



Estudio clínico prospectivo randomizado doble ciego para valorar la eficacia de los antioxidantes (licopeno y ácido hidroxitirosol) versus placebo en pacientes con Síndrome de Boca Ardiente

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

FACULTAD DE MEDICINA

D<sup>a</sup> PAULA CANO CARRILLO

2013



# INSTITUTO UNIVERSITARIO DE INVESTIGACIÓN EN ENVEJECIMIENTO



***Estudio clínico prospectivo randomizado  
doble ciego para valorar la eficacia de los  
antioxidantes (licopeno y ácido hidroxitirosol)***

---

PAULA CANO CARRILLO

2013



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar dar las gracias a la persona que me ha dado la oportunidad de realizar este sueño, Pía López Jornet, por su esfuerzo, su apoyo y sobre todo ánimo en todos los momentos.

A todos mis compañeros del departamento de Medicina Bucal y a los pacientes que se han ofrecido a este estudio, por su paciencia y esfuerzo.

A mis compañeras y grandes amigas que durante cinco años me habéis hecho compartir una de las mejores etapas de mi vida, Gloria, Anabel, Andrea, Elena, Asouma, Gelu, Laura, Miriam, Patricia, Queca, M<sup>o</sup> Ángeles y M<sup>o</sup> Cruz.

También agradecer a mis amigos Miriam, Elena, Nuria, Rocío, Juanjo, Víctor e Imanol por todos los momentos vividos y por vivir.

A mis compañeras de trabajo Edurne, Pilar, Victoria, M<sup>o</sup> cruz, Begoña, Antonio, Belén, M<sup>o</sup> José, Alicia, Yinela, Trini. Por enseñarme tanto de este mundo y por hacer que este trabajo sea tan divertido.

Y sobre todo quería agradecer a mi familia, a mis abuelos, tíos y primos.

A Nacho por ser el mejor compañero de vida, por su apoyo en cada momento y por hacerme tan feliz.

A mis hermanas María y Rosa, por mi amor hacia ellas.

Pero sobre todo a mis padres, Jesús y Rosa, porque sin su esfuerzo y sacrificio, durante todos estos años, no sería la persona que soy, no habría conseguido cumplir mi sueño de ser Dentista. Por ser las personas más importantes de mi vida ¡Gracias papás!

*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa”. Mahatma Gandhi.*



## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ALA: Ácido alfa lipoico.

AOV: Aceite de oliva virgen.

EROs: Especies reactivas del oxígeno.

EVA: Escala Visual Analógica.

HAD: Escala de Ansiedad-Depresión.

LPO: Lique plano oral.

MDA: Malonaldehido.

OHIP: Perfil de Impacto de Salud Oral.

SBA: Síndrome de Boca Ardiente.

SF-36: Test de calidad de vida (*The Medical Outcome Survey Short Form 36 Health Survey*)

TAA: Actividad antioxidante total.



# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
1.1	SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE.....	8
1.1.1	<i>Concepto y Epidemiología.....</i>	8
1.1.2	<i>Etiopatogenia del Síndrome de Boca Ardiente.....</i>	9
1.1.3	<i>Características clínicas.....</i>	14
1.1.4	<i>Clasificación y Subtipos.....</i>	17
1.1.5	<i>Diagnóstico del Síndrome de Boca Ardiente.....</i>	18
1.1.6	<i>Tratamiento del Síndrome de Boca Ardiente.....</i>	18
1.1.6.1	Generalidades.....	18
1.1.6.2	Psicoterapia.....	21
1.1.6.3	Antidepresivos tricíclicos.....	23
1.1.6.4	Anticonvulsionantes/ Benzodiacepinas.....	24
1.1.6.5	Ácido alfa-lipoico y complejos vitamínicos.....	25
1.1.6.6	Aloe Vera.....	27
1.1.6.7	Antioxidantes.....	29
1.2	ESTRÉS OXIDATIVO.....	36
<b>2</b>	<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>42</b>
2.1	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	43
2.2	OBJETIVOS.....	44
<b>3</b>	<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>46</b>
3.1	MATERIAL.....	47
3.1.1	<i>Muestra Clínica.....</i>	47
3.1.2	<i>Producto de estudio.....</i>	48
3.1.3	<i>Variables de estudio.....</i>	48
3.1.3.1	Escala Visual Analógica (EVA) sintomatológica.....	48
3.1.3.2	Perfil de Impacto de Salud Oral (OHIP-14).....	48
3.1.3.3	Escala Visual Analógica de sequedad oral.....	50
3.1.3.4	Calidad de vida mediante test SF-36.....	50
3.1.3.5	Escala de Ansiedad- Depresión (H.A.D).....	51
3.1.3.6	Test de drenaje.....	52
3.2	MÉTODOS.....	55
3.2.1	<i>Distribución y aleatorización de la muestra.....</i>	55
3.2.2	<i>Desarrollo del estudio.....</i>	56
3.2.3	<i>Protocolo de recogida de datos (Anexo3).....</i>	58
3.2.3.1	Primera visita:.....	58
3.2.3.2	Segunda visita: 1,5 meses después de la primera visita.....	59



3.2.3.3	Tercera visita: 3 meses después de la primera visita.....	59
3.2.4	<i>Esquema de diseño del estudio</i> .....	60
3.2.5	<i>Tratamiento estadístico</i> .....	61
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>62</b>
4.1	ESTUDIO ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO.....	63
4.1.1	<i>Edad</i> .....	63
4.1.2	<i>Sexo</i> .....	63
4.1.3	<i>Consumo de tabaco y alcohol</i> .....	64
4.2	ESTUDIO ESTADÍSTICO INFERENCIAL.....	65
4.2.1	<i>Bioquímica de la sangre</i> .....	65
4.2.2	<i>EVA sintomatología</i> .....	67
4.2.3	<i>EVA de ardor, OHIP- 14 y Test de Ansiedad y Depresión (H.A.D)</i> .....	69
4.2.4	<i>Calidad de vida general medida mediante SF-36</i> .....	73
4.2.5	<i>Análisis del estrés oxidativo y sialometría</i> .....	76
<b>5</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>86</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>99</b>
8.1	<u>ANEXO 1</u> : INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA .....	100
8.2	<u>ANEXO 2</u> : DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL.....	101
8.3	<u>ANEXO 3</u> : CUADERNOS DE RECOGIDA DE DATOS .....	110
8.4	<u>ANEXO 4</u> : NOTA INFORMATIVA AL PACIENTE .....	172



# 1 INTRODUCCIÓN

---



## 1.1 Síndrome de Boca Ardiente

### 1.1.1 Concepto y Epidemiología

El síndrome de boca ardiente (SBA) es un cuadro clínico, caracterizado por una sensación descrita por el paciente como quemazón, ardor, escozor, que afecta a la mucosa bucal, en ausencia de datos clínicos y de laboratorio que justifiquen estos síntomas. Hace referencia a un dolor orofacial crónico no acompañado lesiones mucosas u otros signos clínicos objetivables al examen clínico (**Grushka M y cols; 2006; Sardella A y cols; 2006, Wandeur T y cols; 2011; Ship JA y cols; 1995; Silvestre Donat FJ y cols; 1997**).

*La Asociación Internacional del Dolor* lo define como el dolor localizado en la lengua u otras membranas mucosas con ausencia de signos clínicos o de laboratorio de al menos 4-6 meses de evolución.

Se le ha determinado principalmente por la cualidad o localización del dolor. La zona de mayor afectación es la lengua (a nivel de la punta y de los bordes), por lo que se le ha denominado "glosodinia" (lengua dolorosa) y "glosopirosis" (lengua ardiente), glosalgia, otros términos utilizados son estomatodinia, estomatopirosis, disestesia oral y síndrome de boca ardiente. La frecuente asociación con otros síntomas (xerostomía, alteraciones del gusto) y la complejidad que envuelve la clínica del paciente hace que, algunos autores prefieran emplear la expresión "síndrome de boca ardiente" (SBA), para referirse a esta entidad. Se caracteriza por ser continuo y espontáneo con intensa sensación ardor o quemazón referida por el paciente como si la boca o la lengua estuvieran "escaldada o quemada" (**Klasser GD y cols; 2008**).

Diversos grupos de investigaciones pretenden dar respuesta a los interrogantes con respecto a este tema siendo objeto de considerable controversia. La multiplicidad de factores que se relacionan con esta entidad nosológica y que, de una u otra forma,



intervienen en la aparición de la sintomatología ha hecho que actualmente sea uno de los más debatidos (**Barker KE y cols; 2005; Danhauer SC y cols; 2002; Lamey PJ y cols; 1994; Scala A y cols; 2003**).

Es más frecuente en la sexta década de la vida. Según datos recientes, el síndrome de boca ardiente afecta entre 0,7-15% de la población (**Bergdahl y Bergdahl 1999; Eguia del Valle 2003; Grushka 1987; Maresky 1993; Zakrzewska JM y cols; 2005**). En Estados Unidos se estima que un 0,7% de la población padece esta enfermedad. En Europa su prevalencia aún es más alta, alcanzando al 7% de la población. Aproximadamente de un 1% al 3% de la población adulta de los países desarrollados está afectada.

Las mujeres es el grupo más afectado con un 5,5%, mientras que en los hombres el porcentaje de afectados disminuye considerablemente (1,6%) (**Somacarrera y cols., 1998; Velasco Ortega y cols., 1998; Zakrzewska 1995**).

La proporción entre mujeres y hombres varía de un 3:1 a 9:1 (**Bergdahl y Bergdahl 1999; Grushka 1987; Gorsky y cols., 1991; Silvestre y cols., 1996**).

### **1.1.2 Etiopatogenia del Síndrome de Boca Ardiente**

Los diferentes factores relacionados con la etiopatogenia de este síndrome se han dividido en locales, sistémicos y psicológicos. Lo más frecuente es que coincidan varios factores, potenciando su efecto lesivo sobre la mucosa, de forma perceptible o no por el observador (**Gao J y cols; 2009; Granot M y cols; 2005; Lopez Jornet P y cols; 2009; Marques- Soares MS y cols; 2005; Rojo L y cols; 1994**).

#### **Factores locales**

Deberemos considerar los factores que tienen en común el actuar irritando directamente la mucosa bucal, pudiendo ser estos de distinta naturaleza, físicos,



químicos o biológicos; son circunstancias capaces de desencadenar la sintomatología urente (**Klasser GD y cols; 2008**).

Un factor mecánico a considerar es el uso de prótesis mal ajustadas que producirían microtraumatismos y eritema local. También podrían provocar una restricción en la actividad normal de los músculos de la lengua. Hábitos parafuncionales como el empuje lingual o determinados “tics” de frotamiento continuo sobre los dientes o prótesis, mordisqueo lingual, labial, yugal, movimientos compulsivos de la lengua, etc. Reacciones alérgicas locales, principalmente debidos a altos niveles de monómero residual; otros alérgenos son nylon, ácido sórbico, esteres de ácido nicotínico, oro, paladio, peróxido benzoico, 4-tolil dietanolamina, N-dimetil- toluidina, sulfato de níquel, etc; sin olvidar ciertos aditivos. De hecho, algunos autores han puesto de manifiesto reacciones alérgicas con pruebas epicutáneas positivas en pacientes con SBA que se han curado al eliminar el contacto con el alérgeno. Podría ser cuestionable si estos pacientes con síntomas de boca urente y pruebas epicutáneas positivas clínicamente relevantes deben encuadrarse como SBA o como dermatitis de contacto subclínicas. En cualquier caso estos hallazgos son útiles de cara al diagnóstico y tratamiento del subgrupo de pacientes con síntomas intermitentes.

Las infecciones orales producidas por diversos microorganismos han sido asociadas con la producción de estomatodinia. La infección por *Candida* ha sido considerada uno de los factores más frecuentes en la producción del SBA. Otras infecciones bucales producidas por gérmenes como *Enterobacter*, *Klebsiella* y *S. Aureus* se han encontrado con alta frecuencia en pacientes con boca ardiente. También se ha aislado *Helicobacter pylori* mediante biopsias de mucosa oral y técnicas de biología molecular.

La xerostomía es un síntoma concomitante en los pacientes con SBA, que varía de un 34%-39%. Grushka M y cols; (**Grushka M y cols; 2006**) encuentran que la prevalencia de la xerostomía en estos pacientes es igual a mayor al 60%. Marques-



Soares MS. y cols; (**Marques-Soares MS y cols; 2005**) encuentran que los pacientes con SBA presentan mayor xerostomía que los pacientes sin este síndrome.

Por otro lado algunos autores consideran que la composición salival puede jugar un papel importante en la patogénesis del SBA indicando la importancia en la identificación y caracterización de las proteínas de bajo peso molecular.

En los últimos años se vienen realizando estudios que consideran las alteraciones en la percepción del gusto y de la tolerancia al dolor como posible causa de la sensación urente. El gusto se localiza fundamentalmente en las papilas fungiformes hallándose en ciertos pacientes con boca ardiente, sobre todo mujeres, una elevación en el número de dichas papilas, estos individuos denominados “supertaster” son “superpercibidores”. Esta teoría propone que determinadas personas, son más susceptibles de desarrollar dolor de boca ardiente. “Supertasters” son principalmente mujeres, que son capaces de percibir el sabor amargo de una sustancia llamada PROP (6-n-propiltiouracilo) (**Bergdahl M y cols; 1999; Brufau-Redondo C y cols; 2008; Klasser GD y cols; 2008; Maltzman-Tseikhin A y cols; 2007; Scala A y cols; 2003**).

### **Factores sistémicos**

Los factores sistémicos relacionados con el SBA son entidades nosológicas carenciales, como deficiencias vitamínicas (destacan los niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub>, y otros como vitamina B<sub>6</sub>, ácido fólico y vitamina C) y anemias, además algunos estudios sugieren que el SBA se asocia con bajos niveles séricos de zinc. Las alteraciones hormonales (disminución plasmática de estrógenos), la diabetes mellitus, disfunción tiroidea (hipotiroidismo) y enfermedades inmunológicas también han sido descritas. Existen múltiples fármacos que están íntimamente relacionados con el ardor bucal; entre ellos se encuentran antihistamínicos, neurolépticos, algunos antihipertensivos, antiarrítmicos y benzodiacepinas. Dentro de los fármacos con los que mayormente se ha implicado son los antihipertensivos y principalmente los que actúan



sobre el sistema renina-angiotensina (captopril, enalapril y lisinopril). **(López-Jornet P y cols., 2010).**

### **Factores psíquicos**

Existen estudios que sugieren que los factores psicopatológicos pueden desempeñar un importante papel en SBA y avalan la etiología multifactorial, en la que los cambios físicos pueden interaccionar con los factores psicológicos **(Grushka M y cols; 2006; Klasser GD y cols; 2008; Rojo L y cols; 1994).**

Muchos de estos pacientes tienen síntomas de ansiedad, depresión y trastornos de la personalidad y se ha demostrado que los pacientes con síndrome de ardor bucal tienen mayor tendencia a la somatización y a otros síntomas psiquiátricos **(Amenábar JM y cols; 2008; Bergdahl y cols; 1995; Carlson CR y cols; 2000; Pokupec-Gruden JS y cols; 2000).**

Se ha estudiado que hay un aumento del nivel de somatización en estos pacientes, tras experiencias vitales (muerte de un familiar cercano, conflictos familiares), que a veces puede aparecer como un cuadro diferido en el tiempo respecto del episodio desencadenante.

Los pacientes con SBA tienen 2,7 veces más posibilidades de ser cancerofóbicos que los controles. La cancerofobia puede estar presente hasta en el 20-30% de los pacientes. Se ha observado menor nivel de socialización y mayores niveles de ansiedad somática.

Así el SBA se trata de un dolor crónico que afecta adversamente a la calidad de vida **(López-Jornet P y cols; 2009).**

En resumen, los desórdenes emocionales psiquiátricos y de la conducta pueden estar relacionados con más del 50% de los casos del síndrome de boca ardiente.



A pesar de que el SBA ha sido ampliamente estudiado, su etiología sigue siendo incierta. Son varias las razones que podrían explicar esto, entre ellas podemos mencionar:

- La ausencia de una correcta estandarización de los criterios de diagnóstico.
- La ausencia de heterogeneidad en los estudios realizados; dificultando así, la correcta comprensión de las causas que lo originan.

