALES.

	SOM	OBS	INT	DEP	ANS	HOS	FOB	PAR	PSI					
1	<input type="text"/>									0	1	2	3	4
2					<input type="text"/>					0	1	2	3	4
3		<input type="text"/>								0	1	2	3	4
4	<input type="text"/>									0	1	2	3	4
5				<input type="text"/>						0	1	2	3	4
6			<input type="text"/>							0	1	2	3	4
7				<input type="text"/>					<input type="text"/>	0	1	2	3	4
8								<input type="text"/>		0	1	2	3	4
9		<input type="text"/>								0	1	2	3	4
10		<input type="text"/>								0	1	2	3	4
11						<input type="text"/>				0	1	2	3	4
12	<input type="text"/>									0	1	2	3	4
13								<input type="text"/>		0	1	2	3	4
14				<input type="text"/>						0	1	2	3	4
15				<input type="text"/>						0	1	2	3	4
16									<input type="text"/>	0	1	2	3	4
17					<input type="text"/>					0	1	2	3	4
18								<input type="text"/>		0	1	2	3	4
19	ÍTEM ADICIONAL									0	1	2	3	4
20				<input type="text"/>						0	1	2	3	4
21			<input type="text"/>							0	1	2	3	4
22				<input type="text"/>						0	1	2	3	4
23					<input type="text"/>					0	1	2	3	4
24						<input type="text"/>				0	1	2	3	4
25							<input type="text"/>			0	1	2	3	4
26				<input type="text"/>						0	1	2	3	4
27	<input type="text"/>									0	1	2	3	4
28		<input type="text"/>								0	1	2	3	4
29										0	1	2	3	4
30				<input type="text"/>						0	1	2	3	4
31				<input type="text"/>						0	1	2	3	4
32				<input type="text"/>						0	1	2	3	4
33					<input type="text"/>					0	1	2	3	4
34			<input type="text"/>							0	1	2	3	4
35								<input type="text"/>		0	1	2	3	4
36			<input type="text"/>							0	1	2	3	4
37			<input type="text"/>							0	1	2	3	4
38		<input type="text"/>								0	1	2	3	4
39					<input type="text"/>					0	1	2	3	4
40	<input type="text"/>									0	1	2	3	4
41			<input type="text"/>							0	1	2	3	4
42	<input type="text"/>									0	1	2	3	4
43								<input type="text"/>		0	1	2	3	4
44	ÍTEM ADICIONAL									0	1	2	3	4
45		<input type="text"/>								0	1	2	3	4

CONTINÚE LAS SUMAS CON LAS COLUMNAS DE LA PÁGINA SIGUIENTE

ANEXOS

	SOM	OBS	INT	DEP	ANS	HOS	FOB	PAR	PSI									
46		<input type="checkbox"/>								0	1	2	3	4				
47		<input type="checkbox"/>						<input type="checkbox"/>		0	1	2	3	4				
48		<input type="checkbox"/>						<input type="checkbox"/>		0	1	2	3	4				
49	<input type="checkbox"/>							<input type="checkbox"/>		0	1	2	3	4				
50	<input type="checkbox"/>							<input type="checkbox"/>		0	1	2	3	4				
51		<input type="checkbox"/>								0	1	2	3	4				
52	<input type="checkbox"/>									0	1	2	3	4				
53	<input type="checkbox"/>									0	1	2	3	4				
54				<input type="checkbox"/>						0	1	2	3	4				
55		<input type="checkbox"/>								0	1	2	3	4				
56	<input type="checkbox"/>									0	1	2	3	4				
57					<input type="checkbox"/>					0	1	2	3	4				
58	<input type="checkbox"/>									0	1	2	3	4				
59	ÍTEM ADICIONAL									0	1	2	3	4				
60	ÍTEM ADICIONAL									0	1	2	3	4				
61			<input type="checkbox"/>							0	1	2	3	4				
62									<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4				
63							<input type="checkbox"/>			0	1	2	3	4				
64	ÍTEM ADICIONAL									0	1	2	3	4				
65		<input type="checkbox"/>								0	1	2	3	4				
66	ÍTEM ADICIONAL									0	1	2	3	4				
67							<input type="checkbox"/>			0	1	2	3	4				
68								<input type="checkbox"/>		0	1	2	3	4				
69			<input type="checkbox"/>							0	1	2	3	4				
70							<input type="checkbox"/>			0	1	2	3	4				
71				<input type="checkbox"/>						0	1	2	3	4				
72					<input type="checkbox"/>					0	1	2	3	4				
73			<input type="checkbox"/>							0	1	2	3	4				
74							<input type="checkbox"/>			0	1	2	3	4				
75								<input type="checkbox"/>		0	1	2	3	4				
76							<input type="checkbox"/>			0	1	2	3	4				
77								<input type="checkbox"/>		0	1	2	3	4				
78					<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4				
79				<input type="checkbox"/>						0	1	2	3	4				
80					<input type="checkbox"/>					0	1	2	3	4				
81						<input type="checkbox"/>				0	1	2	3	4				
82							<input type="checkbox"/>			0	1	2	3	4				
83								<input type="checkbox"/>		0	1	2	3	4				
84									<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4				
85									<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4				
86					<input type="checkbox"/>					0	1	2	3	4				
87									<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4				
88									<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4				
89	ÍTEM ADICIONAL									0	1	2	3	4				
90										0	1	2	3	4				
TOTAL	<input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	= <input type="checkbox"/>	/ Nº ítems = <input type="checkbox"/>	GSI				
PD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
PST	<input type="checkbox"/> (TOTAL RESPUESTAS POSITIVAS)										GSI	<input type="checkbox"/>	x 90 / PST	<input type="checkbox"/>	= PSDI	<input type="checkbox"/>	→ CONVERTIR A PUNTUACIONES T	<input type="checkbox"/>

## Anexo VI. Cuestionario CRI-A.

# CRI·A

Nombre y apellidos	<input type="text"/>		
Edad	<input type="text"/>	Sexo <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> M	Fecha de evaluación <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Años de escolaridad	<input type="text"/>		
Trabajo actual	<input type="text"/>		

## INSTRUCCIONES

Este ejemplar contiene preguntas sobre cómo se enfrenta a los problemas importantes que surgen en su vida. Consta de dos partes. En la **PARTE 1** deberá describir el problema más importante o la situación más difícil que haya vivido en los **últimos 12 meses**. Ejemplos de estas situaciones pueden ser problemas con familiares o amigos, la enfermedad o muerte de un ser querido, un accidente o problemas de salud, dificultades financieras o de trabajo... Si no ha vivido ningún problema importante, piense en un problema de menor importancia que haya tenido que resolver.

Seguidamente tendrá que indicar su grado de acuerdo en **10 preguntas** que se le formulan acerca de **cómo valora** este problema, siguiendo este criterio:

- SN:** Si su respuesta es **SEGURO QUE NO.**
- GN:** Si su respuesta es **GENERALMENTE NO.**
- GS:** Si su respuesta es **GENERALMENTE SÍ.**
- SS:** Si su respuesta es **SEGURO QUE SÍ.**

En la **PARTE 2** deberá responder a **48 preguntas** expresando en cada una la frecuencia con la que actúa de la manera que se indica. Deberá marcar:

- N:** Si su respuesta es **NO, NUNCA.**
- U:** Si su respuesta es **UNA O DOS VECES.**
- B:** Si su respuesta es **BASTANTES VECES.**
- S:** Si su respuesta es **SÍ, CASI SIEMPRE.**

Trate de responder a todas las preguntas de la forma más precisa que pueda. Recuerde que sus respuestas son confidenciales y que no hay contestaciones buenas ni malas, sencillamente siga su criterio personal.

Si quiere corregir alguna respuesta, tache bien la primera y redondee la nueva respuesta.

Antes de empezar, no olvide anotar sus datos de identificación en la parte superior de esta página.



Autor: R. H. Moos. Copyright original © 1993 by PAR, Psychological Assessment Resources, Inc, USA.  
 Copyright de la adaptación española © 2010 by TEA Ediciones, S.A.U., Madrid, España.  
 Edita: TEA Ediciones, S.A.U.; Fray Bernardino Sahagún, 24 - 28036 Madrid, España - *Este ejemplar está impreso en DOS TINTAS.*  
*Si le presentan otro en tinta negra, es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión y en el suyo propio, NO LA UTILICE.*  
 Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial. Impreso en España. Printed in Spain.

## Parte 1

Por favor, piense en el problema más importante o la situación más difícil que haya vivido en los últimos **12 meses**. Brevemente, describa este problema en el siguiente espacio:

- Puntúe del 1 al 10 (1 = casi nada, 10 = muchísimo) la intensidad de estrés que le ha generado
- Puntúe del 1 al 10 (1 = casi nada, 10 = muchísimo) el grado en que creía controlar este problema

A continuación responda a las siguientes 10 preguntas y rodee su contestación en el espacio indicado.