Si bien estos factores pueden incidir de forma aislada en un sujeto, lo más frecuente es que coincidan varios de ellos, potenciando su efecto lesivo sobre la mucosa, de forma perceptible o no por el observador. Por tanto, al examinar la mucosa oral de estos pacientes, deberemos prestar atención a esos aspectos, investigarlos e interrogar al sujeto en relación con los mismos (Tabla 1.1):

**Tabla 1.1:** Factores etiopatogénicos más frecuentes del SBA.

FACTORES LOCALES	FACTORES SISTÉMICOS	FACTORES PSICOLÓGICOS
Prótesis desajustadas. Hábitos Parafuncionales. Alteraciones dentales. Reacciones alérgicas. Infecciones. Xerostomía. Factores químicos. Galvanismo. Lengua geográfica. Lengua fisurada. Alteraciones del gusto. Galvanismo.	Alteraciones endocrinas (tiroides, diabetes, etc) Estados carenciales. Alteraciones gastrointestinales. Fármacos.	Ansiedad Depresión Cancerofobia



### 1.1.3 Características clínicas

La sintomatología ha sido descrita como una molestia crónica continua, con periodos de agudización, de inicio espontáneo, sin factor identificable de precipitación, salvo el estrés y otros factores psicológicos (**Heckmann SM y cols., 2006**).

El dolor se localiza principalmente de forma bilateral y simétrica en los dos tercios anteriores de la lengua (71% -78%), seguido por el dorso y bordes laterales de la misma, parte anterior del paladar duro, y la mucosa labial y encía; a menudo aparece en varias localizaciones. Otros lugares menos frecuentes son la mucosa bucal, piso de la boca, paladar duro y blando, y orofaringe. La localización del dolor no parece afectar el curso de la enfermedad o la respuesta a los tratamientos.

A más de la mitad de los pacientes la sintomatología aparece de forma espontánea sin ningún tipo de factor desencadenante identificable. Aproximadamente del 17% a 33% de los pacientes atribuyen el comienzo a una enfermedad anterior, como una infección del tracto respiratorio superior, procedimiento dental o el uso de medicamentos. Otras personas afirman la aparición de los síntomas directamente con el estrés (**Fedele S y cols; 2007; Klasser GD y cols; 2008; Maina G y cols; 2002; Sardella A y cols: 2006; Zakrzewska JM y cols; 2003**).



**Tabla 1.2:** Clínica del Síndrome de Boca Ardiente

	Clínica del Síndrome de Boca Ardiente
<b>Dolor</b>	
<b>Descripción</b>	Ardor
<b>Intensidad</b>	Variable, con picos de intensidad
<b>Patrón</b>	Continuo, no paroxístico
<b>Localización</b>	Independiente de trayecto nervioso. Bilateral y simétrico.
<b>Dolor durante el sueño</b>	Infrecuente
<b>Otros síntomas</b>	Disgeusia y xerostomía
<b>Signos y síntomas</b>	Ausencia de signos clínicos Anomalías senso-quimiosensoriales Perfil psicológico implicado

El ardor bucal suele aumentar progresivamente durante el día, alcanzando su máxima intensidad al final de la tarde, estando ausente el dolor durante la noche en la mayoría de los pacientes; normalmente no los despierta, pero les dificulta conciliar el sueño (**Lamey PJ y cols; 1989**).

Estos pacientes presentan a menudo cambios de humor, incluyendo irritabilidad, ansiedad y depresión. La mayoría de los estudios describen la coexistencia del ardor bucal con otros síntomas como boca seca, disgeusias, sabor metálico, sabor amargo o combinaciones de varios de ellos y/o cambio en intensidad de la percepción del gusto. Además pueden aparecer disfagia, dolor facial o dental atípicos.

La experiencia demuestra que lo que el paciente define como “ardor bucal” puede identificarse como diversas sensaciones. Aunque la sensación de quemazón o ardor puede existir por sí sola, simultánea o alternativamente puede haber otros trastornos de percepción bucal, como picor o prurito, aspereza, “pastosidad” o adhesividad, disfagia, escozor o quemazón, irritación en las papilas linguales, sabor metálico y otras disgeusias, sensación de mal aliento, intolerancia a las prótesis que



incluiría infinidad de percepciones subjetivas difíciles de describir (**Brailo y cols., 2006; Chimenos E, Marques MS, 2002; Grushka 1987; López P, Bermejo A, 1996; Maresky y cols., 1993; Palacios Sánchez y cols., 2005**).

El perfil de paciente con síndrome de Boca Ardiente es el de una mujer de edad media alta o avanzada, en la mayoría de los casos postmenopáusica, que presenta alteraciones emocionales o al menos tiene un fuerte componente psicológico en sus síntomas. Aparte de sensaciones bucales puede presentar una serie de síntomas acompañantes como cefaleas frecuentes, decaimiento, menor capacidad de concentración, insomnio y casi siempre manifiesta problemas inespecíficos de salud. Sobre el curso natural del síndrome de boca ardiente, dentro de la escasa información existente, los síntomas se producen continuamente durante meses o años sin períodos de suspensión o remisión, con una duración media de 2 a 3 años. Ha habido estudios que informan de remisión completa / parcial (con o sin intervención) en aproximadamente el 50% de los pacientes y una remisión espontánea completa en aproximadamente 20% de los pacientes dentro de los 6 a 7 años de inicio de los síntomas. La remisión de los síntomas, ya sea completa o parcial, a menudo se caracteriza por un cambio en el patrón de dolor de forma constante a una forma episódica. Contrariamente Sardella A y cols; (**Sardella A y cols; 2006**) encuentran una remisión completa espontánea solo en un 3% de los pacientes después de 5 años de seguimiento.

La molestia es continua, entre moderada y severa, acentuándose por la tarde. El comienzo puede ser gradual o bien puede comenzar de forma súbita o aguda. Mejora al comer y desaparece durante el sueño.

Se habla de estomatodinia primaria cuando no se puede relacionar con causa conocida y de estomatodinia secundaria cuando es posible identificar una causa (factor mecánico, alteración gastrointestinal, etc.)



### 1.1.4 Clasificación y Subtipos

Podemos encontrar distintas clasificaciones para el Síndrome de Boca Ardiente.

#### 1. Clasificación basada en las fluctuaciones diarias de los síntomas (Lamey PJ. y cols., 1994) (Tabla 1.3):

a) tipo I: Se caracteriza por un dolor progresivo, los pacientes se levantan sin dolor y éste va incrementándose a lo largo del día, afecta aproximadamente a un 35 % de los pacientes. En este tipo podrían estar asociadas enfermedades sistémicas, como déficit nutricionales.

b) tipo II: Los síntomas son constantes durante todo el día y les cuesta conciliar el sueño, representa el 55%. Estos pacientes suelen presentar trastornos psíquicos asociados.

c) tipo III: Los síntomas son intermitentes, con localizaciones atípicas y dolor atípico y suponen el 10%. Parece ser que en este grupo la alergia de contacto a alérgenos orales puede desempeñar un papel etiológico importante.

**Tabla 1.3:** Clasificación de los tipos de pacientes con SBA, (Lamey PJ, 1994)

TIPO I	TIPO II	TIPO III
Molestias aumentan a lo largo del día.	Molestias continuas desde la mañana.	Molestias intermitentes.
Factores no psicológicos.	Trastornos psíquicos.	Causas alérgicas.

#### 2. Clasificación de Scala y cols., (Scala A y cols., 2003) en dos formas clínicas:

a) "SBA Primario", o esencial/idiopático en el cual las causas no pueden ser identificadas.

b) "SBA Secundario", resultado de factores locales o condiciones sistémicas.



### **1.1.5 Diagnóstico del Síndrome de Boca Ardiente**

El diagnóstico de Síndrome de Boca Ardiente debe establecerse sólo después de que todas las otras posibles causas se han descartado (**Mignogna MD y cols; 2005; Ros-Lluch N y cols; 2008**).

No existen test específicos o instrumentos de medida de certeza, por lo que se realiza en ausencia de lesiones orales objetivables, es por ello un diagnóstico de exclusión de todas las otras posibles enfermedades.

Es preciso e imprescindible recabar la historia médica, dental y psicológica del paciente (**Scala A y cols; 2003**).

Debe de utilizarse un test de ansiedad-depresión, para descartar desorden psíquico así como un examen complementario para detectar una posible hiposialia (**Grushka M y cols; 2006**).

### **1.1.6 Tratamiento del Síndrome de Boca Ardiente**

#### **1.1.6.1 Generalidades**

El tratamiento debe ser adaptado a cada paciente y se recomienda un tratamiento multidisciplinar (**Minguez Serra y cols., 2007; Zarkzewska JM, 1995**).

Debe ir dirigido a corregir los procesos sistémicos y locales que podrían estar implicados en el origen de la sensación de ardor (**Bergdahl, Anneroth G, 1993; Tourne, Friction JR, 1992**). Control e instrucciones al paciente de la importancia de la higiene oral. Es necesaria la adaptación de las prótesis mal ajustadas, restauración de cúspides o aristas dentales en mal estado y la sustitución de restauraciones dentales defectuosas. La eliminación de hábitos tóxicos como el alcohol y tabaco mejora la sintomatología del síndrome. Es importante el control de hábitos parafuncionales: bruxismo, deglución atípica, interposiciones linguales, etc.; mediante la ayuda de



logopedas si fuera necesario. Se controlaran las enfermedades sistémicas como hipotiroidismo, diabetes, etc.

En pacientes que tomen fármacos xerostomizantes se les eliminarán o sustituirán por otros menos xerostomizantes; al igual que si toma antihipertensivos de tipo IECA (inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina) se intentará sustituirlos por otro tipo de antihipertensivos (**Marques Soares MS y cols., 2005**).

En el caso de mujeres postmenopáusicas se realizará terapia de reposición hormonal con estrógenos y progestágenos, aunque este tratamiento por sí solo no ha resultado eficaz como demuestran los trabajos realizados en Israel por **Pisanty S y cols; 1975**. Este autor realizó un estudio sobre 22 mujeres postmenopáusicas con sensación de sequedad y ardor en boca; dividió a las pacientes en tres grupos aplicando en uno de ellos estrona, en el segundo grupo estrona más progesterona y en el tercero placebo. Debido al reducido tamaño de la muestra, las pacientes de los tres grupos relataron una moderada mejoría en los síntomas; por lo que no existen datos suficientes para establecer conclusiones definitivas sobre la efectividad de la terapia de reemplazo hormonal.

En aquellos sujetos que presentan infecciones subclínicas por *Candida Albicans* serán tratados con antifúngicos como la nistatina, ketoconazol, clotrimazol u otros según el tipo de candidiasis que presenten.

Para los pacientes que presenten xerostomía las sustancias con efecto sialogogo, como la pilocarpina y el ácido cítrico, mascar chicle sin azúcar o parafina y los sustitutivos salivales como sustancias acuosas con enzimas, ayudan a mejorar esta patología.

La acupuntura, la hipnosis, la inyección de anestésicos locales, el uso de férulas linguales y la aplicación de láser han sido probados también como tratamiento presentando resultados contradictorios (**Gorsky M y cols., 1991, Yan Z y cols; 2012, Yang HW y cols; 2011**).



Los pacientes con alteraciones psicológicas deberán ser remitidos a un psicólogo o psiquiatra para que pueda ser tratado adecuadamente bien a través de fármacos o mediante psicoterapia. Estos pacientes sufren de episodios de ansiedad y estrés constantemente. Es muy importante explicarles la benignidad de este síndrome ya que puede ser de gran ayuda para tranquilizarlos puesto que normalmente son pacientes que han pasado por la consulta de numerosos profesionales sin que ninguno haya podido proporcionarle una solución a su problema (**Botha PJ y cols., 2001**).

Los fármacos más utilizados para tratar este síndrome son antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, analgésicos y también los protectores de la mucosa. Los antidepresivos tricíclicos en bajas dosis actúan sobre este tipo de dolor crónico como analgésicos. Los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina y nortriptilina a dosis bajas son útiles en el SBA, aunque algunos contraindican su uso en pacientes con sequedad de boca, ya que podría empeorarla. Inhibidores de la recaptación de la serotonina han resultado eficaces en algunos casos, sobre todo, cuando existe depresión asociada, tolerándose mejor por la ausencia de efectos anticolinérgicos, particularmente la sequedad de boca.

Maina G y cols; (**Maina G y cols; 2002**) evaluaron la eficacia y tolerabilidad de la amisulpirida y de los inhibidores selectivos de la serotonina (ISS) paroxetina y sertralina en el tratamiento del SBA. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir amisulpirida (50 mg/día), paroxetina (20 mg/día) o sertralina (50 mg/día), durante 8 semanas. Los tres tratamientos tuvieron una eficacia bastante alta (alrededor del 70%). No obstante, el efecto de la amisulpirida se manifestó antes, tras una semana de tratamiento. En ninguno de los tres grupos se refirieron efectos adversos graves.

También ha sido evaluado la eficacia del clonazepam vía oral o en aplicación tópica en el tratamiento del SBA. La dosis inicial vía oral fue de 0,25 mg/día y fue aumentado hasta un máximo de 3 mg/día en resultados variables. Con la aplicación local de clonazepam a dosis de 0,5 mg a 1 mg, 2 ó 3 veces al día, un 40% de los pacientes experimentaron una remisión completa de los síntomas. Un estudio



multicéntrico realizado por Gremeau-Richard C y cols. (**Gremeau-Richard C y cols; 2004**), encontraron beneficios con el clonazepam tópico. Después de 2 semanas, la mejoría de los síntomas fue total en un 41% y parcial en un 32%. Después de 6 meses, el tratamiento continuó siendo efectivo en un 54% (Tabla 1.4).

**Tabla 1.4:** Principales tratamientos para el Síndrome de Boca ardiente.

Farmacológicos	Suplementos Naturales
Capsaicina	Ácido alfa lipoico
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina, diacepam.	Aloe vera
Anticonvulsionantes/Benzodiacepinas: clonacepam, gabapentina	Ácido hidroxitirosol
	Licopeno

### 1.1.6.2 Psicoterapia

Autores como Bergdahl aconsejan el uso de psicoterapia y terapia cognitiva; en estudios realizados por este autor en Suecia en 1995 sobre 30 pacientes con un rango de edad entre 28 y 69 años divididos en dos grupos, uno de ellos recibía una hora de terapia cognitiva una vez por semana durante 12 a 15 semanas donde se les realizaba una evaluación de la intensidad de los síntomas mediante escalas visuales analógicas (de uno a siete) y un examen oral. Los autores señalan que hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la reducción de la intensidad de dolor de los pacientes que recibieron terapia conductual cognitiva en comparación con el placebo, inmediatamente después de la terapia y a los 6 meses de seguimiento.

La terapia cognitivo conductual (TCC) es el modelo terapéutico de referencia en el tratamiento psicológico del dolor crónico. Se centra en el problema doloroso y realiza



una investigación para detectar, analizar y rectificar aquellos factores psico-sociales que intervienen en la cronificación del síndrome doloroso.

Se trata de la orientación en psicología clínica más avalada por la ciencia en la actualidad dominando la práctica y la investigación clínica en gran parte del mundo.

La capsaicina tópica se usa como agente desensibilizante en pacientes con SBA, pero los pacientes no la suelen aceptar por su sabor. Se ha utilizado capsaicina sistémica (0,25%, 3 veces al día, durante 30 días) con una reducción significativa de la intensidad del dolor, comparado con el grupo placebo. No obstante, su uso no se recomienda en tratamientos prolongados, ya que un 32% de los pacientes experimentaron dolor gástrico después de 4 semanas de tratamiento (**Espinosa LS y cols; 2004; Silvestre FJ y cols; 2012**).

El ácido alfa-lipoico, es un potente agente neuroprotector que evita el daño de las células nerviosas por los radicales libres, regenera otros antioxidantes como las vitaminas C y E, aumenta los niveles de glutatión intracelular y estimula la producción de «factores de crecimiento nervioso». Gracias a su poder antioxidante reduce los síntomas de manera significativa en la mayoría de los pacientes con disgeusia idiopática y disminuye los síntomas de la neuropatía periférica en los diabéticos. Varios estudios de Femiano F y cols; (**Femiano F y cols; 2004**) sugieren que el ácido alfa lipoico puede mejorar los síntomas del SBA, muestran que, a los 2 meses, el 97% de los pacientes tratados con ácido lipoico (200 mg, 3 veces al día) experimentaron una mejora de los síntomas. Esta mejora se mantuvo durante el primer año en un 70% de los pacientes. En otros trabajos de este autor la combinación de psicoterapia (2 sesiones semanales de 1 hora durante 2 meses) y ácido alfa lipoico (600 mg al día durante 2 meses), fue significativamente más beneficiosa que el psicoanálisis solo o el ácido alfa lipoico solo. Los resultados sugieren que el ácido alfa lipoico podría complementar la psicoterapia y ser una alternativa aceptable a los fármacos psicoactivos. Estudios posteriores realizados por otros investigadores han demostrado una eficacia limitada (**Carbone M y cols; 2009; Lopez Jornet P y cols; 2009**).



### 1.1.6.3 Antidepresivos tricíclicos

Los factores psicológicos tienen una gran importancia en el síndrome de boca ardiente, por ello se ha demostrado la eficacia de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de dicho síndrome. Entre ellos destaca la amitriptilina (dosis de 10 a 150 mg por día) o nortriptilina; los ansiolíticos como el diazepam (dosis de 6 a 15 mg por día) y otros derivados benzodiazepínicos.

Estudios como el de Maina G. y cols. (**Maina G y cols; 2002**), compararon el uso de amisulprida, paroxetina y sertralina sobre un grupo de 76 pacientes con Síndrome de Boca Ardiente. Este autor dividió la muestra en tres grupos, el grupo de amisulprida recibía 50 mg/día, la dosis para el grupo de paroxetina era de 20 mg/día y por último 50 mg/día para el de sertralina durante ocho semanas. No incluía grupo placebo. Utilizó escalas visuales analógicas para medir la intensidad de dolor y la escala de Hamilton para la depresión. Los resultados mostraron diferencias significativas en cuanto a la mejoría de los síntomas en comparación con las escalas visuales analógicas y las escalas de Hamilton iniciales. No se hallaron efectos secundarios importantes. Destacaron que el efecto placebo puede influir sobre los resultados positivos.

Estudios más recientes como el llevado a cabo por Demarosi en 2007 han intentado valorar la eficacia de la levosulpirida, un fármaco antipsicótico y antidepresivo, en el tratamiento del Síndrome de Boca Ardiente. El estudio constaba de 44 pacientes que padecían el Síndrome de Boca Ardiente fueron sometidos a tratamiento con dosis de 100 mg de levosulpirida (cápsulas de 50 mg/ 2 veces al día) durante 8 semanas. La intensidad de los síntomas se midió mediante escalas visuales analógicas de 0 a 8. Completaron el tratamiento sólo 39 de los 44 pacientes iniciales, de los que no lo hicieron, 2 fueron por presentar distonías y 3 por vértigos. De los 39 restantes ninguno refirió una remisión completa, 28 señalaron una mejoría leve y 11 ninguna mejoría. La respuesta fue mejor en aquellos pacientes que habían desarrollado el síndrome recientemente. (**Demarosi F y cols; 2007**).



En el año 2009, Yamazaki y cols; realizaron un estudio prospectivo de 12 semanas de duración en el cual administraron paroxetina (10-20 mg/día) a 71 pacientes con Síndrome de Boca Ardiente. La dosis fue incrementándose hasta alcanzar un máximo de 30 mg/día. Los resultados mostraron que alrededor del 80% de los pacientes experimentaron una reducción en el dolor, consiguiéndose una remisión completa de los síntomas en un 70,4%, y observándose una baja incidencia de reacciones adversas, sin ser estas de carácter serio. (Yamazaki y cols., 2009).

#### 1.1.6.4 Anticonvulsivantes/ Benzodiacepinas

La transmisión del impulso nervioso a nivel sináptico está mediada por dos neurotransmisores principales: el ácido glutámico, que actúa como excitador favoreciendo la despolarización de la neurona al abrir los canales iónicos de Na<sup>+</sup> y el GABA que ejerce el papel de inhibidor al inducir la apertura de los canales de Cl<sup>-</sup>. Los anticonvulsivantes pueden actuar por tanto a dos niveles: inhibiendo la acción del ácido glutámico o favoreciendo la acción del GABA. Por otra parte, el mecanismo de acción puede centrarse en la liberación del neurotransmisor a nivel presináptico o en la acción sobre los canales iónicos a nivel postsináptico.

En 1998 Grushka y cols; llevaron a cabo un estudio con Clonazepam en 30 pacientes con SBA a los que se administró una dosis de 0,25 mg antes de dormir durante una semana, con un aumento de la dosis no mayor de 0,25 mg por semana hasta una dosis máxima no superior a 3 mg por día dividida en tres dosis. Se registró el dolor siguiendo una escala de 5 puntos (empeoramiento, sin cambios, ligera mejoría, moderada mejoría e importante mejoría). Todos estos pacientes tomaron Clonazepam durante un mínimo de 2 meses y durante un periodo máximo de 2 años. Se distinguieron 3 grupos: un grupo que señalaba alguna mejoría (leve, moderada o importante) y que aún estaba tomando la medicación (43%), un segundo grupo que manifestaba tener mejoría (leve, moderada o importante) pero que había interrumpido el tratamiento por



los efectos adversos u otras razones (27%) y un tercer grupo que no encontró beneficios o incluso empeoró con el Clonazepam y decidió interrumpir la medicación (30%).

Los resultados del estudio sugirieron que el Clonazepam es más efectivo en dosis bajas y parece ser más efectivo en los pacientes más jóvenes y que presentan sensación de ardor durante pocos años de evolución. Parece reducir las molestias subjetivas de las alteraciones del sabor. El aumento en la dosis parece estar asociado a la aparición de efectos adversos (sedación y cambios en la conducta).

Un ensayo realizado por **Heckmann en 2006** investigó los posibles efectos terapéuticos de la gabapentina en el SBA dado los beneficios que dicha sustancia tiene sobre las neuropatías. Administró gabapentina a 15 pacientes en dosis iniciales de 300 mg por día (300 mg al día cada 2 días hasta un máximo de 2400 mg al día). Siete pacientes fueron tratados durante 2 semanas, seis pacientes durante 4 semanas y dos durante 6 semanas. Se midió mediante escalas visuales analógicas de 0 (sin dolor) a 10 (dolor máximo), test de olfato y gusto antes y después del tratamiento, escalas de humor y test de Beck para la depresión. Se obtuvo que la gabapentina no tuvo efectos en las escalas de dolor, humor y en los valores del test de Beck, sólo dos pacientes indicaron descenso en la intensidad del dolor en 3 puntos y otros dos un descenso de 2 puntos en la intensidad, lo que indicó que la gabapentina tiene poco o ningún efecto sobre los pacientes con SBA que siguieron el tratamiento durante una media de 3,3 semanas.

Una posible explicación para el fracaso de la gabapentina en el SBA es que la presencia de neuropatías no sea el mecanismo fisiopatológico subyacente en dicho síndrome (**Heckmann SM y cols; 2006**).

#### 1.1.6.5 **Ácido alfa-lipoico y complejos vitamínicos**

El ácido lipoico, también llamado ácido alfa-lipoico o ácido tióctico, es un ácido graso que contiene sulfuro. Es una antioxidante que neutraliza los radicales libres. A diferencia de otros antioxidantes es tanto hidrosoluble como liposoluble.



Se cree que ciertas enfermedades nerviosas son causadas por daño de radicales libres. Gracias a su solubilidad combinada al agua y grasa, el ácido lipoico puede entrar a todas las puertas de una célula nerviosa y potencialmente protegerla contra el daño.

El organismo fabrica suficiente ácido lipoico para suplir sus requerimientos; no son necesarias fuentes externas. Sin embargo, varias enfermedades parecen estar acompañadas de bajos niveles de ácido lipoico: diabetes, cirrosis hepática y aterosclerosis, lo que sugiere (pero no comprueba de manera definitiva) que la complementación sería útil.

La dosis indicada de ácido lipoico oral para tratar las complicaciones en la diabetes son de 100 a 200 mg tres veces al día. En estudios que descubrieron beneficios, con frecuencia fueron necesarias varias semanas de tratamiento para que los efectos se desarrollaran en su totalidad (**Kamenova P, 2006**).

Para usarse como un antioxidante general, se recomienda una dosis baja de 20 a 50 mg diarios.

El ácido lipoico ha sido usado ampliamente para tratar la neuropatía periférica diabética. Se tiene la hipótesis de que los radicales libres juegan un papel importante en la neuropatía y partiendo de este hecho, el ácido lipoico ha sido probado como un tratamiento. Sin embargo, la evidencia de beneficios está limitada a estudios que emplearon la forma intravenosa.

Otras neuropatías que también pueden derivarse de la diabetes como la “neuropatía autonómica cardíaca” conlleva a irregularidades del ritmo cardíaco. Existe evidencia de que los suplementos de ácido lipoico pueden ser útiles para esta enfermedad (**Bilska A, Wlodek L; 2005**).

Estudios preliminares y a veces contradictorios sugieren que el ácido lipoico puede mejorar otros aspectos de la diabetes, incluyendo el control de la glucemia en sangre y el desarrollo de complicaciones a largo plazo como la enfermedad cardíaca y renal (**Wollin SD, Jones PJ, 2003; Yi X, Maeda N, 2006; Zhang y cols, 2007**).



En 2009, López-Jornet P y cols; estudiaron la eficacia del ácido alfa lipoico sobre 60 pacientes con Síndrome de Boca Ardiente, de los cuales 30 fueron tratados con ALA (Thioderm) 800 mg/día durante ocho semanas, y los otros 30 fueron tratados con placebo. Los síntomas fueron medidos utilizándose una escala visual analógica (EVA), obteniéndose unos resultados que no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. **(López-Jornet P y cols., 2009).**

También en el año 2009, Carbone M y cols; realizaron un estudio doble-ciego con ácido alfa lipoico y placebo sobre 66 pacientes durante 8 semanas, en el cual se evaluaron los síntomas mediante escala visual analógica (EVA) y cuestionario de dolor McGill (MPQ). Tanto el grupo de pacientes tratado con ALA como el de placebo presentaron una disminución significativa en la puntuación de las escalas al finalizar el estudio. Debido al importante efecto placebo encontrado, no se pudo afirmar que el ácido alfa lipoico tuviera un papel importante en la mejora de los síntomas. **(Carbone M y cols., 2009).**

#### **1.1.6.6 Aloe Vera**

Entre las principales propiedades del aloe vera destaca su actividad cicatrizante y emoliente, sumado a la actividad inmunoestimulante que tienen los polisacáridos del gel.

Hallazgos sobre estudios in vivo y sobre animales han sugerido que el Aloe Vera puede favorecer la cicatrización de las heridas gracias a la vasoconstricción y agregación plaquetaria local mejorando la oxigenación, neutralizando radicales libres, aumentando la formación de colágeno, inhibiendo la colagenasa y metaloproteinasas y activando macrófagos **(Heggie S y cols., 2002).**

En 2008, Choonhakarn y cols; realizaron un estudio doble ciego para valorar la eficacia del *Aloe Vera* gel en el tratamiento del Liquen plano oral (LPO). Trataron a un grupo de 54 pacientes de los cuales la mitad recibió el *Aloe Vera* mientras que la otra mitad el placebo. Los pacientes aplicaron el tratamiento 2 veces al día durante un



periodo de 8 semanas. En este trabajo el *Aloe Vera* resultó ser efectivo en el tratamiento del LPO comparado con el placebo. Encontraron que el 89% de los pacientes tratados con el *Aloe* mejoraron, de los cuales el 7% tuvieron una completa remisión de las lesiones mientras que en el grupo tratado con placebo sólo el 4% experimentó mejoría pero sin llegar a desaparecer las lesiones (**Choonhakarn y cols., 2008**).

En 2010, se evaluó en otro estudio doble ciego la eficacia de la aplicación tópica de *Aloe Vera* en pacientes con liquen plano comparado con placebo. El número total de pacientes incluidos fue de 64 (32 con aloe vera y 32 con placebo) a una dosis de 0,4 ml (70% de concentración) tres veces al día. Para medir el dolor se usó una Escala Visual Analógica (EVA), al igual que se empleó el Perfil de Impacto en Salud Oral (OHIP-49) y la escala de Ansiedad-Depresión Hospitalaria (HAD). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación al dolor tras 6 y 12 semanas, pero si se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la calidad de vida de los pacientes, ya que el grupo con aloe vera obtuvo una mejor puntuación que el grupo placebo. (**Salazar- Sánchez N y cols., 2010**).

Más recientemente en 2011 se llevó a cabo un estudio prospectivo aleatorizado-doble ciego para evaluar la eficacia del aloe vera aplicado con un protector lingual comparando esto con un placebo para tratar el síndrome de boca ardiente. Para ello se necesitaron 75 pacientes con síndrome de boca ardiente (SBA) se dividieron en tres grupos al azar: Grupo I (lengua con protector lingual, tres veces al día ) , Grupo II (lengua con protector y 0,5 ml de aloe vera al 70 %, tres veces al día ) y el Grupo III (protector lingual y 0,5 ml de placebo tres veces al día ) . Los síntomas fueron evaluados mediante la escala analógica visual (VAS), mientras que los perfiles psicológicos de pacientes fueron evaluados utilizando la escala Hospital de Ansiedad - Depresión y su calidad de vida mediante el Perfil de Impacto de Salud Oral 49 (OHIP-49). El tratamiento se llevó a cabo durante 3 meses. Se observó que los valores de dolor en la escala analógica visual mejoraron en los tres grupos de estudio, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En cuanto a la calidad de



vida, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. La mejoría clínica global fue mayor en el grupo II. Este estudio llegó a la conclusión que la prescripción concomitante del protector lingual y aloe vera es efectiva para el tratamiento de pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (**López Jornet P y cols; 2011**).

### 1.1.6.7 Antioxidantes

#### A. ACEITE DE OLIVA

El aceite de oliva es un producto complejo formado por un número diversos compuestos. Las propiedades saludables del aceite han sido atribuidas al elevado contenido de ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs), fundamentalmente ácido oleico. Los efectos saludables atribuidos al ácido oleico como son la mejora de la función endotelial y la baja susceptibilidad a la oxidación de la LDL circulante. Sin embargo, lo que verdaderamente diferencia el aceite de oliva de otros aceites vegetales es el contenido en compuestos fenólicos.

En los últimos años se han comprobado las propiedades antioxidantes de los compuestos fenólicos del aceite de oliva, demostrando que el hidroxitirosol y la oleuropeína son potentes captadores del anión superóxido y otras especies reactivas posiblemente implicados en el inicio de la enfermedad coronaria cardiaca y la mutagénesis. Además, el hidroxitirosol y la oleuropeína también son capaces de modular procesos enzimáticos, algunos de los cuales pueden ser relevantes para la enfermedad coronaria. Por ejemplo, el hidroxitirosol ha demostrado ser capaz de inhibir la agregación de plaquetas, sugiriendo un potencial antitrombótico (**Gonzalez Santiago MP 2005**).

#### Composición del Aceite de Oliva Virgen (AOV) (Tabla 1.5)

El AOV está compuesto por una fracción oleosa de compuestos mayoritarios en un 96-98% y una fracción no oleosa de compuestos minoritarios en un 1,5%.

A) **Fracción oleosa:** la parte más importante de los compuestos mayoritarios está constituida por triglicéridos. El resto está principalmente compuesto por ácidos



grasos libres y otros componentes menores como mono y diacilgliceroles, fosfatidas, ceras y ésteres de esteroles.

**B) Fracción no oleosa:** está formada por compuestos no volátiles que se obtienen tras la reacción de saponificación del aceite con un hidróxido alcalino y posterior extracción con un disolvente. Contiene lípidos de origen natural como esteroles, alcoholes alifáticos superiores, pigmentos e hidrocarburos (**González Gómez-Navarro C; 2009**).

**Tabla 1.5:** Composición del aceite de oliva.

Composición del aceite de oliva	
Fración oleosa 98%-99%	Fración no oleosa 1,5%

Ácidos grasos saturados	Ácidos grasos monoinsaturados	Ácidos grasos poliinsaturados
15%	73%	10%

Compuestos	Funciones	
<b>Terpenos</b>	Escualeno Carotenos	Provitamina A
<b>Tocoferoles</b>	$\alpha$ -tocoferol $\beta$ y $\gamma$ -tocoferol $\delta$ -tocoferol	Vitamina E Antioxidantes
<b>Esteroles</b>	$\beta$ -sitosterol	Hipocolesterolemiente



	Campesterol Estigmasterol	
<b>Compuestos fenólicos</b>		Antioxidantes
<b>Otros</b>	Clorofila Alcoholes Éteres Ésteres Derivados furánicos Etc.	Propiedades organolépticas Aroma y color

## **B. LICOPENO**

El licopeno es un carotenoide, principal pigmento responsable de la característica coloración roja del tomate (*Lycopersicon esculentum*) y sus productos derivados, y se sintetiza exclusivamente por plantas y microorganismos.

El licopeno es una sustancia química responsable de brindar el color rojo de las frutas y verduras. Es soluble en grasas y pertenece a la familia de carotenoides como el  $\beta$ -caroteno, sustancias que el cuerpo humano no sintetiza, sino algunos vegetales y microorganismos.

El tomate es un importante producto agrícola en todo el mundo. Los tomates y los alimentos a base de tomate son considerados alimentos saludables por diversas razones, entre las que está presentar bajo contenido calórico y grasa, estar libres de colesterol y ser una buena fuente de fibra y proteínas. Además, los tomates son ricos en vitamina A y C,  $\beta$ -caroteno y licopeno. El color rojo profundo característico de los tomates sirve como parámetro de la calidad total de la fruta. Los tomates y sus productos derivados son las mayores fuentes de licopeno y son considerados importantes contribuidores de carotenoides en la dieta humana.