	SN	GN	GS	SS
	SEGURO QUE NO	GENERALMENTE NO	GENERALMENTE SÍ	SEGURO QUE SÍ
1 ¿Había tenido que resolver antes un problema como éste?	SN	GN	GS	SS
2 ¿Sabía que este problema le iba a ocurrir a usted?	SN	GN	GS	SS
3 ¿Tuvo suficiente tiempo de preparación para afrontar este problema?	SN	GN	GS	SS
4 Cuando ocurrió este problema, ¿pensó en él como una amenaza?	SN	GN	GS	SS
5 Cuando ocurrió este problema, ¿pensó en él como un reto?	SN	GN	GS	SS
6 Este problema, ¿fue causado por algo que hizo usted?	SN	GN	GS	SS
7 Este problema, ¿fue causado por algo que hizo otra persona?	SN	GN	GS	SS
8 ¿Sacó algo bueno de enfrentarse a este problema?	SN	GN	GS	SS
9 ¿Se ha resuelto ya este problema o situación?	SN	GN	GS	SS
10 Si el problema ya se ha solucionado, ¿le va ya todo bien?	SN	GN	GS	SS

## Parte 2

Lea atentamente cada una de las **48 preguntas** que aparecen a continuación y señale con qué frecuencia actúa de la manera que la pregunta indica para afrontar el problema que ha descrito en la PARTE 1. Anote sus contestaciones en el espacio reservado para ello en la página siguiente.

Observe que las respuestas están ordenadas en filas. Si **no desea contestar** una pregunta, redondee el número de dicha pregunta para indicar que ha decidido omitirla. Si alguna pregunta no se aplica a su caso **escriba NA (No aplicable)** a la derecha del número de la pregunta. Si quiere corregir alguna de sus respuestas, tache bien la primera y redondee la nueva respuesta.

1. ¿Pensó en diferentes maneras de resolver el problema?
2. ¿Se decía a sí mismo algo para sentirse mejor?
3. ¿Habló con su cónyuge u otro familiar acerca del problema?
4. ¿Decidió una forma de resolver el problema y la aplicó?
5. ¿Intentó olvidarlo todo?
6. ¿Pensó que el tiempo lo resolvería y que la única cosa que tenía que hacer era esperar?
7. ¿Intentó ayudar a otros a resolver un problema similar?
8. ¿Descargó su enfado sobre otras personas cuando se sentía triste o enfadado?

9. ¿Intentó distanciarse del problema y ser más objetivo?
10. ¿Se recordó a sí mismo que las cosas podían ser mucho peores?
11. ¿Habló con algún amigo sobre el problema?
12. ¿Sabía lo que tenía que hacer y se esforzó para que las cosas funcionaran?
13. ¿Intentó no pensar en el problema?
14. ¿Se dio cuenta de que no controlaba el problema?
15. ¿Empezó a hacer nuevas actividades?
16. ¿Se aventuró e hizo algo arriesgado?

- 17. ¿Le dio vueltas en su cabeza sobre lo que tenía que hacer o decir?
- 18. ¿Intentó ver el lado positivo de la situación?
- 19. ¿Habló con algún profesional (por ejemplo, doctor, abogado, sacerdote...)?
- 20. ¿Decidió lo que quería y se esforzó en conseguirlo?
- 21. ¿Fantaseó o imaginó mejores tiempos y situaciones que los que estaba viviendo?
- 22. ¿Creyó que el resultado sería decidido por el destino?
- 23. ¿Intentó hacer nuevos amigos?
- 24. En general, ¿se mantuvo apartado de la gente?
  
- 25. ¿Intentó prever cómo podrían cambiar las cosas?
- 26. ¿Pensó que estaba mejor que otras personas con el mismo problema que el suyo?
- 27. ¿Buscó la ayuda de otras personas o grupos con el mismo tipo de problema?
- 28. ¿Intentó resolver el problema al menos de dos formas diferentes?
- 29. ¿Intentó no pensar en su situación, aún sabiendo que tendría que hacerlo en otro momento?
- 30. ¿Aceptó el problema porque no se podía hacer nada para cambiarlo?
- 31. ¿Leyó con más frecuencia como forma de distracción?
- 32. ¿Gritó o chilló para desahogarse?

- 33. ¿Trató de dar algún sentido personal a la situación?
- 34. ¿Intentó decirse a sí mismo que las cosas mejorarían?
- 35. ¿Procuró informarse más sobre la situación?
- 36. ¿Intentó aprender a hacer más cosas por su cuenta?
- 37. ¿Deseó que el problema desapareciera o deseó acabar con él de algún modo?
- 38. ¿Esperó que se resolviera de la peor manera posible?
- 39. ¿Empleó mucho tiempo en actividades de recreo?
- 40. ¿Lloró para manifestar sus sentimientos?
  
- 41. ¿Intentó anticipar las nuevas demandas que le podían pedir?
- 42. ¿Pensó en cómo esta situación podía cambiar su vida a mejor?
- 43. ¿Rezó para guiarse o fortalecerse?
- 44. ¿Se tomó las cosas día a día, paso a paso?
- 45. ¿Intentó negar que el problema era realmente muy serio?
- 46. ¿Perdió la esperanza de que las cosas volvieran a ser como antes?
- 47. ¿Volvió al trabajo, o a otras actividades, para enfrentarse al problema?
- 48. ¿Alguna vez hizo algo que pensó que no funcionaría, pero al menos usted estaba haciendo algo?

N		U		B		S	
NO, NUNCA		UNA O DOS VECES		BASTANTES VECES		SÍ, CASI SIEMPRE	

1	2	3	4	5	6	7	8
N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S
9	10	11	12	13	14	15	16
N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S
17	18	19	20	21	22	23	24
N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S
25	26	27	28	29	30	31	32
N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S
33	34	35	36	37	38	39	40
N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S
41	42	43	44	45	46	47	48
N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S	N U B S



Autor: R. H. Moos. Copyright original © 1993 by PAR, Psychological Assessment Resources, Inc, USA.  
 Copyright de la adaptación española © 2010 by TEA Ediciones, S.A.U., Madrid, España.  
 Edita: TEA Ediciones, S.A.U.; Fray Bernardino Sahagún, 24 - 28036 Madrid, España - Este ejemplar está impreso en DOS TINTAS.  
 Si le presentan otro en tinta negra, es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión y en el suyo propio, NO LA UTILICE.  
 Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial. Impreso en España. Printed in Spain.

## ANEXOS

PERFIL VARONES									
Percentil	Puntuaciones directas								T
	AL	RP	BG	SP	EC	AR	BR	DE	
>99								18	>80
>99			18		18	18	18		80
>99			17		17	17	17		79
>99						16	16		78
>99			16		16		16		77
>99							15		76
>99							15	14	75
99	18	18	15	18	15	15	14	13	73
98	17	17	14		14	14	13	11-12	70
95	16	16	13		13	13	12	10	66
90	15	15	12	17	12	12	11	9	63
85				16	11	11			61
84	14	14					10	8	60
80			11	15		10			58
75	13	13	10	14	10		9	7	57
70		12				9	8		55
65	12		9	13	9			6	54
60		11				8	7		53
55	11			12	8			5	51
50	10	10	8		7	7	6		50
45				11				4	49
40		9	7			6	5		47
35				10	6				46
30	9	8	6		5	5	4	3	45
25		7		9		4			43
20	8		5	8	4		3	2	42
16	7	6							40
15		5	4	7	3	3	2	1	39
10	6	4	3	6	2	2	1	0	37
7	5								35
5	4	3	2	5	1	1			34
3	3	2		4					31
2	2	1	1	3					29
1	0-1	0	0	0-2	0	0	0		27

PERFIL MUJERES									
Percentil	Puntuaciones directas								T
	AL	RP	BG	SP	EC	AR	BR	DE	
>99					18		18	18	>80
>99						18		17	80
>99					17	17		16	79
>99			18			16	16-17		78
>99									77
>99									76
>99									75
99	18	18	17	18	16	15	15	15	73
98	17	17	16		15	14	14	14	70
95	16	16	15	17	14	13	13	13	66
90	15	15	14	16	13	12	12	12	63
85				13		12	11	11	61
84	14	14							60
80			12	15			10	10	58
75		13			11	10			57
70	13	12	11	14	10		9	9	55
65						9		8	54
60	12	11	10	13			8		53
55					9	8			51
50	11	10	9	12	8	7	7	7	50
45									49
40			8	11	7		6	6	47
35	10	9				6			46
30	9		7	10	6	5	5	5	45
25		8		9					43
20	8	7	6		5	4	4	4	42
16	7			8					40
15		6	5	7	4				39
10	6	5	4	6		3	3	3	37
7	5			5				2	35
5	4	4	3	4	3	2	2		34
3	3	3		3		1	1	1	31
2	2	2	2		2				29
1	0-1	0-1	0-1	0-2	0-1	0	0	0	27