En los alimentos, el licopeno se encuentra ligado a la matriz en su forma trans, lo que impide su liberación completa y lo hace menos susceptible para la digestión y absorción en el aparato digestivo humano. Se recomienda que para lograr un mejor aprovechamiento se consuma procesado. El procesamiento mediante el calor, rompe las paredes celulares, debilitando las fuerzas de enlace entre el licopeno y la matriz del tejido, lo que aumenta el área superficial disponible para la digestión debido a que el tratamiento térmico de la cocción transforma las formas isoméricas trans del licopeno, a cis (5-cis, 9-cis, 13-cis y 15-cis) mejorando su biodisponibilidad. mejor el jugo de tomate procesado que el jugo de tomate crudo, y que si se calienta el jugo de tomate durante 7 minutos a 90° C y 100° C, se pierde sólo una pequeña proporción de licopeno (1,1 y 1,7% respectivamente), lo que confirma su estabilidad (**Agarwal A y cols; 2001**).

La facilidad con la que se incorpora el licopeno en el organismo, es decir, su biodisponibilidad es diferente según la forma en que sea consumido. Por ejemplo, cuando es ingerido con aceite se facilita su absorción (**Nguyen ML y cols; 1998**).

Las investigaciones confirman que la absorción intestinal del licopeno es mejor cuando este se calienta, debido a que el licopeno se absorbe mejor a través de las grasas y aceites por su liposolubilidad. Aparte, a temperaturas altas se rompen las paredes celulares del fruto, que son las que dificultan la absorción del licopeno (**Waliszewski KN y cols; 2010**).

Algunos autores (**Periago MJ y cols; 2001**) estudiaron el mecanismo de acción del licopeno. La ingesta de licopeno ha mostrado un incremento en los niveles y tejidos circulatorios. Al actuar como un antioxidante, puede atrapar especies reactivas de oxígeno (EROS) y reducir el estrés oxidativo y el peligro de oxidación de los componentes celulares, incluyendo lípidos, proteínas y ADN. Mientras el daño oxidativo de lípidos, proteínas y ADN está implicado en el desarrollo de las enfermedades crónicas, tales como las cardiovasculares, el cáncer y la osteoporosis, el licopeno actúa como potente antioxidante.



Por lo tanto, la actividad que tiene el licopeno sobre los radicales libres le profiere un importante papel como protector contra el estrés oxidativo. El licopeno puede funcionar como antioxidante por diversos mecanismos, y uno de los mejor documentados es en el que secuestra al oxígeno en singlete.

También se ha sugerido que el licopeno puede actuar como antioxidante *in vivo* reparando la vitamina E y la C de los daños frente a los radicales **(Chenj y cols; 2013)**.

Además de esta actividad, el licopeno puede sobreestimar la respuesta antioxidante (ARE) estimulando la producción de enzimas celulares como la superóxido dismutasa, glutatión S-transferasa y la quinona reductasa, que protegen a las células de las especies reactivas del oxígeno y de otras moléculas electrofílicas.

#### Enfermedades cardiovasculares y licopeno

Hay que hacer hincapié en los niveles séricos de colesterol como un biomarcador para el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. Diversos estudios indican que el consumo de antioxidantes como el licopeno contenido en los tomates y sus productos puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El licopeno ha demostrado tener efecto hipocolesterolémico *in vivo e in vitro*.

La hipertensión es uno de los mayores problemas de salud de la población. Existen diversos factores y condiciones a los que se puede atribuir su ocurrencia, como factores genéticos, historia familiar de hipertensión, obesidad, sedentarismo, exceso en la ingesta de sal, consumo de alcohol y cigarrillos, estrés, edad, niveles hormonales y anormalidades en el sistema nervioso y circulatorio. Las EROS generadas endógenamente pueden afectar múltiples tejidos, ya sea directamente o a través de la depleción del óxido nítrico e inclusión de contracción y disfunción endotelial vascular, remodelamiento hipertrófico en los vasos sanguíneos y miocardio, reabsorción de la sal y decremento en la filtración glomerular en el riñón, e incremento eferente de la actividad simpática del sistema nervioso central. A pesar de que son empleados varios agentes farmacéuticos en el tratamiento efectivo de la hipertensión, existe un



considerable interés en el uso de componentes naturales de alimentos para su tratamiento.

### Enfermedades neurodegenerativas y licopeno

Entre las enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso que incluye al cerebro, a la médula espinal y a los nervios periféricos están la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, esclerosis amiotrófica lateral y epilepsia. El estrés oxidativo está empezando a ser considerado un importante factor causal y también como factor secundario en la patogénesis de estas enfermedades. El alto contenido lipídico del sistema nervioso, la baja capacidad antioxidante y la presencia de hierro, además de su elevada actividad metabólica, lo hacen particularmente susceptible de daño oxidativo. Diversos sistemas antioxidantes han mostrado una efectiva mitigación del efecto neurotóxico de las especies reactivas de oxígeno. Diversos estudios *in vitro* han demostrado la efectividad de los antioxidantes al proteger el tejido nervioso del daño de los radicales libres. Casi todos los antioxidantes dietarios se dirigieron en la mayoría de los estudios al papel de la vitamina A, C y E junto con el  $\beta$ -caroteno y mostraron una prevención del daño neuronal debido al estrés oxidativo. Se conocen pocos estudios sobre el papel del licopeno en las enfermedades neurodegenerativas.

### Licopeno y apoptosis

Muchos estudios *in vitro* con células de varios tipos de cáncer humano han identificado al licopeno como promotor de la apoptosis y por tanto un potencial agente quimioterapéutico. Han observado que el licopeno induce la apoptosis con relación dosis dependiente en células de cáncer de próstata. Indicadores específicos de apoptosis se han observado en su línea celular LNCaP, incluyendo una disminución de la función mitocondrial, reducción del potencial transmembrana de la mitocondria (relacionado con el citocromo c) y un incremento en la unión de anexina V. No obstante se ha



observado que el licopeno parece tener mucho mayor efecto apoptótico en las células de cáncer humano que en el resto de líneas celulares testadas hasta la fecha (**Levy J y cols; 1995**).

#### Licopeno y metástasis

En diversos estudios el licopeno ha mostrado poseer actividad anti-metastásica y anti-invasiva. Estos estudios demuestran que el licopeno, al menos en altas dosis, que no son fisiológicamente alcanzables, puede inhibir la metástasis e invasión.

#### Otras enfermedades y licopeno

La mayoría de los trabajos demuestran el efecto protector del licopeno, aunque casi todos se han enfocado a la prevención de las enfermedades crónicas y cáncer, principalmente de próstata; sin embargo, el licopeno puede estar involucrado en la protección contra otro tipo de enfermedades. Esto se basa en la hipótesis de que el estrés oxidativo es un importante factor etiológico que causa la mayoría de las enfermedades degenerativas. Con referencia a otros padecimientos, la comunidad científica se ha dado a la tarea de investigar más a fondo el papel que desempeña el licopeno en enfermedades de la piel, artritis reumatoide, enfermedades periodontales y procesos inflamatorios (**Gonzalez Santiago MP; 2005**).



## 1.2 Estrés oxidativo

El oxígeno es un elemento imprescindible para la vida, pero solo el 95% del que consumimos sigue la ruta fisiológica en condiciones normales, el resto sufre sucesivas reducciones donde se generan moléculas altamente tóxicas denominadas especies reactivas del oxígeno EROs. El oxígeno se encuentra en su forma más estable ( $O_2$ ); así es poco reactivo con una velocidad de reacción a temperatura fisiológica baja. Sin embargo por reacciones puramente químicas, por acciones enzimáticas o por efecto de las radiaciones ionizantes, se pueden producir una serie de especies químicas reactivas, prooxidantes o radicales libres (altamente reactivos) que son capaces de dar lugar a múltiples reacciones con otros compuestos presentes en el organismo y producir daño celular.

Un radical libre es una molécula o fragmento de molécula que contiene uno o más electrones desapareados en su orbital externo. En el medio biológico, los radicales libres son compuestos generalmente oxigenados y se consideran responsables del daño oxidativo de macromoléculas biológicas como el ADN, lípidos, carbohidratos y proteínas.

Los radicales libres más importantes en biología humana son el superóxido ( $O_2^-$ ), el hidroxilo ( $OH^-$ ) y el óxido nítrico ( $NO^-$ ). Se les implica en muchos procesos patológicos como enfermedades neoplasias, la diabetes, la patología, etc., así como en procesos neurodegenerativos. Además también están implicados en procesos fisiológicos como el envejecimiento o el daño causado por el ejercicio agotador.

El estrés oxidativo, debido a la dificultad existente para detectar directamente los radicales libres, se puede conocer mediante la medición de los productos de las reacciones oxidativas (peroxidación lipídica, oxidación del DNA, oxidación de proteínas), o mediante el conocimiento de la depleción de sustancias antioxidantes. Se define como una alteración del equilibrio entre las especies prooxidantes y las antioxidantes a favor de las primeras. La formación de cierta cantidad de radicales libres



es un proceso normal como producto de infinidad de reacciones químicas imprescindibles para la vida celular. Dichos radicales no son dañinos en condiciones normales ya que la célula está provista de gran cantidad de mecanismos antioxidantes. Cuando la capacidad de los mecanismos antioxidantes es superada por las agresiones oxidativas nos encontramos ante el estrés oxidativo.

De los principales tipos de biomoléculas, los lípidos, y sobre todo los ácidos grasos poliinsaturados, son los más susceptibles de ser atacados por radicales libres ya que un solo ataque por un radical libre produce una reacción en cadena que da lugar a la formación de un gran número de productos de oxidación como malondialdehído y 4-hidroxinonenal e hidrocarburos de cadena corta. Muchos de los aldehídos reaccionan rápidamente con los componentes celulares causando mutaciones en el DNA y produciendo daños estructurales y funcionales al reaccionar con proteínas. La peroxidación lipídica se considera como un factor muy importante en el envejecimiento celular.

El ADN también es susceptible de daño oxidativo en todos sus componentes. Cuando la replicación del ADN dañado tiene lugar antes de la reparación o cuando se repara de forma incorrecta tiene lugar una mutación. Los glúcidos reaccionan con facilidad con los radicales hidroxilo. Por ello se ha observado que diversos polisacáridos actúan como protectores celulares. El daño oxidativo a los glúcidos reviste importancia cuando se trata de polisacáridos de función estructural, ya que da lugar a procesos degenerativos.

#### Indicadores de estrés oxidativo

Dada la importancia del daño que el estrés oxidativo puede producir en las células y en el organismo, se ha intentado encontrar formas de medirlo. Entre los indicadores propuestos los más relevantes son el cociente glutatión oxidado/glutatión reducido (GSSG/GSH) como indicador de daño oxidativo en el citosol, el malondialdehído (MDA) y el hidroxinonenal como indicadores de daño a los lípidos, 8-



hidroxi-2'-desoxiguanosina como indicador de daño de ADN y grupos carbonilo en proteínas y 2-oxohistidina como daño en proteínas (Tabla 1.6).

**Tabla1.6:** Enfermedades humanas asociadas a la generación de ROS/RNS.

Órgano/Sistema	Ejemplos
Sistema inmune	Glomerulonefritis, vasculitis, enfermedades autoinmunes, hepatitis.
Sistema cardiovascular	ACV, infarto de miocardio, talasemia y otras enfermedades crónicas, cardiopatía alcohólica, aterosclerosis, cardiotoxicidad por antraciclina, intoxicación por plomo, malaria.
Sistema respiratorio	Enfisema, hiperoxia, displasia bronco-pulmonar, toxicidad por paraquat, asma, asbestosis, EPOC.
Sistema renal	Síndromes nefróticos autoinmunes, nefrotoxicidad por metales pesados, hemodiálisis.
Sistema digestivo	Alcoholismo, daño hepático por endotoxinas e hidrocarburos halogenados, pancreatitis.
Sistema nervioso y cerebro	Oxígeno hiperbárico, exposición a neurotoxinas, deficiencia de vitamina E, enfermedades neurodegenerativas, sobrecarga de aluminio.

### Antioxidantes

El organismo posee una serie de sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos para neutralizar la acción de los radicales libres. Pueden actuar previniendo la formación de radicales libres o interceptando el ataque de los mismos, secuestrando metabolitos reactivos y convirtiéndolos en moléculas más estables, amplificando la resistencia de las dianas biológicas sensibles al ataque de los radicales, facilitando la



reparación o manteniendo un ambiente favorable para la actuación de otros antioxidantes.

Como **antioxidantes enzimáticos** más importantes tenemos:

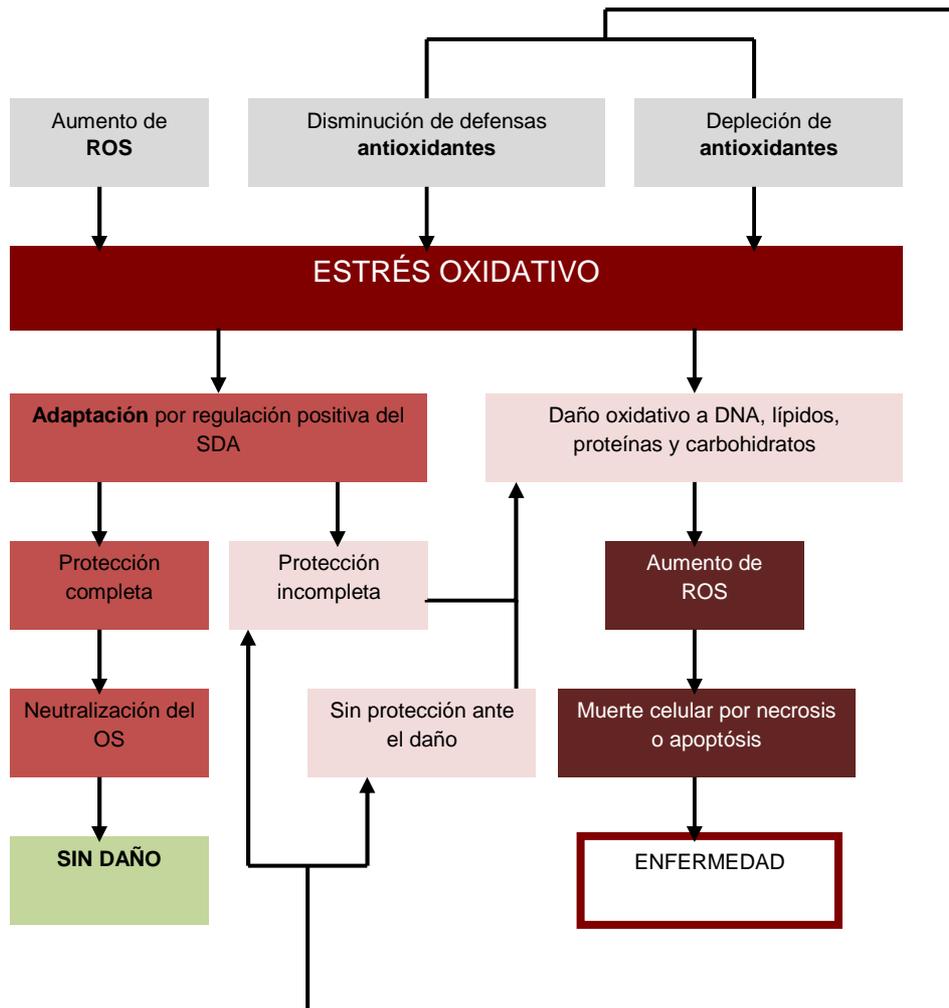
- *Superoxido dismutasa (SOD)*: cataliza la reacción que transforma el radical superóxido en peróxido de hidrogeno.
- *Glutation peroxidasa*: convierte el peróxido de hidrogeno y los peróxidos de lípidos en moléculas inocuas (utilizando el glutatión reducido como dador de equivalentes reductores. La mayor parte de su actividad se encuentra en el citosol aunque también está presente en la matriz mitocondrial.
- *Catalasa*: elimina peróxido de hidrogeno dando lugar a agua y oxigeno. Este enzima se encuentra fundamentalmente en los peroxisomas y en menor medida en mitocondrias y citosol.
- *Enzimas de síntesis del glutatión*: Este metabolito se sintetiza en 2 reacciones dependientes de adenosina trifosfato (ATP). En la reacción de la g-glutamil cisteil sintetasa (g-GCS) se forma un dipeptido a partir del acido glutamico y la cisteina, y en el segundo paso actúa la glutatión sintetasa (GS), la cual agrega glicina al dipeptido g-glutamilcisteina La g-glutamil cisteil sintetasa, o tambien glutamato cistein ligasa (GCL) es un enzima compuesto por una subunidad catalítica (GCLC) y otra moduladora (GCLM). La subunidad catalítica constituye la actividad enzimática mientras que la moduladora incrementa la eficiencia catalítica de la GCLC.