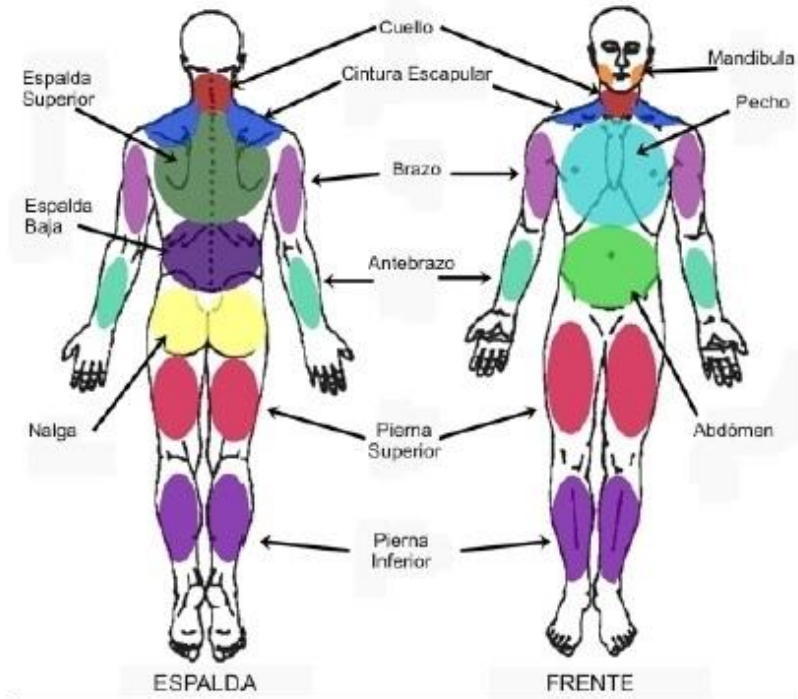
- **SUME** en cada columna los números rodeados por un círculo y anote el total en la casilla PD que está debajo de cada columna. Si el sujeto ha respondido a menos de 6 preguntas debe hacerse un prorrateo, siguiendo las instrucciones que aparecen en el manual.
- **SELECCIONE** el baremo a emplear (varones o mujeres) y marque en el perfil con un redondeo las puntuaciones obtenidas en cada escala. En los extremos de la fila donde haya marcado la puntuación directa encontrará el percentil y la puntuación T correspondiente.
- **DIBUJE** el perfil de las escalas del CRI-A.

	AL	RP	BG	SP	EC	AR	BR	DE
	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
PD	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
Percentil	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
T	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>

AL: Análisis lógico; RP: Reevaluación positiva; BG: Búsqueda de guía y soporte; SP: Solución de problemas; EC: Evitación cognitiva; AR: Aceptación o resignación; BR: Búsqueda de recompensas alternativas; DE: Descarga emocional.

Anexo VII. Índice de dolor generalizado (WPI).

**Índice de Dolor Generalizado – Widespread Pain Index (WPI)**



Ponga una cruz sobre cada área en la que ha sentido dolor durante la semana pasada, teniendo en cuenta que no debe incluir dolores producidos por otras enfermedades que sepa que sufre (artritis, lupus, artrosis, tendinitis, etc.):

<input type="checkbox"/>	Cintura Escapular Izquierda	<input type="checkbox"/>	Pierna Inferior Izquierda
<input type="checkbox"/>	Cintura Escapular Derecha	<input type="checkbox"/>	Pierna Inferior Derecha
<input type="checkbox"/>	Brazo Superior Izquierdo	<input type="checkbox"/>	Mandíbula Izquierda
<input type="checkbox"/>	Brazo Superior Derecho	<input type="checkbox"/>	Mandíbula Derecha
<input type="checkbox"/>	Brazo Inferior Izquierdo	<input type="checkbox"/>	Pecho (Tórax)
<input type="checkbox"/>	Brazo Inferior Derecho	<input type="checkbox"/>	Abdomen
<input type="checkbox"/>	Nalga Izquierda	<input type="checkbox"/>	Cuello
<input type="checkbox"/>	Nalga Derecha	<input type="checkbox"/>	Espalda Superior
<input type="checkbox"/>	Pierna Superior Izquierda	<input type="checkbox"/>	Espalda Inferior
<input type="checkbox"/>	Pierna Superior Derecha		

Cuente el número de áreas que ha marcado y anótelo aquí: \_\_\_\_\_

Observará que el valor WPI oscila entre 0 y 19.

## Anexo VIII. Índice de gravedad de síntomas (SS-Score).

**Índice de Gravedad de Síntomas (Symptom Severity Score – SS Score)****SS-Parte 1**

Indique la gravedad de sus síntomas durante la semana pasada, utilizando las siguientes escalas, que se puntúan del 0 (leve) al 3 (grave):

<b>1. Fatiga</b>	
	0 = No ha sido un problema
	1 = Leve , ocasional
	2 = Moderada , presente casi siempre
	3 = Grave, persistente, he tenido grandes problemas

<b>2. Sueño no reparador</b>	
	0 = No ha sido un problema
	1 = Leve , intermitente
	2 = Moderada , presente casi siempre
	3 = Grave, persistente, grandes problemas

<b>2. Trastornos Cognitivos</b>	
	0 = No ha sido un problema
	1 = Leve , intermitente
	2 = Moderada , presente casi siempre
	3 = Grave, persistente, grandes problemas

Sume el valor de todas las casillas marcadas y anótelos aquí: \_\_\_\_\_

Observará que el valor SS-Parte 1 oscila entre 0 y 9.

**Índice de Gravedad de Síntomas (Symptom Severity Score – SS Score)****SS-Parte 2**

Marque cada casilla que corresponda a un síntoma que ha sufrido durante la semana pasada.

Dolor muscular	Pitidos al respirar (sibilancias)
Síndrome de Colon Irritable	Fenómeno de Raynaud
Fatiga / agotamiento	Urticaria
Problemas de comprensión o memoria	Zumbidos en los oídos
Debilidad muscular	Vómitos
Dolor de cabeza	Acidez de estómago
Calambres en el abdomen	Aftas orales (úlceras)
Entumecimiento / hormigueos	Pérdida o cambios en el gusto
Mareo	Convulsiones
Insomnio	Ojo seco
Depresión	Respiración entrecortada
Estreñimiento	Pérdida de apetito
Dolor en la parte alta del abdomen	Erupciones / Rash
Nauseas	Intolerancia al sol
Ansiedad	Trastornos auditivos
Dolor torácico	Moretones frecuentes (hematomas)
Visión borrosa	Caída del cabello
Diarrea	Micción frecuente
Boca seca	Micción dolorosa
Picores	Espasmos vesicales

Cuente el número de síntomas marcados, y anótelos aquí: \_\_\_\_\_

Si tiene 0 síntomas, su puntuación es 0  
 Entre 1 y 10, su puntuación es 1  
 Entre 11 y 24, su puntuación es 2  
 25 o más, su puntuación es 3

Anote aquí su puntuación de la SS-Parte 2 (entre 0 y 3): \_\_\_\_\_

Suma de su puntuación SS-Parte 1+ SS-Parte 2 = \_\_\_\_\_

Compruebe que la puntuación se encuentre entre 0 y 12 puntos.

## Anexo IX. Cuestionario de síndromes de sensibilidad central.

<b>Síndromes de sensibilidad central</b>		
	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Migraña/dolor de cabeza tensional		
Síndrome de dolor miofascial		
Fibromialgia		
Síndrome de color irritable		
Trastornos temporomandibulares		
Síndrome de estrés post traumático		
Síndrome de piernas inquietas		
Síndrome de fatiga crónica		
Cistitis intersticial		
Síndrome de dolor regional complejo		
Sensibilidad química múltiple		

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la ICHD-III para el SBA. ....	38
Tabla 2. Variables demográficas. ....	62
Tabla 3. Variables relacionadas con los hábitos personales. ....	64
Tabla 4. Variables relacionadas con la salud general. ....	65
Tabla 5. Variables relacionadas con la salud oral. ....	67
Tabla 6. Variables relacionadas con las características clínicas del SBA. ....	68
Tabla 7. Variables relacionadas con la saliva y sus parámetros biosquímicos. ....	69
Tabla 8. Cuestionario CRI-A: Tipos de escalas. ....	72
Tabla 9. Variables relacionadas con la evaluación de la sensibilización central. ....	73
Tabla 10. Distribución de los sujetos según el sexo y la edad. ....	78
Tabla 11. Nivel socioeconómico. ....	78
Tabla 12. Ocupación actual. ....	79
Tabla 13. Nivel de estudios. ....	79
Tabla 14. Hábitos personales. ....	82
Tabla 15. Déficits y carencias nutricionales ....	84
Tabla 16. Enfermedades sistémicas ....	85
Tabla 17. Tratamiento farmacológico habitual. ....	86
Tabla 18. Características clínicas del SBA. ....	92
Tabla 19. Factores modificantes de la sintomatología. ....	94
Tabla 20. Variables relacionadas con la saliva. ....	97
Tabla 21. Parámetros salivales bioquímicos. ....	97
Tabla 22. ANOVA Mixto. ....	98
Tabla 23. ANOVA Mixto (Covariable Ansiolíticos. ....	99
Tabla 24. Post-Hoc del ANOVA Mixto ....	99
Tabla 25. Síntomas psicopatológicos SCL-90-R. ....	101
Tabla 26. Índices globales SCL-90-R ....	102
Tabla 27. Escalas de afrontamiento de estrés CRI-A. ....	103
Tabla 28. Tipos de estrategias CRI-A ....	104
Tabla 29. ANOVA de los resultados de los cuestionarios WPI y SS-Score (1ª parte, 2ª parte y total) ....	105
Tabla 30. Resultados del MANOVA de los cuestionarios WPI y SS-Score (1ª parte y 2ª parte puntuación directa) ....	106
Tabla 31. Cuestionario WPI ....	107
Tabla 32. Cuestionario SS-Score 1ª parte. ....	108
Tabla 33. MANOVA para el tamaño del efecto del SS-Score 1ª parte ....	109
Tabla 34. SS-Score 2ª parte directo. ....	111
Tabla 35. Nº de SSC presentados por el grupo SBA y el grupo control. ....	114
Tabla 36. Asociación entre el grupo SBA y el grupo control con otros SSC ....	115