Dentro de los **antioxidantes no enzimáticos** tenemos:

- *Glutation*: el sistema glutation-glutation peroxidasaglutation reductasa es uno de los principales mecanismos protectores de la célula frente al estrés oxidativo . Además interviene en la síntesis de ADN y de proteínas, decodificación de xenobioticos, modulación de actividades enzimáticas, homeostasis del calcio y regulación de la proliferación celular.
- Otros: vitamina C, vitamina E (Tabla 1.7) (**Dalle-Donne y cols; 2003**).

**Tabla 1.7:** Resumen sobre las consecuencias del estrés oxidativo en la supervivencia celular.





## 2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



## 2.1 Justificación e Hipótesis

La causa y los mecanismos del síndrome de boca ardiente (SBA) son todavía desconocidos aunque se han sugerido multitud de factores implicados. Las molestias son percibidas por el paciente desde moderadas a severas y estas no son constantes en su aparición ni en su intensidad. Entre los posibles factores implicados sigue siendo un campo abierto para nuevas investigaciones, por lo que el diagnóstico y tratamiento en ocasiones son controvertidos.

En relación al tratamiento se han postulado diferentes opciones terapéuticas con resultados variables. El tratamiento debe ser adaptado a cada paciente y se recomienda un tratamiento multidisciplinar. Entre los más utilizados nos encontramos anestésicos, analgésicos y antihistamínicos. Otros fármacos indicados son la capsaicina, amilsupiride, paroxetina, sertralina, gabapetina y clonacepan. Además se ha realizado tratamiento de psicoterapia sola o asociada a alguno de los fármacos.

En el SBA idiopático, estudios recientes han sugerido el beneficios del ácido alfa lipoico como un fármaco útil en diversas neuropatías y parece posible por lo tanto, en base a esta respuesta y a la evidencia que el SBA es una neuropatía periférica provocada por los acontecimientos psicológicos estresantes cuya persistencia puede explicar la resistencia a la terapia farmacológica o la reactivación con el cese de la terapia.

Los beneficios para la salud del consumo de aceite de oliva podrían estar vinculados tanto a sus propiedades antioxidantes como a su alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados. Cuando se utiliza de manera tópica, se le han atribuido propiedades anti-envejecimiento que potencian la elasticidad y protege de las agresiones, mantiene su hidratación y firmeza. Por su contenido en ácidos grasos esenciales, el aceite de oliva es útil para mantener la integridad de las membranas celulares.



El licopeno posee propiedades antioxidantes, y actúa protegiendo a las células humanas del estrés oxidativo, producido por la acción de los radicales libres, que son uno de los principales responsables de las enfermedades cardiovasculares, del cáncer y del envejecimiento. Además, actúa modulando las moléculas responsables de la regulación del ciclo celular. Es un potente neutralizador de radicales libres (óxido y peróxido) atenuando los daños oxidativos sobre los tejidos más allá de las propiedades antioxidantes, a estos compuestos se les atribuye otra serie de actividades biológicas beneficiosas para la salud incluyendo, entre otras, acciones cardioprotectoras, anticancerígenas y neuroprotectoras, ya que pueden interactuar con funciones celulares a diferentes niveles tales como inducción de enzimas o cascadas de señalización intracelular por interacción con receptores de membrana y/o nucleares.

Nuestra hipótesis se basa en que aceite de oliva asociado con licopeno por su actividad protectora de la oxidación podría tener efectos beneficiosos y estas propiedades podrían hacer ser un producto efectivo en el manejo de pacientes con SBA.

## 2.2 Objetivos

Los objetivos de este trabajo pueden ser descritos en dos niveles: un objetivo general que determina el planteamiento global de la investigación y unos objetivos específicos que articulan y ordenan los diversos aspectos del objetivo general.

El **objetivo general** es estudiar la eficacia clínica del aceite de oliva mas licopeno en pacientes con SBA aplicados en forma tópica en spray durante tres meses.

El objetivo general ha sido desglosado en una serie de objetivos específicos que nos permiten sistematizar y responder a los diferentes aspectos que plantea nuestro estudio.



Los **objetivos específicos** serán los siguientes:

1. Determinar el perfil bioquímico durante los 3 meses de aplicación del tratamiento.
2. Estudiar el efecto sobre el dolor y/o ardor, de la aplicación de aceite de oliva más licopeno *versus* placebo durante tres meses, en pacientes con SBA.
3. Valorar cómo influye el tratamiento/placebo sobre la ansiedad-depresión en pacientes con SBA durante tres meses.
4. Analizar la influencia en relación a la calidad de vida general y oral.
5. Determinar el estrés oxidativo en saliva.



# 3 MATERIALES Y MÉTODOS

---



## 3.1 Material

### 3.1.1 Muestra Clínica

La población de nuestro estudio incluye pacientes diagnosticados de Síndrome de Boca Ardiente por el departamento de Medicina Bucal situado en la Clínica Odontológica del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia. Han sido estudiados 60 pacientes, 30 de los cuales serán tratados con aceite de oliva y licopeno, y los 30 restantes con placebo, siendo un estudio a doble ciego.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki (Anexo 2).

Todos los pacientes eran voluntarios no remunerados. El estudio fue autorizado por el Comité de Bioética de la Universidad de Murcia (Anexo 1).

#### Criterios de inclusión

1. Paciente mayor de 18 años.
2. Sintomatología de ardor, escozor de forma continua, sin causa que lo justifique.
3. Consentimiento informado escrito antes de participar en el estudio.

#### Criterios de exclusión

1. Historia previa de hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes de las medicaciones o materiales usados en el estudio.
2. Embarazo o lactancia.
3. Tratamiento con radioterapia o que inicien su tratamiento durante el transcurso del estudio.
4. Lesiones en mucosa oral.



5. Uso de inhaladores orales para el tratamiento de patologías respiratorias.
6. Pacientes que requieran el cambio de alguna de sus medicaciones sistémicas.
7. Sintomatología debida a otras causas: candidiasis, liquen.

Todos los pacientes fueron informados e instruidos para evitar la utilización de otros tratamientos para el Síndrome de Boca Ardiente durante el periodo de inclusión en el estudio.

### **3.1.2 Producto de estudio**

El producto utilizado en nuestro estudio fue aceite de oliva y licopeno. Tanto el producto como el placebo fueron proporcionados a los pacientes en envases opacos iguales codificados por un agente externo a los investigadores.

Cada paciente debe tomar 0,1ml del producto tres veces al día durante 3 meses tras el cepillado. El paciente no puede ingerir alimentos ni líquidos tras media hora después de la ingesta del producto.

### **3.1.3 Variables de estudio**

#### **3.1.3.1 Escala Visual Analógica (EVA) sintomatológica**

La intensidad de los síntomas orales (dolor y/o ardor) fue registrada mediante una Escala Visual Analógica de 10 cm de longitud, donde el cero equivale a la ausencia de dolor y el valor 10 a la existencia de un dolor y/o ardor extremo.

#### **3.1.3.2 Perfil de Impacto de Salud Oral (OHIP-14)**

Este test mide como influyen las enfermedades orales en el impacto social de sentirse bien. Consiste en 14 preguntas que capturan las siete dimensiones formuladas en el modelo teórico de salud oral de Locker:



- 1- Limitación de la función.
- 2- Dolor físico.
- 3- Discomfort psicológico.
- 4- Incapacidad física.
- 5- Incapacidad psicológica.
- 6- Incapacidad social.
- 7- Discapacidad.

Cada pregunta se contesta en función de una escala Likert de puntuación (de 0 a 4 puntos):

- 0 = nunca.
- 1 = casi nunca.
- 2 = ocasionalmente.
- 3 = bastante frecuente.
- 4 = muy frecuente.

Cada uno de los 7 dominios presenta el siguiente posible rango de puntuación:

- Limitación funcional (9 items): posible rango 0-36.
- Dolor físico (9 items): posible rango 0-36.
- Discomfort psicológico (5 items): posible rango 0-20.
- Incapacidad física (9 items): posible rango 0-36.
- Incapacidad psicológica (6 items): posible rango 0-24.
- Incapacidad social (5 items): posible rango 0-20.
- Handicap (6 items): posible rango 0-24.

El OHIP-14, a diferencia de otros test de calidad de vida, presenta un valor resumen final del test, el OHIP-14 (todos los items) cuyo valor indica la mejor o peor



calidad de vida oral del paciente: 14 (items) X 0-4 (rango posible de respuesta tipo Liker) = 0 (mejor calidad de vida oral)/196 (peor calidad de vida oral).

### 3.1.3.3 Escala Visual Analógica de sequedad oral

Consiste en una línea recta en la que el paciente anota el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual. La EVA es hoy de uso universal. Es un método relativamente simple, que ocupa poco tiempo, aun cuando requiere de un cierto grado de comprensión y de colaboración por parte del paciente. Tiene buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad y confiabilidad, es decir, es fácilmente reproducible.

En nuestro estudio hemos realizado el siguiente EVA de 7 preguntas relacionadas con la sequedad oral:

1. Dificultad para hablar debida a la sequedad oral.
2. Dificultad de tragar debido a la sequedad oral.
3. ¿Cuánta saliva notas en tu boca?
4. Sequedad oral.
5. Sequedad de garganta.
6. Sequedad de labios.
7. Sequedad de lengua.

### 3.1.3.4 Calidad de vida mediante test SF-36

Es un test que permite conocer la calidad de vida general de un paciente. Consta de 36 preguntas divididas en 8 dominios diferentes.

Cada pregunta se contesta con un rango de puntuación de 0 a 100 puntos:

- 0 = peor calidad de vida.
- 100 = mejor calidad de vida.



Cada uno de los 8 dominios presenta el siguiente posible rango de puntuación

- Funcionamiento físico (10 items): posible rango, obtenido del valor medio entre los 10 items, de 0-100.
- Rol físico (4 items): posible rango, obtenido del valor medio entre los 4 items, de 0-100.
- Dolor corporal (2 items): posible rango, obtenido del valor medio entre los 2 items, de 0-100.
- Salud general (6 items): posible rango, obtenido del valor medio entre los 6 items, de 0-100.
- Vitalidad (4 items): posible rango, obtenido del valor medio entre los 4 items, de 0-100.
- Funcionamiento social (2 items): posible rango, obtenido del valor medio entre los 2 items, de 0-100.
- Rol emocional (3 items): posible rango, obtenido del valor medio entre los 3 items, de 0-100.
- Salud mental (5 items): posible rango, obtenido del valor medio entre los 5 items, de 0-100.

El SF-36, a diferencia del OHIP-14, no presenta un valor resumen final del test.

### **3.1.3.5 Escala de Ansiedad- Depresión (H.A.D)**

Se utiliza la versión en castellano de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD) de Zimong y Snaith. Esta escala está compuesta de 14 items, puntuables mediante escala Liker de 0 a 3 (donde el 0 indica la menor ansiedad o depresión, y el 3 la mayor ansiedad o depresión).



La parte de la encuesta dedicada al estudio de la ansiedad (7 preguntas) puede ser puntuada desde 0 a 21 (donde la puntuación de 8 -10 es el límite a partir del cual el paciente puede considerarse ansioso).

Finalmente, la parte de la encuesta dedicada al estudio de la depresión (7 preguntas) puede ser puntuada desde 0 a 21 (donde la puntuación).

### **3.1.3.6 Test de drenaje**

El paciente debe depositar la saliva producida en un recipiente graduado. Las muestras se recogieron de forma estandarizada entre las 9 y las 12 de la mañana en la Clínica Odontológica Universitaria del Hospital Morales Meseguer según los protocolos estándar.

Mediante este test valoramos la cantidad de saliva que tiene nuestro paciente. Se considera patológico cuando el volumen de saliva es inferior a 1,2ml en 15 minutos.

La saliva la utilizaremos para medir el estrés oxidativo mediante dos variables :

- Peroxidación lipídica: Malonaldehido (MDA).
- Actividad antioxidante total (TAA).

### **Medición del estrés oxidativo en saliva:**

#### **Obtención de las muestras**

- Saliva no estimulada fue analizada.
- Se centrifuga a 900g durante 10 minutos (1 g = 60 r.p.m por lo que 900 g son 5400 RPM).
- Eliminamos el sobrenadante.
- Introducimos la saliva con las células en un Eppendorf.



- Congelamos a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

#### **Variables a medir en saliva**

- Peroxidación lipídica: Malonaldehido (MDA).
- Actividad antioxidante total (TAA).

#### **Descongelación de las muestras**

- Una vez descongeladas a temperatura ambiente, centrifugar a 10.000 r.p.m durante 10 minutos.
- Utilizamos el sobrenadante para realizar las mediciones.
- Dejamos 1 h a  $4^{\circ}\text{C}$  antes de realizar las determinaciones.

#### **Activos utilizados**

- Para medir el MDA utilizaremos el Ácido Tiobarbitúrico según la técnica descrita por **Esterbauer H y cols; 1990**.
- Para medir el TAA utilizamos el test de FRAP que mide la capacidad de reducir el  $\text{F}^{\text{e}3+}$  a  $\text{F}^{\text{e}2+}$  según **Benzie IF y cols; 1999**.

#### **Técnica para la colocación de los activos**

##### Ácido tiobarbitúrico:

- Sigma Aldrich: Ácido 2-Tiobarbitúrico  $\geq 98\%$ .
- El primer paso es mezclar parte de la muestra de saliva (sobrenadante) -dejando 10  $\mu\text{l}$  o 20  $\mu\text{l}$  si hacemos duplicado para la medición del test de FRAP- con Ácido Tricloracético al 10-15% (más usado al 10%), para precipitar las proteínas. En una proporción de 1 volumen de muestra por dos volúmenes de



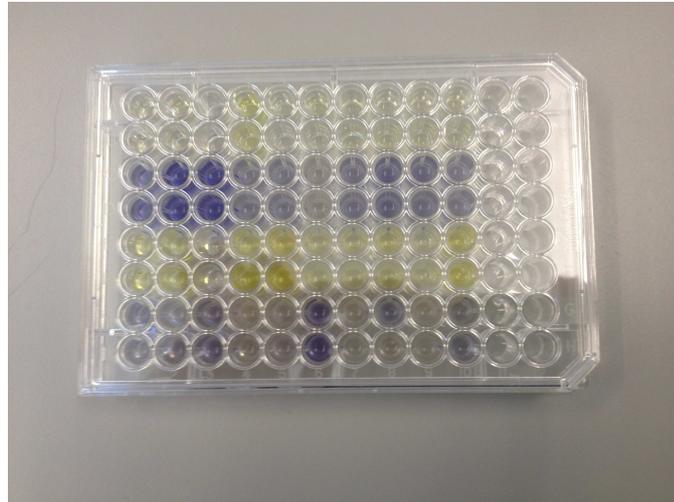
Ácido Tricloracético. A continuación centrifugar a 5.400 r.p.m para que precipiten las proteínas.

- Eliminamos las proteínas y el sobrenadante lo mezclamos (1-1 volúmenes) con Ácido Tiobarbitúrico al 0.67% (peso/volumen) y lo dejamos 10 minutos en un baño de agua.
- Posteriormente metemos la muestra en los pocillos (que tienen un volumen máximo de 250  $\mu$ l) para el espectrofotómetro Multi Skan (MCC/340P).
- Leemos la absorbancia a 535 nm.

#### Test de FRAP:

- Sigma Aldrich: 2,4,6-tripyridyl-1,3,5 triazine (TPTZ)  $\geq$ 98%.
- En el test de FRAP debemos preparar una mezcla de 300 mM de acetato de sodio buffer a un pH de 3,6 + TPTZ 10 mM y  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  a 20 mM en una proporción de 10:1:1. Esta mezcla (10:1:1) la debemos hacer en el momento de la medición ya que es inestable y la cantidad dependerá del número de muestras (300  $\mu$ l de mezcla por cada muestra)
- Finalmente mezclamos 10  $\mu$ l de la muestra inicial de saliva (sobrenadante) con 300  $\mu$ l del preparado anterior..
- Posteriormente depositamos la muestra en los pocillos para el espectrofotómetro Multi Skan (MCC/340P).
- Leemos la absorbancia a 593 nm.

Todos los procedimientos fueron llevamos a cabo por duplicado.



**Figura 3.1:** Placa de 96 pocillos para medir la absorbancia.

## 3.2 Métodos

### 3.2.1 *Distribución y aleatorización de la muestra*

La muestra total del estudio estaba formada por 60 pacientes diagnosticados de forma consecutiva de SBA de localización predominante lingual y cumplían los criterios de inclusión.

- Un total de 20 pacientes fueron excluidos del estudio por las siguientes causas:
  - 15 no cumplían los criterios de inclusión.
  - 5 rechazaron participar.

La randomización se realizó sobre un total de 60 pacientes. La muestra fue dividida en dos grupos:



- Grupo Tratamiento (n=30): a este grupo de pacientes durante la primera visita se le proporcionó dos envases opacos con el producto a estudio (aceite de oliva y licopeno).
- Grupo Placebo (n=30): a este grupo de pacientes durante la primera visita se le proporcionó dos envases opacos con líquido inocuo como placebo.

### **3.2.2 Desarrollo del estudio**

Se realizó el estudio según las normas de CONSORT. El estudio fue doble ciego, los recipientes que contenían los líquidos eran absolutamente iguales, y ni el paciente ni el examinador tenían conocimiento de en qué caso se estaba administrando *Aceite de oliva y licopeno* o placebo.

A todos se les informó del procedimiento, el cual consistía en aplicar 0,1ml del producto tres veces al día durante tres meses tras el correcto cepillado de los dientes y la lengua. Se les recomendó que intentaran no comer ni beber nada durante los 30 minutos posteriores a la aplicación del producto.

El estudio fue realizado por un único investigador previamente entrenado y los sujetos podían suspender su participación, por voluntad propia, en cualquier momento del estudio y sin perjuicio de futuros tratamientos; además podían cesar el estudio en caso de cualquier complicación clínica que requiriera intervención activa.

Los pacientes incluidos en el estudio no podían tomar medicación que interaccionase con el tratamiento o que enmascarase e interfiriera en el resultado e interpretación del mismo.

El investigador se responsabilizaba de asegurar que existieran procedimientos y especialistas capaces para combatir las posibles emergencias médicas que pudieran surgir durante el estudio.



Los sobres de códigos de tratamiento estaban cerrados y no podían ser abiertos excepto en un caso de emergencia médica en el que el manejo adecuado del sujeto precisara del conocimiento del tratamiento asignado. Si el código se abría, se registraría la fecha y el motivo de la apertura.

En primer lugar a todos los pacientes se les realizó una historia clínica diseñada para los enfermos con patología oral que acuden al Departamento de Medicina bucal de la Clínica Odontológica Universitaria de Murcia en la que se recogen:

- Datos de filiación.
- Anamnesis dirigida/ no dirigida.
- Antecedentes personales y familiares.
- Tratamientos farmacológicos a los que puedan estar sometidos los pacientes.
- Hábitos tóxicos.
- Circunstancias personales.
- Exploración clínica.
- Odontograma
- Exámenes complementarios.
- Diagnóstico.
- Evolución.

Una vez diagnosticados clínicamente de Síndrome de Boca Ardiente, fueron seleccionados para ser sometidos al estudio.



### 3.2.3 Protocolo de recogida de datos (Anexo3)

#### 3.2.3.1 Primera visita:

Durante la primera visita de los pacientes, se realizó el siguiente procedimiento:

- Verificación de los criterios de inclusión.
- Confirmación del consentimiento informado.
- Cumplimentación del protocolo del estudio.
- Exploración de la cavidad oral (tejidos blandos y duros).
- Medicación concomitante (vía/ dosis/ fecha inicio/ fecha final/ motivo)
- Tensión arterial (Sistólica y Diastólica).
- Índice de masa corporal (IMC).
- Analítica de sangre en la que se valoraron los siguientes parámetros: glucosa, creatinina en suero, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, proteína C- reactiva, leucocitos, hemoglobina glicosilada y plaquetas.
- Variables a medir en saliva:
  - Peroxidación lipídica: Malonaldehido (MDA).
  - Actividad antioxidante total (TAA).
- Para valorar la calidad de vida relacionada con la salud oral utilizamos el test *OHIP-14 sp Health Impact Profile- Spanish Version*:
  - Eva sequedad oral
  - Cuestionario de salud SF- 36.
  - Test de ansiedad y depresión (H.A.D).
  - Test de drenaje.
  - Odontograma.



### 3.2.3.2 Segunda visita: 1,5 meses después de la primera visita

Al mes y medio de haber tenido lugar la primera visita, el examinador llama por teléfono a los pacientes del estudio para motivarles en la realización del tratamiento, así como para realizar un seguimiento sobre la mejoría de los pacientes y poder registrar cualquier posible efecto adverso.

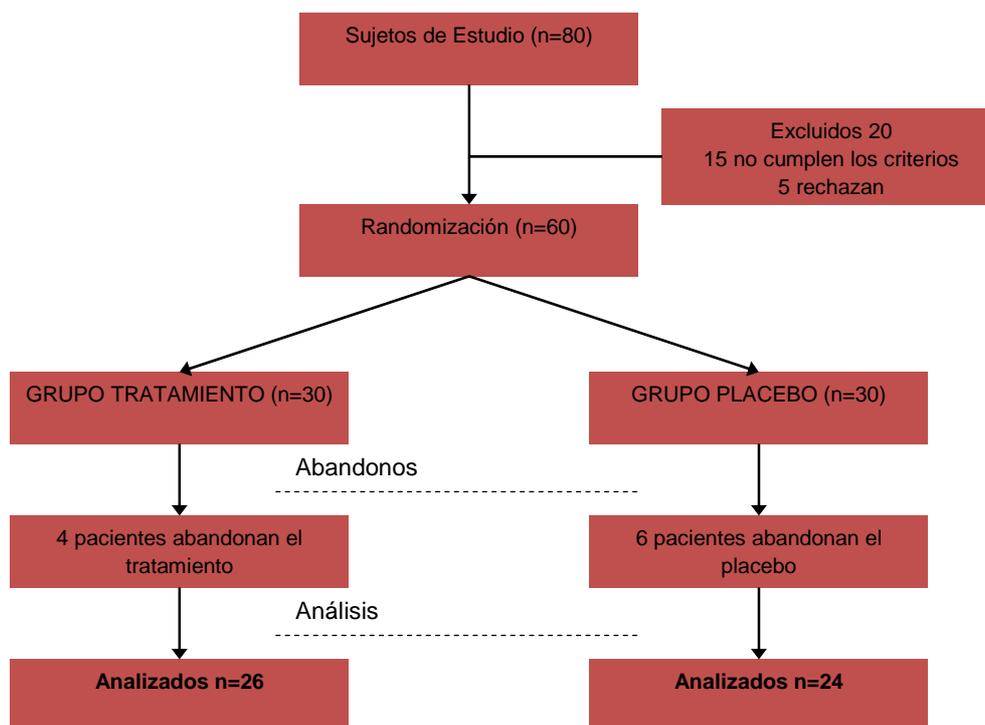
### 3.2.3.3 Tercera visita: 3 meses después de la primera visita

En esta tercera visita a los pacientes se les volvió a realizar una exploración de la cavidad bucal, y volvieron a ser registrados los siguientes datos para finalizar el estudio:

- Medicación concomitante ( vía/ dosis/ fecha inicio/ fecha final/ motivo)
- Tensión arterial (Sistólica y Diastólica).
- Índice de masa corporal (IMC).
- Analítica de sangre en la que se valoraron los siguientes parámetros: glucosa, creatinina en suero, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, proteína C- reactiva, leucocitos, hemoglobina glicosilada y plaquetas.
- Variables a medir en saliva:
  - o Peroxidación lipídica: Malonaldehído (MDA).
  - o Actividad antioxidante total (TAA).
- Test *OHIP-14 sp Health Impact Profile- Spanish Version*.
- Eva sequedad oral.
- Cuestionario de salud SF-36.
- Test de ansiedad y depression (H.A.D)
- Test de drenaje
- Odontograma.

Cuando un sujeto decidía interrumpir su participación en el estudio, el investigador siempre debía contactar con el mismo para obtener información sobre los motivos de la interrupción y los posibles acontecimientos adversos. Siempre que fuera posible, el sujeto acudiría a una visita de control final en el momento de la interrupción o al cabo de poco tiempo de interrupción de la misma.

### 3.2.4 Esquema de diseño del estudio.





### 3.2.5 Tratamiento estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0 para Windows. Para una mejor exposición en la memoria de los distintos resultados, se ha realizado la descripción de los resultados siguiendo el orden expuesto en estos 2 puntos:

**a) Análisis general de las variables. Parámetros estadísticos individuales.**

Para el análisis general de las variables se han empleado los métodos descriptivos básicos para las variables cualitativas obteniendo el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente y para las variables cuantitativas hemos obtenido el máximo, mínimo, media y desviación típica.

**b) Inferencia. Comparación de medianas.**

Comprobamos la normalidad de cada variable en ambos grupos (tratamiento y placebo) mediante el test de normalidad de Shapiro-Wilk ( $n < 30$ ) para realizar estadística paramétrica o no paramétrica. El incumplimiento de la normalidad en todas las variables en alguno de los grupos conllevó la utilización de métodos no paramétricos.

Los test no paramétricos utilizados fueron:

**Intra-grupos:** para comprobar si existen diferencias significativas entre el antes y después del tratamiento, se utilizó el test Wilcoxon para dos muestras apareadas.

**Inter-grupos:** para comprobar si existen diferencias significativas entre los grupos (tratamiento y placebo) se utilizó el test U-de Mann-Whitney para dos muestras independientes.

Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya  $p$  obtenida es menor de 0,05.



# 4 RESULTADOS

---



## 4.1 Estudio Estadístico descriptivo.

La muestra total de pacientes incluidos en el estudio es de 60, de los cuales 30 fueron incluidos en el grupo tratamiento (aceite de oliva y licopeno), 30 en el grupo placebo. En el grupo tratamiento abandonaron el estudio 4 pacientes, mientras que en el grupo placebo los abandonos fueron 6.

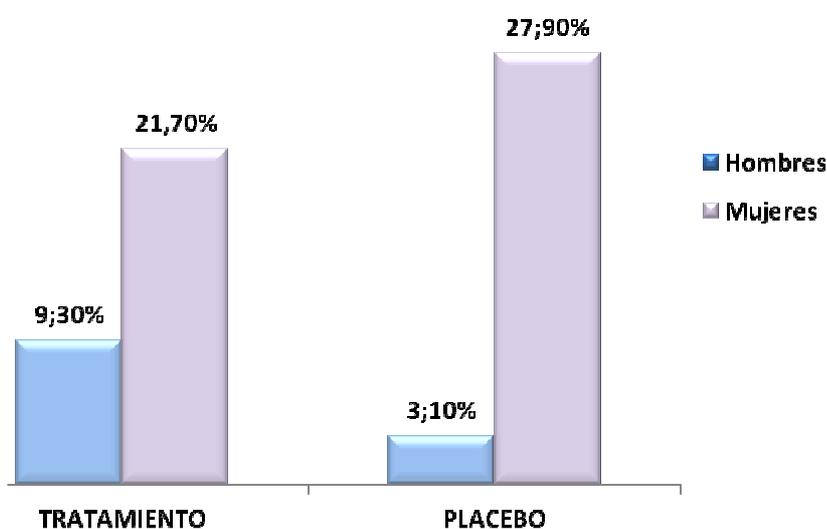
### 4.1.1 Edad

La edad media de la muestra total (n=60) fue de  $63,33 \pm 12,95$  años. Respecto a las edades media en el grupo de tratamiento es de  $61,73 \pm 11,64$  y en el grupo placebo es de  $64,93 \pm 14,15$ .

### 4.1.2 Sexo

La muestra final estaba compuesta por 12 hombres (20%) y 48 mujeres (80%). En el grupo tratamiento 9 pacientes eran hombres (30%) y 21 mujeres (70%). En cambio en el grupo placebo 3 pacientes son hombres (10%) y 27 mujeres (90%).

**Gráfico 4.1:** Frecuencia de género de los pacientes incluidos en el estudio.

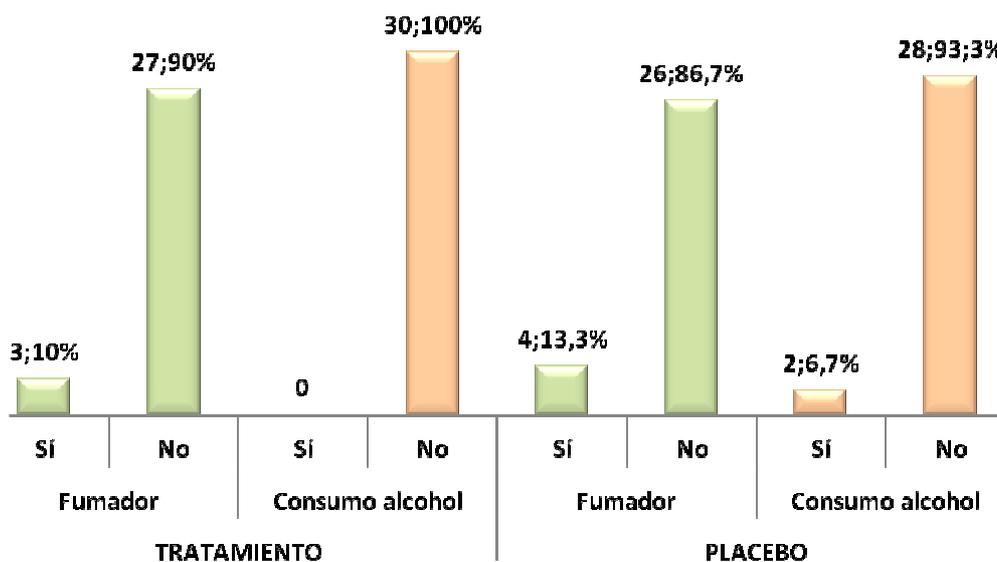


### 4.1.3 Consumo de tabaco y alcohol

De la muestra total ( $n=60$ ), 7 pacientes (11,7%) eran fumadores mientras que 53 (88,3%) no fumaban. Dentro del grupo tratamiento eran fumadores de forma regular 3 (10%) y no fumadores 27 (90%); sin embargo en el grupo placebo fumaban 4 (13,3%) y no fumaban 26 (86,7%).

Respecto al consumo de alcohol, ninguno de los pacientes que componían el grupo tratamiento eran consumidores de alcohol habituales, mientras que en el grupo placebo 2 (6,7%) consumían alcohol y 28 (93,3%) no tenían el hábito de consumo habitual de alcohol.

Gráfico 4.2: Frecuencia en el consumo de alcohol y tabaco de los pacientes estudiados.



## 4.2 Estudio estadístico inferencial

### 4.2.1 Bioquímica de la sangre

Si observamos la Tabla 4.1 la bioquímica sanguínea no se modifica en los parámetros estudiados en ninguno de los dos grupos, solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la glucosa en sangre en el grupo tratamiento ( $p=0.026$ ).

**Tabla 4.1:** Evolución de las variables de la bioquímica sanguínea de los grupos tratamiento y placebo antes de comenzar el estudio y a los tres meses finalización del tratamiento.

4. Resultados

	INTRA-GRUPOS mediana(rango) Wilcoxon						INTER-GRUPOS mediana(rango) U-Man Whitney		
	Tratamiento			Placebo			Tratamiento	Placebo	p-valor
	Antes	Después	p-valor	Antes	Después	p-valor	o Evolución	Evolución	
<b>Glucosa</b>	93,6 (73 ; 118)	91,9 (65 ; 120,6)	0.026	91 (72 ; 139)	86 (42 ; 135)	0.214	-4 (-26 ; 43,2)	-0,9 (-17 ; 10,8)	0.492
<b>Creatinina</b>	0,7 (0,5 ; 1,2)	0,7 (0,5 ; 1,5)	0.571	0,715 (0,57 ; 1)	0,74 (0,59 ; 1,05)	0.836	0 (-0,3 ; 0,5)	0 (-0,2 ; 0,2)	0.621
<b>Triglicéridos</b>	99 (1,63 ; 235)	95 (39 ; 240)	0.122	97 (36 ; 226)	101 (39 ; 219)	0.679	-16 (-96 ; 238)	1 (-49 ; 37)	0.267
<b>Colesterol</b>	202 (168 ; 267)	203 (155 ; 246)	0.093	206 (40 ; 293)	207 (141 ; 256)	0.911	-3 (-47 ; 37)	2,5 (-66 ; 182)	0.441
<b>LDL</b>	117 (89 ; 193)	118 (84 ; 216)	0.721	120 (63 ; 216)	120 (103 ; 160)	0.575	-3,5 (-29 ; 31)	14 (-63 ; 83,9)	0.477
<b>HDL</b>	66 (44 ; 82)	60 (35 ; 81)	0.683	67 (42 ; 161,3)	62,5 (42 ; 92)	0.063	0 (-6 ; 16)	-5 (-86,2 ; 4)	0.087
<b>Proteína C</b>	0,42 (0,1 ; 5)	0,5 (0,1 ; 6,8)	1.000	5 (0,4 ; 5)	5 (0 ; 9)	1.000	-----	-----	-----
<b>Leucocitos</b>	6,17 (3,6 ; 13)	6,39 (4,1 ; 10,5)	0.411	5,8 (3,6 ; 11,9)	6,24 (3,3 ; 12,6)	0.605	-0,1 (-2,5 ; 1,9)	-0,1 (-2,29 ; 3,5)	0.693
<b>Hemoglobina</b>	14,2 (12,4 ; 17)	14,3 (12,5 ; 113)	0.135	13,25 (9,73 ; 132)	12,76 (0,37 ; 138)	0.944	-0,3 (-1,1 ; 0,6)	0 (-12,9 ; 6)	0.561
<b>Plaquetas</b>	195 (91 ; 397)	209 (84 ; 344)	0.809	228,5 (144 ; 417)	241 (149 ; 366)	0.185	-1 (-90 ; 46)	-5 (-68 ; 44)	0.499

Nivel significación 0.05

### 4.2.2 EVA sintomatología

Al estudiar la evolución del dolor o ardor lingual mediante EVA, observamos que en los pacientes del grupo tratamiento hay diferencias significativas en los dominios de dolor, dificultad para hablar, dificultad al tragar y sequedad en lengua. En cambio en el grupo placebo encontramos diferencias significativas en los dominios de dolor, sequedad en garganta, labios y lengua. Si comparamos intergrupos solo hay diferencia significativa en el dominio de dificultad para hablar debido a la sequedad oral.