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Ritmo circadiano del cortisol.....	48
Figura 2. Participantes en el estudio. ....	77
Figura 3. Hábito tabáquico. ....	80
Figura 4. Tipo de tabaco consumido. ....	81
Figura 5. Ingesta de líquidos diaria. ....	83
Figura 6. Alteraciones hormonales. ....	84
Figura 7. Hábitos parafuncionales.....	87
Figura 8. Examen periodontal básico.....	88
Figura 9. Posibilidad de alergia de contacto. ....	89
Figura 10. Uso de prótesis.....	89
Figura 11. Tipo de prótesis.....	90
Figura 12. Tipo de síntoma.....	91
Figura 13. Nº de síntomas referidos por los pacientes.....	91
Figura 14. Número de localizaciones afectadas.....	92
Figura 15. Localización de la sintomatología.....	93
Figura 16. Tipo de Lamey y Lewis.....	93
Figura 17. Factores desencadenantes.....	94
Figura 18. Alteración del gusto y sensación fantasma.....	95
Figura 19. Sensación subjetiva de saliva en los sujetos del grupo SBA y del grupo control.....	96
Figura 20. Medidas de cortisol intrasujeto.....	98
Figura 21. Factores psicológicos auto-referidos.....	100
Figura 22. Síntomas psicopatológicos SCL-90-R.....	101
Figura 23. Índices globales SCL-90-R.....	102
Figura 24. Escalas de afrontamiento de estrés CRI-A.....	103
Figura 25. Tipos de estrategias CRI-A.....	104
Figura 26. Curva ROC para WPI.....	107
Figura 27. Curva ROC para SS-Score 1ª parte.....	109
Figura 28. Curva ROC para SS-Score 2ª parte.....	112
Figura 29. Curva ROC para SS-Score Total.....	113

## VII. BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aravindhan R, Vidyalakshmi S, Kumar MS, Satheesh C, Balasubramaniam AM, Prasad VS. Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014;6(Suppl 1):S21-5.
2. Rodríguez-de Rivera-Campillo E, López-López J. Evaluation of the response to treatment and clinical evolution in patients with burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(3).
3. Vescovi P, Manfredi M, Savi A, Fazzi M, Bonanini M. [Burning mouth syndrome. Clinical experience with 75 patients]. *Minerva Stomatol.* 2000;49(4):169–77.
4. Coculescu E.C, Manole G., Purcărea V.L., Coculescu B.I. Burning mouth syndrome: controversial place as a symptom of Oro-dental pathology. *J Med Life.* 2015;8 Spec Iss:34–7.
5. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: Overview and patient management. Vol. 14, *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003. p. 275–91.
6. Jimson S, Rajesh E, Krupaa R, Kasthuri M. Burning mouth syndrome. Vol. 7, *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* Medknow Publications; 2015. p. S194–6.
7. Miller CS, Farag AM, Chmieliauskaite M, Ariyawardana A, Albuquerque R, Carlson CR, et al. Is burning mouth a syndrome or a disorder? A commentary. Vol. 127, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* Mosby Inc.; 2019. p. 361–3.
8. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Burning mouth disorder (BMD) and taste: a hypothesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(8):E470-4.
9. Rhodus NL, Carlson CR, Miller CS. Burning mouth (syndrome) disorder. *Quintessence Int.* 2003;34(8):587–93.
10. Syndrome | Definition of Syndrome by Merriam-Webster [Internet]. [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/syndrome>
11. Merskey H, Bogduk N E. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd edition. IASP Press. Seattle, WA; 1994.
12. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:1–2.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211.
14. Clasificación internacional de Enfermedades, 11a revisión (CIE-11) [Internet]. Available from: <https://icd.who.int/es>
15. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. Vol. 160, *Pain.* Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 28–37.
16. Yunus MB. Editorial Review: An Update on Central Sensitivity Syndromes and the Issues of Nosology and Psychobiology. *Curr Rheumatol Rev.* 2015 Jul 10;11(2):70–85.

## BIBLIOGRAFÍA

17. Yunus MB. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):339–56.
18. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, et al. The central sensitization inventory (CSI): Establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain*. 2013 May;14(5):438–45.
19. Siviero M, Teixeira MJ, de Siqueira JTT, de Siqueira SRDT. Central mechanisms in burning mouth syndrome involving the olfactory nerve: A preliminary study. *Clinics*. 2011;66(3):509–12.
20. Aggarwal A, Panat SR. Burning mouth syndrome: A diagnostic and therapeutic dilemma. *J Clin Exp Dent*. 2012;4(3):180–5.
21. Chimenos-Küstner E, Arcos-Guerra C, Marques-Soares MS. Síndrome de boca ardiente: claves diagnósticas y terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(8):370–4.
22. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sánchez-Siles M, Gómez-García F. Burning mouth syndrome: Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(4):562–8.
23. Lopez-Jornet P, Lucero-Berdugo M, Castillo-Felipe C, Zamora Lavella C, Ferrandez-Pujante A, Pons-Fuster A. Assessment of self-reported sleep disturbance and psychological status in patients with burning mouth syndrome. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(7):1285–90.
24. International Classification of Orofacial Pain (ICOP). *Cephalalgia*. 2020;40(2):129–221.
25. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. Vol. 37, *Cephalalgia*. 2017. p. 627–47.
26. Renton T. Burning Mouth Syndrome. *Rev Pain*. 2011 Dec;5(4):12–7.
27. Minguez-Sanz MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ. Etiology of burning mouth syndrome: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(2):e144-8.
28. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(3):265–77.
29. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders , 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808.
30. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005;115(3):332–7.
31. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103 Suppl:S39.e1-13.
32. Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain - A fluorodopa-PET study. *Pain*. 2001 Feb 15;90(3):257–60.
33. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth

## BIBLIOGRAFÍA

- syndrome. *Pain*. 2002 Sep;99(1–2):41–7.
34. Coculescu Ec, Radu A CB. Burning mouth syndrome : a review on diagnosis and treatment. 2014;7(4):512–5.
  35. Barker KE, Savage NW. Burning mouth syndrome: An update on recent findings. Vol. 50, *Australian Dental Journal*. 2005. p. 220–3.
  36. Silvestre FJ, Silvestre Rangil J, López Jornet P. Síndrome de boca ardiente: revisión y puesta al día. *Rev Neurol*. 2015;60(10):457.
  37. Azzi L, Veronesi G, Tagliabue A, Croveri F, Maurino V, Reguzzoni M, et al. Is there an association between drugs and burning mouth syndrome? A case–control study. *Oral Dis*. 2019 Sep 1;25(6):1634–44.
  38. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAGG, Ballyram R, Lemmer J. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. *Pain Res Manag*. 2017;2017(Figure 1):1–6.
  39. Mignogna MD, Pollio A, Fortuna G, Leuci S, Ruoppo E, Adamo D, et al. Unexplained somatic comorbidities in patients with burning mouth syndrome: a controlled clinical study. *J Orofac Pain*. 2011;25(2):131–40.
  40. Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Kotiranta U, Kantola R, Bäck M, Vuorjoki-Ranta TR, Siponen M, Leino A, Puuka P, Eastlander AM E. Pain and Pain Behavior in Burning Mouth Syndrome: A Pain Diary Study. *J Orofac Pain*. 2012;26(2):117–25.
  41. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J*. 1989 Sep 23;167(6):197–200.
  42. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira D, Lhüller F, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2008;105(4):460–5.
  43. Adamo D, Pecoraro G, Fortuna G, Amato M, Marenzi G, Aria M, et al. Assessment of oral health-related quality of life, measured by OHIP-14 and GOHAI, and psychological profiling in burning mouth syndrome: A case-control clinical study. *J Oral Rehabil*. 2020 Jan 1;47(1):42–52.
  44. Acharya S, Carlén A, Wenneberg B, Jontell M, Hägglin C. Clinical characterization of women with burning mouth syndrome in a case-control study. *Acta Odontol Scand*. 2018 May 19;76(4):279–86.
  45. Lee YC, Hong IK, Na SY, Eun YG. Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2015 Apr;21(3):308–13.
  46. Souza FTA, Santos TPM, Bernardes VF, Teixeira AL, Kümmer AM, Silva TA, et al. The impact of burning mouth syndrome on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Jul 29;9:57.
  47. de Pedro M, López-Pintor R, Casañas E, Hernández G. General health status of a sample of patients with Burning Mouth Syndrome: a case-control study. *Oral Dis*. 2020 Mar 10;26(5):1020–31.
  48. Ni Riordain R, McCreary C. Patient-reported outcome measures in burning mouth