**Tabla 4.2:** Eva sintomatología.

EVA	INTRA-GRUPOS mediana(rango) <i>Wilcoxon</i>						INTER-GRUPOS mediana(rango) <i>U-Man Whitney</i>		
	Tratamiento			Placebo			Tratamiento	Placebo	p-valor
	Antes n=30	Después n=26	p-valor	Antes n=30	Después n=24	p-valor	Evolución n=26	Evolución n=24	
<b>Dolor</b>	9 (5 ; 10)	6 (3 ; 10)	0,000	9 (6 ; 10)	6 (2 ; 10)	0,000	2 (-1 ; 7)	3 (0 ; 8)	0,574
<b>Hablar</b>	6 (0 ; 10)	0 (0 ; 8)	0,000	5 (0 ; 10)	0 (0 ; 10)	0,176	1 (-1 ; 10)	0 (-5 ; 9)	0,015
<b>Tragar</b>	0 (0 ; 10)	0 (0 ; 10)	0,045	1 (0 ; 10)	0 (0 ; 8)	0,779	0 (-4 ; 9)	0 (-8 ; 8)	0,543
<b>Boca</b>	5 (0 ; 10)	5 (0 ; 10)	0,925	5 (0 ; 22)	5 (0 ; 10)	1,000	0 (-5 ; 5)	0 (-6 ; 22)	0,826
<b>Sequedad</b>	7 (0 ; 10)	5 (0 ; 10)	0,471	7 (0 ; 10)	7 (0 ; 10)	0,621	0 (-8 ; 6)	0 (-5 ; 5)	0,635
<b>Garganta</b>	5 (0 ; 10)	4 (0 ; 10)	0,070	5 (0 ; 10)	0 (0 ; 8)	0,009	0,5 (-5 ; 8)	0,5 (-4 ; 9)	0,653
<b>Labios</b>	8 (0 ; 10)	8 (0 ; 10)	0,876	7 (0 ; 10)	6 (0 ; 10)	0,025	0 (-5 ; 8)	0 (-2 ; 9)	0,069
<b>Lengua</b>	5 (0 ; 10)	0 (0 ; 9)	0,013	8 (0 ; 10)	5 (0 ; 10)	0,043	0 (-3 ; 10)	0,5 (-5 ; 9)	0,944

**Nivel significación 0.05**

Gráfico 4.3: Evolución de EVA de sequedad oral en el grupo tratamiento y placebo.

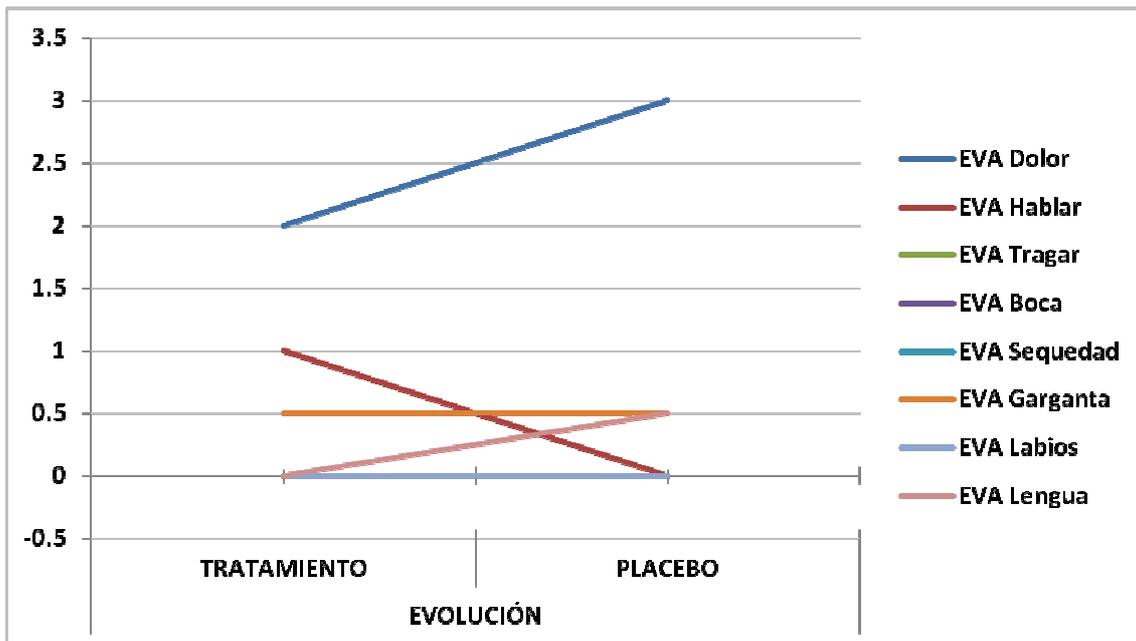
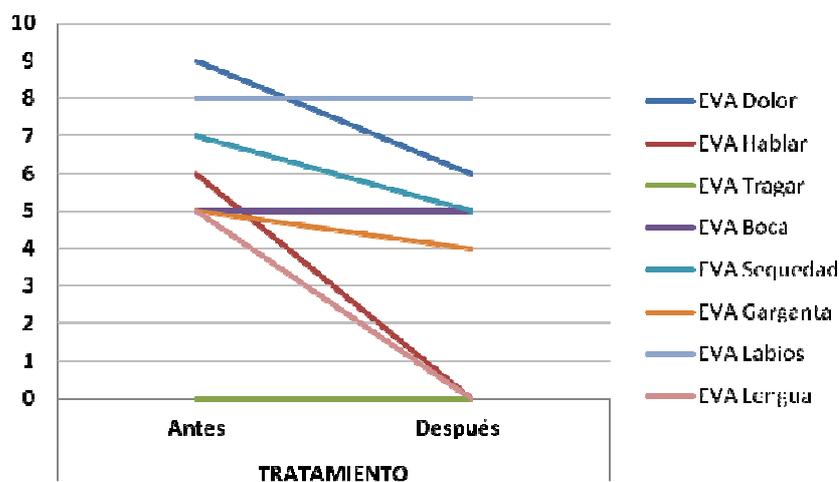
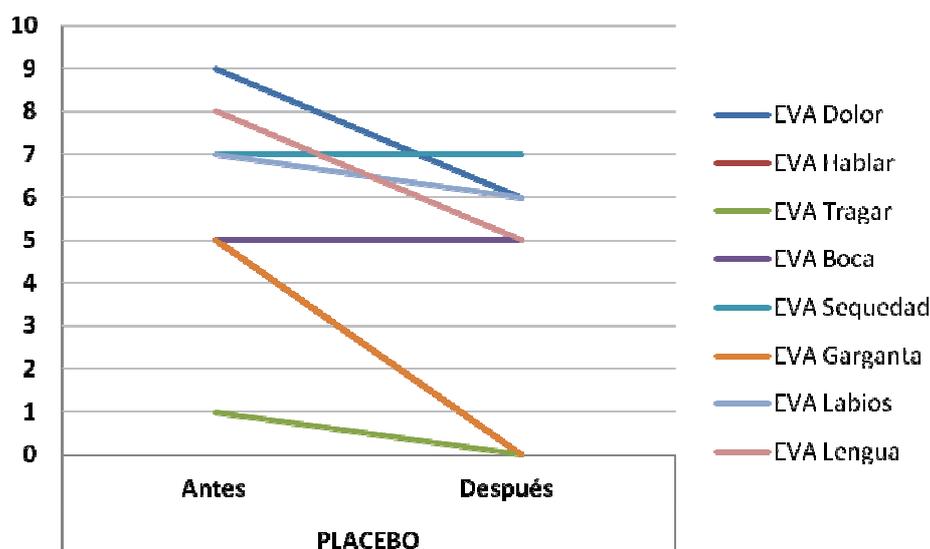


Gráfico 4.4: Evolución EVA sequedad oral en el grupo tratamiento.



**Gráfico 4.5:** Evolución EVA sequedad oral en grupo placebo.

### 4.2.3 EVA de ardor, OHIP- 14 y Test de Ansiedad y Depresión (H.A.D)

Al analizar la tabla 4.3 observamos diferencias significativas en EVA global de dolor disminuyendo la sintomatología después de aplicar el producto tanto en el grupo tratamiento ( $p= 0.003$ ) como en el grupo placebo ( $p=0.001$ ). Sin embargo no encontramos diferencias estadísticamente significativas de esta variable entre los dos grupos.

En la tabla 4.3 podemos observar que al analizar la calidad de vida medida mediante el OHIP-14 el valor total obtenemos que para el grupo de tratamiento la calidad de vida es mejor después de ser aplicado el tratamiento con un valor de  $p=0,035$ . Respecto al grupo placebo sucede lo mismo, encontramos mejoras significativas en la calidad de vida oral. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Respecto a H.A.D observamos que tanto en el grupo tratamiento como en el grupo placebo los pacientes presentan ansiedad y depresión puesto que los valores intragrupos están entre 8-10; pero al comparar la evolución de dicha escala, a los tres meses, no observamos diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 4.3:** Evolución EVA de ardor, OHIP-14, HDA y HDD.

	INTRA-GRUPOS mediana(rango) <i>Wilcoxon</i>						INTER-GRUPOS mediana(rango) <i>U-Man Whitney</i>		
	Tratamiento			Placebo			Tratamiento	Placebo	p-valor
	Antes n=30	Después n=26	p-valor	Antes n=30	Después n=24	p-valor	Evolución n=26	Evolución n=24	
<b>EVA</b>	5 (1;10)	4 (1;8)	.003	5 (2;1)	4 (1;8)	.001	1 (-2 ; 6)	1 (-1 ; 4)	.992
<b>OHIP</b>	21(4;55)	18 (5;33)	.035	23,5 (7;45)	18 (3;35)	.000	3 (-9 ; 33)	5,5 (-4 ; 24)	.117
<b>HDA</b>	9 (1;19)	8 (1;19)	.310	11,5 (1;19)	12 (2 ; 18)	.215	1 (-5 ; 11)	-1 (-7 ; 6)	.103
<b>HDD</b>	5 (0;17)	3 (0;13)	.249	6 (0;16)	5 (0 ; 18)	.263	1 (-8 ; 7)	0,5 (-7 ; 7)	.984

### Nivel significación 0.05

Si analizamos el EVA de dolor podemos observar que se divide en tres categorías: leve, moderado y severo.

En el grupo tratamiento:

- EVA de dolor leve antes del tratamiento es del 16,7% aumentando al 30% después del tratamiento.
- EVA de dolor moderado antes del tratamiento es del 53,3% disminuyendo al 46,7% tras el tratamiento.



- EVA de dolor severo antes del tratamiento es del 26,7% disminuyendo significativamente al 10% después del tratamiento.

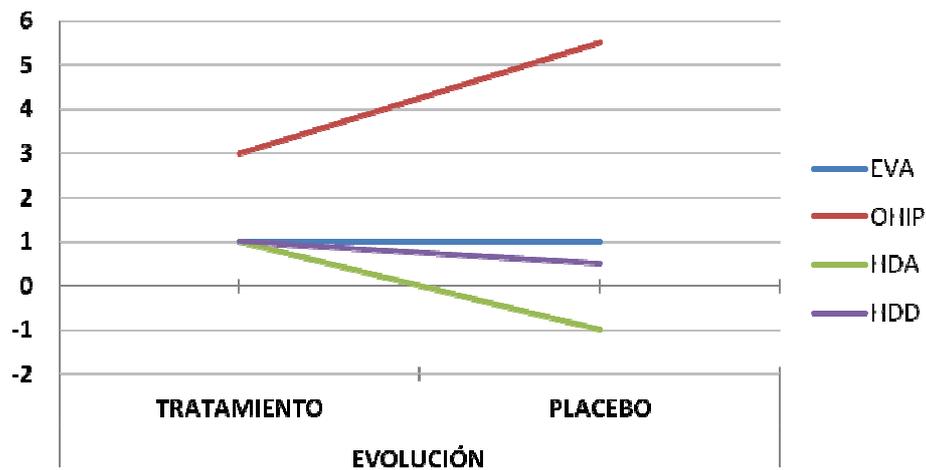
En el grupo placebo:

- EVA de dolor leve antes del placebo es de 16,7% aumentando hasta el 26,7% tras el placebo.
- EVA de dolor moderado antes del placebo es de 53,3% disminuyendo al 43,3% tras el placebo.
- EVA de dolor severo antes del placebo es del 30% disminuyendo considerablemente al 6,7% tras el placebo.

**Tabla 4.4:** EVA de dolor.

	Antes n (%)			Después n (%)		
	Leve	Moderado	Severo	Leve	Moderado	Severo
<b>Tratamiento</b>	5(16,7)	16(53,3)	8(26,7)	9(30)	14(46,7)	3(10)
<b>Placebo</b>	5(16,7)	16(53,3)	9(30)	8(26,7)	13(43,3)	2(6,7)

**Gráfico 4.6:** Evolución EVA dolor, OHIP, HDA y HDD en los grupos tratamiento y placebo.



**Gráfico 4.7:** Evolución EVA dolor, OHIP, HDA y HDD en el grupo tratamiento.

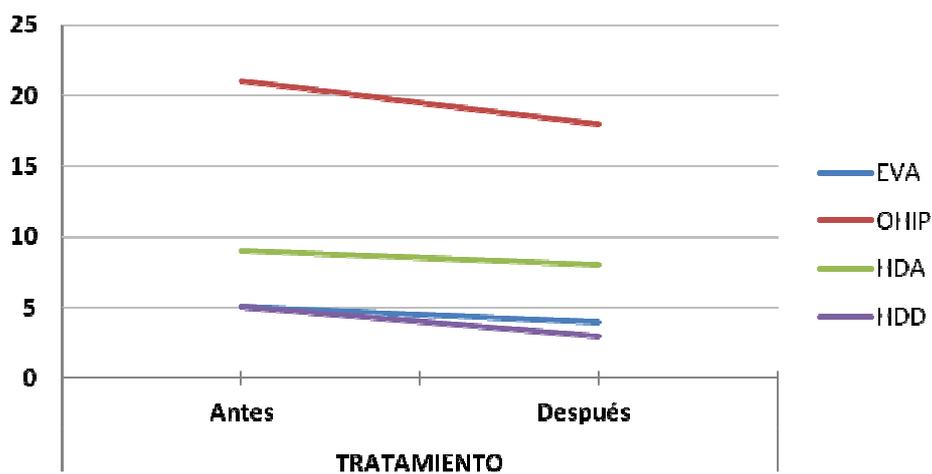
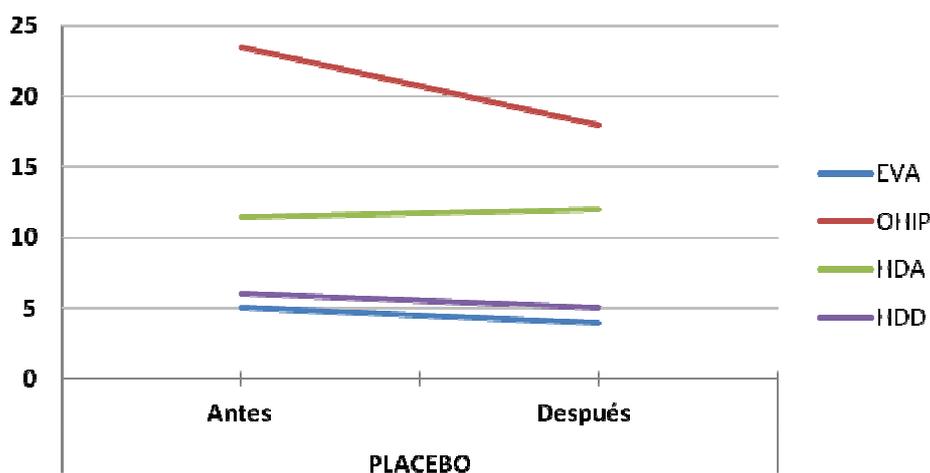


Gráfico 4.8: Evolución EVA dolor, OHIP, HDA y HDD en grupo placebo.