## BIBLIOGRAFÍA

- syndrome - A review of the literature. Vol. 19, Oral Diseases. 2013. p. 230–5.
49. Kolkka-Palomaa M, Jääskeläinen SK, Laine MA, Teerijoki-Oksa T, Sandell M, Forssell H. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: A review. Vol. 21, Oral Diseases. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 937–48.
  50. Granot M, Nagler RM. Association between regional idiopathic neuropathy and salivary involvement as the possible mechanism for oral sensory complaints. *J Pain*. 2005 Sep;6(9):581–7.
  51. Hershkovich O, Nagler RM. Biochemical analysis of saliva and taste acuity evaluation in patients with burning mouth syndrome, xerostomia and/or gustatory disturbances. *Arch Oral Biol*. 2004 Jul;49(7):515–22.
  52. de Moura SAB, de Sousa JMA, Lima DF, Negreiros AN do M, Silva F de V, da Costa LJ. Burning mouth syndrome (BMS): sialometric and sialochemical analysis and salivary protein profile. *Gerodontology*. 2007 Sep;24(3):173–6.
  53. Boras V-V, Savage N-W, Brailo V, Lukac J, Lukac M, Alajbeg IZ. Salivary and serum levels of substance P, neurokinin A and calcitonin gene related peptide in burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 May 1;15(3):e427-31.
  54. Poon R, Su N, Ching V, Darling M, Grushka M. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome. *Br Dent J*. 2014 Jan 1;217(7):E14.
  55. Coculescu EC, Tovar S, Coculescu BI. Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. *J Med Life*. 2014;7(3):305–9.
  56. Kim H II, Kim YY, Chang JY, Ko JY, Kho HS. Salivary cortisol, 17 $\beta$ -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and  $\alpha$ -amylase in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2012;18(6):613–20.
  57. Vučićević Boras V, Brailo V, Lukač J, Kordić D, Picek P, Blažič-Potočki Z. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in patients with drug-induced xerostomia. *Oral Dis*. 2006 Sep;12(5):509–11.
  58. Syrjänen S, Piironen P, Yli-Urpo A. Salivary content of patients with subjective symptoms resembling galvanic pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984 Oct;58(4):387–93.
  59. Simčić D, Pezelj-Ribarić S, Gržić R, Horvat J, Brumini G, Muhvić-Urek M. Detection of salivary interleukin 2 and interleukin 6 in patients with burning mouth syndrome. *Mediators Inflamm*. 2006;2006:1–4.
  60. Pekiner FN, Demirel GY, Gümrü B, Özbayrak S. Serum cytokine and T regulatory cell levels in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2008 Oct;37(9):528–34.
  61. Pekiner FN, Gümrü B, Demirel GY, Özbayrak S. Burning mouth syndrome and saliva: Detection of salivary trace elements and cytokines. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(3):269–75.
  62. Suh KI, Kim YK, Kho HS. Salivary levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  in patients with burning mouth syndrome. *Arch Oral Biol*. 2009;54(9):797–802.
  63. Adamo D, Sardella A, Varoni E, Lajolo C, Biasotto M, Ottaviani G, et al. The association

## BIBLIOGRAFÍA

- between burning mouth syndrome and sleep disturbance: A case-control multicentre study. *Oral Dis.* 2018 May 1;24(4):638–49.
64. Ritchie A, Kramer JM. Recent Advances in the Etiology and Treatment of Burning Mouth Syndrome. Vol. 97, *Journal of Dental Research*. SAGE Publications Inc.; 2018. p. 1193–9.
  65. Lee Y-H, Chon S. Burning mouth syndrome in postmenopausal women with self-reported sleep problems. *CRANIO®*. 2018 Aug 31;1–12.
  66. Kim MJ, Kho HS. Understanding of Burning Mouth Syndrome Based on Psychological Aspects. *Chin J Dent Res.* 2018 Jan 1;21(1):9–19.
  67. Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2009 Jan;38(1):24–8.
  68. Hakeberg M, Hallberg LRM, Berggren U. Burning mouth syndrome: Experiences from the perspective of female patients. *Eur J Oral Sci.* 2003 Aug;111(4):305–11.
  69. Palacios-Sánchez MF, Jordana-Comín X, García-Sívoli CE. Burning mouth syndrome: a retrospective study of 140 cases in a sample of Catalan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(5):388–93.
  70. Sun A, Wu KM, Wang YP, Lin HP, Chen HM, Chiang CP. Burning mouth syndrome: A review and update. *J Oral Pathol Med.* 2013 Oct;42(9):649–55.
  71. Lim BW, Kim HD, Chang JS, Choi IS. Burning Mouth Syndrome: Patient Profiles, Clinical Symptoms, Affecting Associated Factors, and Treatment Responses. *Int J Otolaryngol Head & Neck Surg.* 2018;07(04):237–48.
  72. Klasser GD, Epstein JB. Oral burning and burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(12):1317–9.
  73. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. Vol. 19, *World Journal of Gastroenterology*. 2013. p. 665–72.
  74. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MDP. The prevalence of burning mouth syndrome: A population-based study. *Br J Dermatol.* 2015 Jun 1;172(6):1654–6.
  75. Spanemberg JC, Rodríguez de Rivera Campillo E, Salas EJ, López López J. Burning Mouth Syndrome: update. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(2):418–24.
  76. Ship JA, Grushka M, Lipton JA, Mott AE, Sessle BJ, Dionne RA. Burning mouth syndrome: an update. *J Am Dent Assoc.* 1995;126(7):842–53.
  77. Willis WD. Dorsal Horn Neurophysiology of Pain. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;531(1):76–89.
  78. Maixner W, Fillingim RB, Williams DA, Smith SB, Slade GD. Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification. *J Pain.* 2016 Sep 1;17(9):T93–107.
  79. Price DD, Staud R, Robinson ME, Mauderli AP, Cannon R, Vierck CJ. Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain.* 2002 Sep;99(1–2):49–59.
  80. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. Vol. 123, *Clinical Neurophysiology*. 2012. p. 71–7.

## BIBLIOGRAFÍA

81. Forssell H, Jääskeläinen S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. *J Oral Rehabil.* 2015;42(4):300–22.
82. Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain.* 2009;23(3):202–10.
83. Eliav E, Kamran B, Schaham R, Czerninski R, Gracely RH, Benoliel R. Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc.* 2007 May;138(5):628–33.
84. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: A unifying hypothesis. *Pain Res Manag.* 2003;8(3):133–5.
85. Femiano F. Damage to taste system and oral pain: burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol.* 2004;53(9):471–8.
86. Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, Berger AM, Duffy VB, Kveton JF. Taste damage: previously unsuspected consequences. *Chem Senses.* 2005 Jan;30 Suppl 1:i218-9.
87. Borelli V, Marchioli A, Di Taranto R, Romano M, Chiandussi S, Di Lenarda R, et al. Neuropeptides in saliva of subjects with burning mouth syndrome: a pilot study. *Oral Dis.* 2010 May;16(4):365–74.
88. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci.* 2007 Sep;14(9):864–71.
89. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain.* 1997 Dec;73(3):455–60.
90. Puhakka A, Forssell H, Soinila S, Virtanen A, Røyttä M, Laine M, et al. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome--results of a pilot study. *Oral Dis.* 2016 May;22(4):338–44.
91. Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Kaaber S. Sensory and pain thresholds to orofacial argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome. *Clin J Pain.* 1993;9(3):207–15.
92. Ito M, Kurita K, Ito T, Arao M. Pain threshold and pain recovery after experimental stimulation in patients with burning mouth syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002 Apr;56(2):161–8.
93. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): A randomized crossover trial. *Pain.* 2010;149(1):27–32.
94. Galeotti F, Truini A, Cruccu G. Neurophysiological assessment of craniofacial pain. *J Headache Pain.* 2006 Apr;7(2):61–9.
95. Albuquerque RJC, de Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: An fMRI study. *Pain.* 2006 Jun;122(3):223–34.
96. Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, Aalto S, et al. Striatal

## BIBLIOGRAFÍA

- dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*. 2003;101(1–2):149–54.
97. Valls-Sole J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clin Neurophysiol*. 2012 Jan;123(1):13–20.
98. Gajjar TM, Anderson LI, Dluzen DE. Acute effects of estrogen upon methamphetamine induced neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system. *J Neural Transm*. 2003 Nov;110(11):1215–24.
99. Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forssell H, Hagelberg N, Tenovu O, et al. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain*. 2011;2(4):155–60.
100. Clifford TJ, Warsi MJ, Burnett CA, Lamey PJ. Burning mouth in Parkinson's disease sufferers. *Gerodontology*. 1998;15(2):73–8.
101. Maina G, Albert U, Gandolfo S, Vitalucci A, Bogetto F. Personality disorders in patients with Burning Mouth Syndrome. *J Pers Disord*. 2005 Feb;19(1):84–93.
102. Yoo HS, Jin SH, Lee YJ, Song CM, Ji YB, Tae K. The role of psychological factors in the development of burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(3):374–8.
103. Nosratzahi T, Salimi S, Parvae A. Comparison of Salivary Cortisol and  $\alpha$ -amylase Levels and Psychological Profiles in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Spec Care Dent*. 2017 May 1;37(3):120–5.
104. Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, Morlino M, De Notaris EB, Ravel MG, et al. Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: First chicken or egg? *Headache*. 2012;52(6):1019–25.
105. Lee GS, Kim HK, Kim ME. Relevance of sleep, pain cognition, and psychological distress with regard to pain in patients with burning mouth syndrome. *Cranio*. 2019;24:1–9.
106. Rojo L, Silvestre FJ, Bagan J V, De Vicente T. Prevalence of psychopathology in burning mouth syndrome. A comparative study among patients with and without psychiatric disorders and controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994 Sep;78(3):312–6.
107. Lamey PJ, Freeman R, Eddie SA, Pankhurst C, Rees T. Vulnerability and presenting symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Jan;99(1):48–54.
108. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Bez C, Cassano S, Carrassi A. Burning mouth syndrome: A retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. *Oral Dis*. 2006 Mar;12(2):152–5.
109. Al Quran FAM. Psychological profile in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Mar;97(3):339–44.
110. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Burning mouth syndrome, oral parafunctions, and psychological profile in a longitudinal case study. Vol. 23, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009. p. 363–5.
111. Yang G, Su S, Jie H, Baad-Hansen L, Wang K, Yan S, et al. Somatosensory Profiling of Patients with Burning Mouth Syndrome and Correlations with Psychologic Factors. *J Oral*

## BIBLIOGRAFÍA

- Facial Pain Headache. 2019 Jul;33(3):278–86.
112. Sikora M, Verzak Z, Matijevic M, Vcev A, Siber S, Music L, et al. Anxiety and Depression Scores in Patients With Burning Mouth Syndrome. *Psychiatr Danub*. 2018;30(4):466–70.
  113. de Souza FTA, Teixeira AL, Amaral TMP, dos Santos TPM, Abreu MHNG, Silva TA, et al. Psychiatric disorders in burning mouth syndrome. *J Psychosom Res*. 2012 Feb;72(2):142–6.
  114. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Uglietti D, Carrassi A E. Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: A case-control study. *J Oral Pathol Med*. 2006 Sep;35(8):466–71.
  115. Merigo E, Manfredi M, Zanetti MR, Miazza D, Pedrazzi G, Vescovi P. Burning mouth syndrome and personality profiles. *Minerva Stomatol*. 2007;56(4):159–67.
  116. De Souza FTA, Kummer A, Silva MLV, Amaral TMP, Abdo EN, Abreu MHNG, et al. The association of openness personality trait with stress-related salivary biomarkers in burning mouth syndrome. *Neuroimmunomodulation*. 2015 Apr 24;22(4):250–5.
  117. Carlson CR, Miller CS, Reid KI. Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Orofac Pain*. 2000;14(1):59–64.
  118. Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. *Psychosom Med*. 1998;60(3):378–85.
  119. Tokura T, Kimura H, Ito M, Nagashima W, Sato N, Kimura Y, et al. Temperament and character profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Psychosom Res*. 2015;78(5):495–8.
  120. You J, Wang C, Rodriguez L, Wang X, Lu Q. Personality, coping strategies and emotional adjustment among Chinese cancer patients of different ages. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Jan 1;27(1).
  121. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, Appraisal, And Coping*. New York, NY: Springer Publishing Company; 1984.
  122. Martínez JP, Méndez I, Ruiz-Esteban C, Fernández-Sogorb A, García-Fernández JM. Profiles of Burnout, Coping Strategies and Depressive Symptomatology. *Front Psychol*. 2020 Apr 2;11:591.
  123. Kumuda R, Suchetha K, Subhas GB, Urvashi AS, Harshini U. Estimation of salivary cortisol level in post-menopausal women with psychosomatic disorders. *Afr Health Sci*. 2018 Jun 1;18(2):244–52.
  124. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Dibbelt L, Kordon A, et al. Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59(7):667–71.
  125. Tse WS, Bond AJ. Relationship between baseline cortisol, social functioning and depression: A mediation analysis. *Psychiatry Res*. 2004 May 30;126(3):197–201.
  126. Tafet GE, Bernardini R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Sep;27(6):893–903.

## BIBLIOGRAFÍA

127. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 2003;43(1):60–6.
128. Heuser I, Lammers C-H. Stress and the brain. *Neurobiol Aging.* 24 Suppl 1:S69-76; discussion S81-2.
129. De Heer EW, Gerrits MMJG, Beekman ATF, Dekker J, Van Marwijk HWJ, De Waal MWM, et al. The Association of depression and anxiety with pain: A study from NESDA. *PLoS One.* 2014 Oct 15;9(10):106907.
130. Woolf CJ, Thompson SW KA. Prolonged Primary Afferent Induced Alterations in Dorsal Horn Neurones, an Intracellular Analysis in Vivo and in Vitro. *J Physiol.* 1989;83(3):255-66.
131. Woolf CJ. Central sensitization : Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152(3):S2–15.
132. Campi LB, Jordani PC, Tenan HL, Camparis CM, Gonçalves DAG. Painful temporomandibular disorders and central sensitization: implications for management— a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(1):104–10.
133. Monaco A, Cattaneo R, Marci MC, Pietropaoli D, Ortu E. Central Sensitization-Based Classification for Temporomandibular Disorders: A Pathogenetic Hypothesis. *Pain Res Manag.* 2017;2017:5957076.
134. Fleming KC, Volcheck MM. Central Sensitization Syndrome and the Initial Evaluation of a Patient with Fibromyalgia: A Review. *Rambam Maimonides Med J.* 2015;6(2):e0020.
135. Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):339–52.
136. McKernan LC, Johnson BN, Crofford LJ, Lumley MA, Bruehl S, Cheavens JS. Posttraumatic Stress Symptoms Mediate the Effects of Trauma Exposure on Clinical Indicators of Central Sensitization in Patients with Chronic Pain. *Clin J Pain.* 2019;35(5):385–93.
137. Solà JF. Síndromes de sensibilización central: hacia la estructuración de un concepto multidisciplinar. *Med Clin.* 2018;151(2):68–7.
138. Palacios Sánchez B. Eficacia del ácido alfa-lipoico en el Síndrome de Boca Ardiente [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid, España; 2010.
139. Tu TTH, Takenoshita M, Matsuoka H, Watanabe T, Suga T, Aota Y. Current management strategies for the pain of elderly patients with burning mouth syndrome : a critical review. *Biopsychosoc Med.* 2019;13:1–9.
140. Palacios-Sánchez B, Moreno-López LA, Cerero-Lapiedra R, Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20(4):e435–40.
141. Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, De Luca P. Burning mouth syndrome (BMS): Controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis.* 2000;6(5):274–7.
142. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): Double blind controlled study of

## BIBLIOGRAFÍA

- alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med*. 2002;31(5):267–9.
143. Femiano F, Gombos F, Scully C, Felice F. Síndrome de boca ardiente: Estudio de la psicoterapia, medicación con ácido alfa-lipoico y combinación de terapias. *Med Oral*. 2004;9:8–13.
  144. Femiano F. Burning mouth syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol*. 2002;51(9):405–9.
  145. Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome: The efficacy of lipoic acid on subgroups. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2004 Nov;18(6):676–8.
  146. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(1):2–5.
  147. Zoric B, Jankovic L, Kuzmanovic P, Pficer J, Zidverc-Trajkovic J, Mijajlovic M, Stanimirovic D. The efficacy of fluoxetine in BMS—A cross-over study. *Gerodontology*. 2018;35(2):123–8.
  148. Cárcamo Fonfría A, Gómez-Vicente L, Pedraza MI, Cuadrado-Pérez ML, Guerrero Peral AL, Porta-Etessam J. Síndrome de boca ardiente: descripción clínica, planteamiento fisiopatológico y una nueva opción terapéutica. *Neurología*. 2017;32(4):219–23.
  149. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molino-Pagan D. Prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation of Aloe vera *Barbadensis*, applied in combination with a tongue protector to treat burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(4):295–301.
  150. Spanemberg JC, Cherubini K, De Figueiredo MAZ, Gomes APN, Campos MM, Salum FG. 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*. 2012;113(3):373–7.
  151. de Souza IF, Mármora BC, Rados PV, Visioli F. Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2018;22(5):1893–905.
  152. Spanemberg JC, Segura-Egea JJ, Rodríguez-de Rivera-Campillo E, Jané-Salas E, Salum FG, López-López J. Low-level laser therapy in patients with Burning Mouth Syndrome: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent*. 2019 Feb 1;11(2):e162–9.
  153. de Pedro M, López-Pintor R, de la Hoz-Aizpurua J, Casañas E, Hernández G. Efficacy of Low-Level Laser Therapy for the Therapeutic Management of Neuropathic Orofacial Pain: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2020 Jan;34(1):13–30.
  154. Sikora M, Včev A, Siber S, Boras VV, Rotim Ž, Matijević M. The efficacy of low-level laser therapy in burning mouth syndrome – A pilot study. *Acta Clin Croat*. 2018 Jun;57(2):312–5.
  155. Al-Maweri SA, Javed F, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar W, Al-Akwa A. Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017 Mar 1;17:188–93.
  156. Valenzuela S, Lopez-Jornet P. Effects of low-level laser therapy on burning mouth

## BIBLIOGRAFÍA

- syndrome. *J Oral Rehabil.* 2017 Feb 1;44(2):125–32.
157. Chimenos-Kustner E, Marques-Soares MS. Burning mouth and saliva. *Med Oral.* 2002;7(4):244–53.
158. Grushka M, Ching V, Epstein J. Burning mouth syndrome. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006;63:278–87.
159. Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning Mouth Syndrome: Recognition, Understanding, and Management. Vol. 20, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2008. p. 255–71.
160. Henkin RI, Gouliouk V, Fordyce A. Distinguishing patients with glossopyrosis from those with oropyrosis based upon clinical differences and differences in saliva and erythrocyte magnesium. *Arch Oral Biol.* 2012 Feb;57(2):205–10.
161. Zorn J V., Schür RR, Boks MP, Kahn RS, Joëls M, Vinkers CH. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017 Mar 1;77:25–36.
162. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics.* 7th ed. Boston: Brooks/Cole Cengage Learning; 2011.
163. Sample Size Calculator [Internet]. Available from: <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>
164. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. *Psychopharmacol Bull.* 1973 Jan;9(1):13–28.
165. González de Rivera J, De Las Cuevas C, Rodríguez-Abuín M, Rodríguez-Pulido F E. El cuestionario de 90 síntomas (adaptación española del SCL\_90R de L.R. Derogatis). TEA. Madrid; 2002.
166. Moos R. *Coping Responses Inventory Psychological Assessment Resources.* Inc Florida. USA.; 1993.
167. Kirchner T, Fornis M, Muñoz D, Pereda N. Psychometric properties and dimensional structure of the Spanish version of the coping responses inventory - Adult form. *Psicothema.* 2008;20(4):902–9.
168. Mikulic IM, Crespi MC E. Adaptación y validación del inventario de respuestas de afrontamiento de Moos (CRI-A) para adultos (Adaptation and validation of the Moos coping response inventory (CRI-A) for adults). *Anu Investig.* 2008;15:305–12.
169. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600–10.
170. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113–22.
171. SEPA. Examen Periodontal Básico (EPB) [Internet]. Available from: [https://www.sepa.es/web\\_update/wp-content/uploads/2019/11/Dossier-EPB\\_ENERO\\_20141.pdf](https://www.sepa.es/web_update/wp-content/uploads/2019/11/Dossier-EPB_ENERO_20141.pdf)

## BIBLIOGRAFÍA

172. Navazesh M, Kumar SKS. Measuring salivary flow. Challenges and Opportunities. J Am Dent Assoc. 2008 May;139:35S-40S.
173. INEbase / Clasificaciones estadísticas /Clasificaciones nacionales /Clasificación Nacional de Educación. CNED / Últimos datos [Internet]. Available from: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177034&menu=ultiDatos&idp=1254735976614](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177034&menu=ultiDatos&idp=1254735976614)
174. INEbase / Clasificaciones estadísticas /Clasificaciones nacionales /Clasificación Nacional de Ocupaciones. CNO / Últimos datos [Internet]. Available from: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177033&menu=ultiDatos&idp=1254735976614](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177033&menu=ultiDatos&idp=1254735976614)
175. Shahab L, Beard E, Brown J, West R. Prevalence of NRT use and associated nicotine intake in smokers, recent ex-smokers and longer-term ex- Smokers. PLoS One. 2014 Nov 18;9(11):8–12.
176. Consumo de Alcohol (Febe - Consumo Responsable) [Internet]. Available from: <https://www.disfrutadeunconsumoresponsable.com/comprender/calcoholadora.aspx>
177. Consumo de Cafeína (OCU) [Internet]. Available from: <https://www.ocu.org/alimentacion/cafe/calculadora/cafeina>
178. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, Wetselaar P, Glaros AG, Kato T, et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. J Oral Rehabil. 2018 Nov 1;45(11):837–44.
179. Bozovic D, Racic M, Ivkovic N. Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. Med Arh. 2013;67(5):374–7.
180. Das Neves de Araújo Lima E, Barbosa NG, Dos Santos ACS, Araújo Mourales TM, De Souza CM, Trevilatto PC, et al. Comparative analysis of psychological, hormonal, and genetic factors between burning mouth syndrome and secondary oral burning. Pain Med. 2016;17(9):1602–11.
181. Corsalini M, Di Venere D, Pettini F, Lauritano D, Petruzzi M. Temporomandibular disorders in burning mouth syndrome patients: An observational study. Int J Med Sci. 2013;10(12):1784–9.
182. Rogulj AA, Richter I, Brailo V, Krstevski I, Boras VV. Catastrophizing in patients with burning mouth syndrome. Acta Stomatol Croat. 2014;48(2):109–15.
183. Lin HP, Wang YP, Chen HM, Kuo YS, Lang MJ, Sun A. Significant association of hematinic deficiencies and high blood homocysteine levels with burning mouth syndrome. J Formos Med Assoc. 2013 Jun;112(6):319–25.
184. Morr Verenzuela CS, Davis MDP, Bruce AJ, Torgerson RR. 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. 2017 Sep 1;56(9):952–6.
185. Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? Nutrients. 2016 Jun 4;8(6).
186. Ellis SD, Kelly ST, Shurlock JH, Hepburn ALN. The role of vitamin D testing and

## BIBLIOGRAFÍA

- replacement in fibromyalgia: a systematic literature review. *BMC Rheumatol.* 2018 Dec;2(1):28.
187. El Amrousy D, Hassan S, El Ashry H, Yousef M, Hodeib H. Vitamin D supplementation in adolescents with irritable bowel syndrome: Is it useful? A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2018 Mar 1;24(2):109–14.
188. Barbalho SM, Goulart R de A, Araújo AC, Guiguer ÉL, Bechara MD. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr 3;13(4):345–59.
189. Khayyat Y, Attar S. Vitamin D Deficiency in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Does it Exist? *Oman Med J.* 2015 Mar;30(2):115–8.
190. Oran M, Unsal C, Albayrak Y, Tulubas F, Oguz K, Avci O, et al. Possible association between vitamin D deficiency and restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 May 21;10:953–8.
191. Wali S, Alsafadi S, Abaalkhail B, Ramadan I, Abulhamail B, Kousa M, et al. The Association Between Vitamin D Level and Restless Legs Syndrome: A Population-Based Case-Control Study. *J Clin Sleep Med.* 2018 Apr 15;14(4):557–64.
192. Wali S, Shukr A, Boudal A, Alsaiani A, Krayem A. The effect of vitamin D supplements on the severity of restless legs syndrome. *Sleep Breath.* 2015 May 15;19(2):579–83.
193. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. *J Affect Disord.* 2017 Jan 15;208:56–61.
194. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, Sarah DM. Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013 Feb;202(2):100–7.
195. Ariyawardana A, Chmieliauskaite M, Farag AM, Albuquerque R, Forssell H, Nasri-Heir C, et al. 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.* 2019;25(S1):141–56.
196. Suga T, Takenoshita M, Toyofuku A. Medical comorbidities of patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2020 Jan 1;26(1):238–9.
197. Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2018 Aug 1;24(4-Headache):1052–65.
198. Parsaik AK, Singh B, Hassan Murad M, Singh K, Mascarenhas SS, Williams MD, et al. Statins use and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2014 May;160:62–7.
199. Redlich C, Berk M, Williams LJ, Sundquist J, Sundquist K, Li X. Statin use and risk of depression: A Swedish national cohort study. *BMC Psychiatry.* 2014 Dec 4;14(1):348.
200. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, Brownstein DJ, Berk M. Statins for the treatment of depression: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord.* 2016 Aug 1;200:235–42.
201. Goodwin RD, Cowles RA, Galea S, Jacobi F. Gastritis and mental disorders. *J Psychiatr Res.* 2013 Jan;47(1):128–32.

## BIBLIOGRAFÍA

202. Huang WS, Bai YM, Hsu JW, Huang KL, Tsai CF, Su TP, et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Major Depressive Disorder: A Nationwide Population-Based Study. *Psychother Psychosom*. 2018 Jan 1;87(1):62–4.
203. Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr 14;21(14):4302–9.
204. Choi JM, Yang JI, Kang SJ, Han YM, Lee J, Lee C, et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: Results from a large cross-sectional study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Oct 1;24(4):593–602.
205. Paterson AJ, Lamb AB, Clifford TJ, Lamey P -J. Burning mouth syndrome: the relationship between the HAD scale and parafunctional habits. *J Oral Pathol Med*. 1995 Aug;24(7):289–92.
206. Chimenos-Küstner E, de Luca-Monasterios F, Schemel-Suárez M, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, Pérez-Pérez AM, López-López J. Síndrome de boca ardiente y factores asociados: estudio retrospectivo de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 23;148(4):153–7.
207. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Diatchenko L, Dubner R, et al. Psychological factors associated with development of TMD: The OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013;14(12 SUPPL.):T75-90.
208. Rabiei M, Leili EK, Alizadeh L. Burning mouth syndrome: A comparative cross-sectional study. *Contemp Clin Dent*. 2018 Sep 1;9(6):S256–60.
209. Kim Y, Kim H II, Kho HS. Characteristics of men and premenopausal women with burning mouth symptoms: A case-control study. *Headache*. 2014;54(5):888–98.
210. López-Jornet P, Juan H, Alvaro PF. Mineral and trace element analysis of saliva from patients with BMS: A cross-sectional prospective controlled clinical study. *J Oral Pathol Med*. 2014 Feb;43(2):111–6.
211. Mitsikostas DD, Ljubisavljevic S, Deligianni CI. Refractory burning mouth syndrome: clinical and paraclinical evaluation, comorbiities, treatment and outcome. *J Headache Pain*. 2017 Dec 1;18(1):40.
212. Spanemberg JC, Dias AP, Barreiro BOB, Cherubini K, De Figueiredo MAZ, Salum FG. Impact of burning mouth syndrome on quality of life. *Rev Odonto Cienc*. 2012;27(3):191–5.
213. Lee YH, An JS, Chon S. Sex differences in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2019 Nov 1;25(8):1983–94.
214. Adamo D, Celentano A, Ruoppo E, Cucciniello C, Pecoraro G, Aria M, et al. The Relationship Between Sociodemographic Characteristics and Clinical Features in Burning Mouth Syndrome. *Pain Med (United States)*. 2015;16(11):2171–9.
215. Davies SJC, Underhill HC, Abdel-Karim A, Christmas DM, Bolea-Alamanac BM, Potokar J, et al. Individual oral symptoms in burning mouth syndrome may be associated differentially with depression and anxiety. *Acta Odontol Scand*. 2016 Feb 17;74(2):155–60.

## BIBLIOGRAFÍA

216. Ohara Y, Hirano H, Yoshida H, Obuchi S, Ihara K, Fujiwara Y, et al. Prevalence and factors associated with xerostomia and hyposalivation among community-dwelling older people in Japan. *Gerodontology*. 2016 Mar 1;33(1):20–7.
217. Gholami N, Hosseini Sabzvari B, Razzaghi A, Salah S. Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2017;11(4):247–52.
218. Lembke A, Gomez R, Tenakoon L, Keller J, Cohen G, Williams GH, et al. The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, differentially inhibits pituitary-adrenal activity in humans with psychotic major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Jan;38(1):115–21.
219. Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 1998. p. 684–97.
220. González-Vives S, Díaz-Marsá M, De la Vega I, Palomares N, Vázquez S, López-Villatoro JM, et al. Hypothalamic-pituitary axis response to a 0.25-MG dexamethasone test in women with fibromyalgia. *Stress*. 2020 Oct 18;23(3):284–9.
221. Chang L, Sundaresh S, Elliott J, Anton PA, Baldi P, Licudine A, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Feb;21(2):149–59.
222. Markert C, Suarez-Hitz K, Ehlert U, Nater UM. Endocrine dysregulation in women with irritable bowel syndrome according to Rome II criteria. *J Behav Med*. 2016 Jun 1;39(3):519–26.
223. Lambert CA, Sanders A, Wilder RS, Slade GD, Van Uum S, Russell E, et al. Chronic HPA axis response to stress in temporomandibular disorder. *J Dent Hyg JDH*. 2013;87(2):73–81.
224. Ulrich-Lai YM, Xie W, Meij JTA, Dolgas CM, Yu L, Herman JP. Limbic and HPA axis function in an animal model of chronic neuropathic pain. *Physiol Behav*. 2006 Jun 15;88(1–2):67–76.
225. Hossain NI, Robinson ME, Fillingim RB, Bartley EJ. Examining the Impact of a Resilience-Based Hope Intervention on Pain-Evoked Cortisol Response. *J Undergrad Res (Gainesville, Fla)*. 2018;19(2).
226. Grundy L, Caldwell A, Brierley SM. Mechanisms Underlying Overactive Bladder and Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Front Neurosci*. 2018 Dec 12;12:931.
227. Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2019 Mar 8;89:361–79.
228. Tomas C, Newton J, Watson S. A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *ISRN Neurosci*. 2013;2013:784520.
229. Marino R, Picci RL, Ferro G, Carezana C, Gandolfo S, Pentenero M. Peculiar alexithymic traits in burning mouth syndrome: case–control study. *Clin Oral Investig*. 2015 Nov 1;19(8):1799–805.

## BIBLIOGRAFÍA

230. Scherwitz LW, Perkins LL, Chesrtey MA, Hughes GH, Sidney S, Manolio TA. Hostility and health behaviors in young adults: The cardia study. *Am J Epidemiol.* 1992 Jul 15;136(2):136–45.
231. Miller TQ, Smith TW, Turner CW, Guijarro ML, Hallet AJ. A meta-analytic review of research on hostility and physical health. *Psychol Bull.* 1996 Mar;119(2):322–48.
232. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: A biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007 Apr;26(4):465–73.
233. Bradley LA, McKendree-Smith NL, Alberts KR, Alarcón GS, Mountz JM, Deutsch G. Use of neuroimaging to understand abnormal pain sensitivity in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2000;2(2):141–8.
234. Jones AKP, Derbyshire SWG. Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(10):601–7.
235. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2018;22(2):216–41.
236. Coronado RA, George SZ. The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018;36:61–7.
237. Caumo W, Antunes LC, Elkfury JL, Herbstrith EG, Sipmann RB, Souza A, et al. The central sensitization inventory validated and adapted for a Brazilian population: Psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res.* 2017;10:2109–22.
238. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The Development and Psychometric Validation of the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract.* 2012;12(4):276–85.
239. Cuesta-Vargas AI, Roldan-Jimenez C, Neblett R, Gatchel RJ. Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. *Springerplus.* 2016;5(1):1837.
240. Fernandez-de-las-Penas C, Svensson P. Myofascial Temporomandibular Disorder. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;12(1):40–54.
241. Musey PI, Kline JA. Emergency Department Cardiopulmonary Evaluation of Low-Risk Chest Pain Patients with Self-Reported Stress and Anxiety. *J Emerg Med.* 2017;52(3):273–9.
242. Musey PI, Lee JA, Hall CA, Kline JA. Anxiety about anxiety: A survey of emergency department provider beliefs and practices regarding anxiety-associated low risk chest pain. *BMC Emerg Med.* 2018;18(1):1–7.
243. Miley KL. Cardiac or Anxiety: A Literature Review of the Young Adult Patient Who Presents to the Emergency Department With Chest Pain. *J Emerg Nurs.* 2016;42(2):108–13.
244. Frändemark, Jakobsson Ung E, Törnblom H, Simrén M, Jakobsson S. Fatigue: a distressing

## BIBLIOGRAFÍA

- symptom for patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(1):1–9.
245. Choy EHS. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Oct 1;11(9):513–20.
246. Piche T, Huet PM, Gelsi E, Barjoan EM, Cherick F, Caroli-Bosc FX, et al. Fatigue in irritable bowel syndrome: Characterization and putative role of leptin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Mar;19(3):237–43.
247. Wu YL, Chang LY, Lee HC, Fang SC, Tsai PS. Sleep disturbances in fibromyalgia. A meta-analysis of case-control studies. *J Psychosom Res.* 2017;96:89–97.
248. Wang B, Duan R, Duan L. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2018 May 1;24(3):141–50.
249. Riley JL, Benson MB, Gremillion HA, Myers CD, Robinson ME, Smith CL, et al. Sleep disturbance in orofacial pain patients: pain-related or emotional distress? *Cranio.* 2001;19(2):106–13.
250. de Tommaso M, Delussi M, Vecchio E, Scirucchio V, Invitto S, Livrea P. Sleep features and central sensitization symptoms in primary headache patients. *J Headache Pain.* 2014;15(1):1–11.
251. Adamo D, Schiavone V, Aria M, Leuci S, Ruoppo E, Dell'Aversana G, et al. Sleep Disturbance in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Case-Control Study. *J Orofac Pain.* 2013 Oct;27(4):304–13.
252. Dubner R, Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res.* 2016;95(10):1084–92.
253. Siqveland J, Ruud T, Hauff E. Post-traumatic stress disorder moderates the relationship between trauma exposure and chronic pain. *Eur J Psychotraumatol.* 2017 Jan;8(1):1375337.
254. Fishbain DA, Pulikal A, Lewis JE, Gao J. Chronic Pain Types Differ in Their Reported Prevalence of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) and There Is Consistent Evidence That Chronic Pain Is Associated with PTSD: An Evidence-Based Structured Systematic Review. *Pain Med.* 2017;18(4):711–35.
255. Schatzberg AF, Keller J, Tennakoon L, Lembke A, Williams G, Kraemer FB, et al. HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression. *Mol Psychiatry.* 2014 Feb;19(2):220–7.
256. Harper DE, Schrepf A, Clauw DJ. Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders. *J Dent Res.* 2016;95(10):1102–8.