#### 4.2.4 Calidad de vida general medida mediante SF-36

Si estudiamos la calidad de vida del paciente mediante SF 36 (The Medical Outcome Survey Short Form 36 Health Survey) podemos observar que dentro del grupo tratamiento sólo hay diferencias significativas en el dominio de dolor corporal; no encontrando ninguna diferencia en el grupo placebo.

Al comparar entre ambos grupos los distintos dominios no existen diferencias significativas.

**Tabla 4.5:** Calidad de vida del paciente mediante cuestionario SF-36.

	INTRA-GRUPOS mediana(rango) <i>Wilcoxon</i>						INTER-GRUPOS mediana(rango) <i>U-Man Whitney</i>		
	Tratamiento			Placebo			Tratamiento	Placebo	p-valor
	Antes n=30	Después n=26	p-valor	Antes n=30	Después n=24	p-valor	Evolución n=26	Evolución n=24	
<b>Funcionamiento físico</b>	80 (0 ; 100)	70 (0 ; 100)	0.930	50 (5 ; 100)	50 (5 ; 100)	0.878	0 (-55 ; 40)	0 (-40 ; 50)	0.906
<b>Rol físico</b>	100 (0 ; 100)	38 (0 ; 100)	0.289	0 (0 ; 100)	0 (0 ; 100)	0.161	0 (-100 ; 100)	0 (-100 ; 100)	0.953
<b>Dolor corporal</b>	60 (10 ; 100)	40 (10 ; 100)	0.052	41 (0 ; 100)	33 (0 ; 100)	0.179	-3 (-88 ; 38)	0 (-68 ; 100)	0.754
<b>Salud general</b>	58 (8 ; 100)	65 (13 ; 100)	0.064	42 (8 ; 71)	46 (0 ; 75)	0.244	8 (-38 ; 62)	4 (-29 ; 33)	0.312
<b>Vitalidad</b>	53 (20 ; 85)	60 (0 ; 100)	0.239	40 (0 ; 85)	45 (5 ; 95)	0.238	5 (-25 ; 30)	0 (-45 ; 35)	0.792
<b>Funcionamiento social</b>	69 (0 ; 100)	70 (22,5;100)	1.000	55 (13 ; 100)	53 (0 ; 100)	0.542	0 (-50 ; 55)	0 (-623 ; 63)	0.704
<b>Rol emocional</b>	100 (0 ; 100)	0 (0 ; 100)	0.344	83 (0 ; 100)	100 (0 ; 100)	0.394	0 (-100 ; 100)	0 (-100 ; 100)	0.322
<b>Salud mental</b>	42 (12 ; 84)	48 (24 ; 80)	0.716	42 (4 ; 96)	40 (4 ; 92)	0.684	-2 (-24 ; 36)	4 (-32 ; 36)	0.892

**Nivel significación 0.05**

Gráfico 4.9: Evolución de calidad de vida del paciente (SF-36) en el grupo tratamiento.

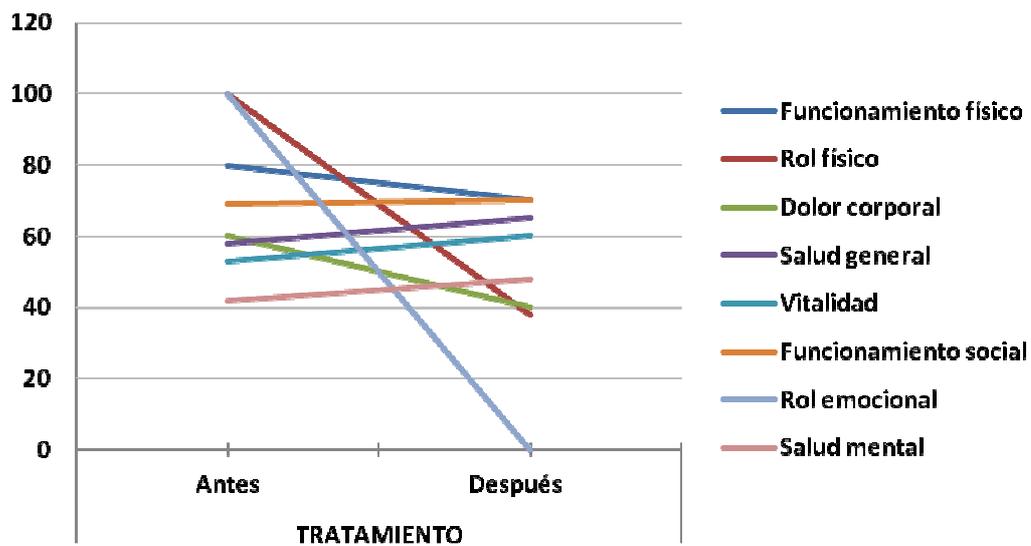
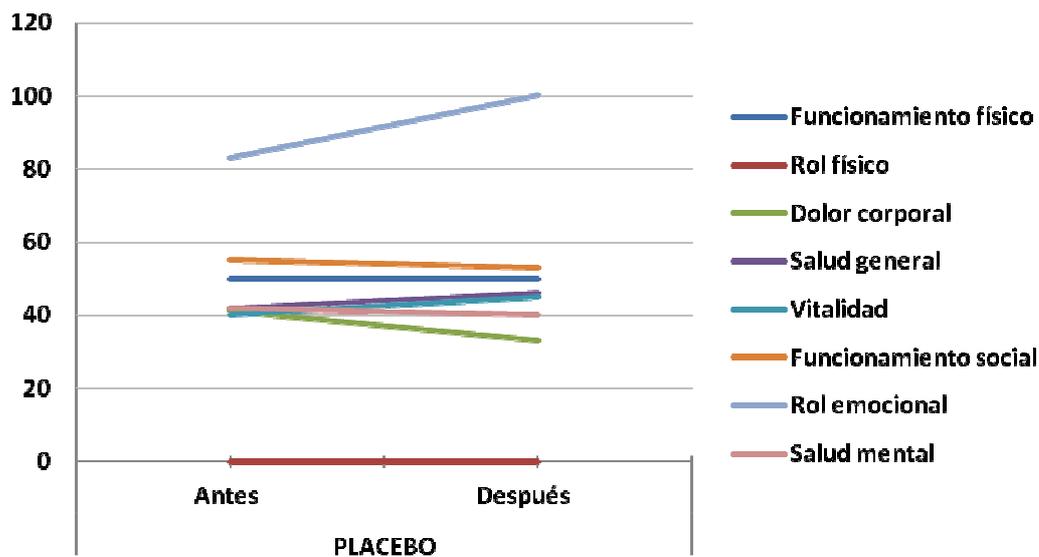


Gráfico 4.10: Evolución de calidad de vida del paciente (SF-36) en el grupo placebo.



### 4.2.5 Análisis del estrés oxidativo y sialometría

Si observamos la tabla 4.6 encontramos que en MDA no hay diferencias significativas sin embargo en TAA encontramos diferencias significativas en el grupo tratamiento.

En cuanto a la sialometría realizada mediante el test de drenaje, en el grupo tratamiento mejoran los valores del fluido salival después de aplicar el tratamiento a los tres meses; lo mismo sucede con el grupo placebo; en el que encontramos diferencias estadísticamente significativas. No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos obteniendo un valor de  $p=0,544$ .

**Tabla 4.6:** Evolución MDA, TAA y Drenaje en saliva.

	INTRA-GRUPOS mediana(rango) <i>Wilcoxon</i>						INTER-GRUPOS mediana(rango) <i>U-Man Whitney</i>		
	Tratamiento			Placebo			Tratamiento	Placebo	p-valor
	Antes n=30	Después n=26	p-valor	Antes n=30	Después n=24	p-valor	o Evolución n=26	Evolución n=24	
<b>MDA</b>	0,1 (0 ; 0,3)	0 (0 ; 0,4)	0.331	0,05 (0,01 ; 1)	0 (0 ; 0,7)	1.000	0 (0 ; 0,3)	0 (-0,3 ; 0,7)	0.582
<b>TAA</b>	0,4 (0,1 ; 1,6)	0,5 (0,2 ; 1,7)	0.016	0,5 (0,2 ; 1,6)	0,4 (0,2 ; 1,6)	0.989	0,1 (-0,2 ; 1)	0 (-0,9 ; 0,6)	0.103
<b>DRENAJE</b>	2 (0,4 ; 5)	2,5 (1,3 ; 8)	0.000	1,9 (0,1 ; 5,7)	3 (0 ; 6)	0.002	0,4 (-0,1 ; 5)	0,4 (-1 ; 3,5)	0.544

**Nivel significación 0.05**



# 5 DISCUSIÓN

---



El Síndrome de Boca Ardiente es una patología que ha sido ampliamente estudiada, a pesar de lo cual su etiología sigue siendo incierta (**Bogetto F y cols., 1999; Scala A y cols., 2003; Silvestre Serrano C, 1997**). Varias son las razones que podrían explicar esto, entre ellas podemos mencionar, la ausencia de una correcta estandarización de los criterios de diagnóstico y la heterogeneidad en los estudios realizados; dificultando así, la correcta comprensión de las causas que lo originan, por lo que nos encontramos ante un cuadro clínico complejo y multifactorial que se caracteriza por que el paciente presenta principalmente ardor o escozor oral crónico sin lesiones clínicas objetivables.

La etiología multifactorial conduce a que su abordaje sea multidisciplinario. Los tratamientos son empíricos, habiéndose utilizado diversos regímenes y pautas de tratamiento.

La muestra de nuestro estudio estaba constituida principalmente por mujeres (80%), resultados similares a los de otros estudios realizados con población española, como sucede con los trabajos realizados por **Palacios Sánchez MF y cols., 2005**, sobre una muestra de 140 casos de pacientes catalanes, en la que el 96,4% de los pacientes eran mujeres y solo un 3,6% de la muestra lo constituían los hombres.

Según lo referido por autores como **Scala A y cols; 2003**, la mayor incidencia se da en mujeres en la cuarta y quinta época de la vida. La edad media de los participantes en nuestro estudio fue de  $63,33 \pm 12,95$ , coincidiendo con la mayoría de los trabajos encontrados en la literatura.

El dolor en el SBA se localiza principalmente en la lengua, a pesar de que otras localizaciones como labios, encías, y paladar también han sido implicadas a localización lingual es predominante de forma bilateral y simétrica en los dos tercios anteriores de la lengua (71%-78%), seguido por el dorso y bordes laterales de la lengua.



En nuestro estudio encontramos que la aplicación tópica en spray del aceite de oliva y licopeno alivia la sintomatología siendo mayor localización de predominio lingual.

Debido a la naturaleza crónica del Síndrome de Boca Ardiente y a su alta prevalencia, se han utilizado gran variedad de tratamientos para aliviar el ardor bucal, con resultados no siempre satisfactorios. De acuerdo con **McCreary CE y cols; 1999**, la mayoría de los pacientes tenían sensación de ardor severo y lo habían sufrido durante un largo período, lo que podría explicar la relación entre síndrome de boca ardiente y la calidad de vida relacionada con la salud.

En relación al EVA de sintomatología, observamos que tanto en los pacientes tratados con aceite de oliva y licopeno como en los del grupo placebo disminuyeron su sintomatología después de 3 meses de tratamiento.

Respecto a la evolución de la calidad de vida medida mediante el test OHIP-14 obtenemos que tanto el grupo de tratamiento como el grupo placebo hay mejoras significativas.

En relación a la calidad de vida utilizando el test SF-36 no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos excepto en el dominio de dolor corporal en el grupo tratamiento.

Con respecto al estado psicológico de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente, presentan un perfil psicológico diferente al de la población en general. Se ha demostrado en diversos estudios (**Grushka M y cols., 2006; López-Jornet P y cols; 2009**) que estas personas son más propensas a presentar somatizaciones, ansiedad, depresión y psiquismos que desencadenan los síntomas iniciales de dolor manifiesto en esta entidad. En el presente estudio se ha observado una alta prevalencia de alteración del estado psicológico de los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente. De acuerdo a los hallazgos de **Lamey PJ y cols.** en 1994 que apuntan hacia una predominancia de síntomas de ansiedad entre los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente. Asimismo



contrastan con los de **Rojo L y cols., 1993; Browning BL y cols., 2009;** que encontraron mayor prevalencia de depresión relacionada con el Síndrome de Boca Ardiente, al estudiar la evolución de la ansiedad y depresión después de 3 meses de tratamiento. No encontramos diferencias estadísticamente significativas tras finalizar nuestro estudio con respecto a la depresión y la ansiedad.

Los pacientes con síndrome de boca ardiente presenta un dolor crónico; sus tratamientos están basados en antidepresivos, benzodiacepinas y muchas otras terapias locales y sistémicas.

Nosotros decidimos realizar esta intervención debido a que el licopeno tiene múltiples acciones biológicas. Posee acción antiinflamatoria, antiapoptótica y efectos antioxidantes que previenen daños oxidativos. Ensayos clínicos han sugerido que el licopeno tiene efectos beneficiosos en el tratamiento de ciertas enfermedades de la cavidad oral, incluyendo el cáncer oral y lesiones precancerosas (fibrosis oral submucosa, liquen plano y leucoplasia). Por otro lado el aceite de oliva posee amplia variedad de polifenoles y tocoferoles, que ejercen efectos beneficiosos sobre el estrés oxidativo. Así, varios estudios han demostrado la eficacia del consumo del aceite de oliva para prevenir el riesgo de enfermedades coronarias o ciertos tipos de cáncer, incluso prevenir algunas enfermedades inflamatorias. Por lo que la presencia de los distintos antioxidantes presentes en el aceite de oliva junto con el licopeno parece tener un efecto sinérgico.

El papel potencial antiaterogénico de licopeno y aceite de oliva virgen ha sido atribuido principalmente a su capacidad antioxidante, que está relacionada con la prevención de la oxidación de LDL. En nuestro estudio realizamos un control hematológico del perfil lipídico y no encontramos modificaciones en los pacientes; esto puede ser debido a la dosis y a forma tópica de administración, con lo cual la absorción puede estar limitada.



Los medicamentos tópicos propuestos para el control del alivio de la sintomatología causada por el Síndrome de Boca Ardiente incluyen sialogogos, anestesia tópica, enjuague bucal o la capsaicina; se han propuesto sobre la base de los resultados de los estudios abiertos o de la experiencia clínica.

Un único ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo mostró que la solución tópica benzidamina 0,15% como enjuague bucal 15 ml, tres veces al día, no fue eficaz para mejorar los síntomas de ardor entre los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente.

**Woda A y cols.**, 1998, evaluaron el clonazepam tópico en un estudio abierto con 25 pacientes. La dosis administrada fue de 1,5 a 1 mg, dos o tres veces al día. Seis pacientes (24%) no experimentaron ninguna mejora, 9 pacientes (36%) reportaron una mejoría parcial y continuaron con el tratamiento y 10 pacientes (40%) informaron la remisión completa de los síntomas.

**Grêmeau-Richard C y cols.**, 2004, realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de grupos paralelos con clonazepam, siendo eficaz en dos tercios de los sujetos incluidos.

En estudios previos de nuestro grupo, **López-Jornet P y cols.**, 2009, encontramos mejoría de la sintomatología con el control de hábitos parafuncionales, con la utilización de un protector lingual y la aplicación de Aloe Vera.

También han sido realizados estudios con antioxidantes sugiriendo que el ácido alfa lipoico puede mejorar los síntomas del Síndrome de Boca Ardiente. En otros estudios, la combinación de psicoterapia (2 sesiones de una hora por semana durante dos meses) y el ácido alfa lipoico (600 mg / día durante dos meses), fue significativamente más beneficiosa que el psicoanálisis solo o el ácido alfa lipoico solo. Sin embargo, en los estudios que comparan con un placebo, la eficacia es limitada.

Nosotros obtuvimos un efecto placebo fuerte, estudios previos de tratamiento en Boca Ardiente, **Grêmeau-Richard C y cols.**, 2004; **Femiano F y cols.**, 2004, muestran



un efecto placebo amplio de 15% a 75%. De acuerdo con **Carbone M y cols; 2009**, las diferencias del amplio efecto placebo pueden ser debidas a la definición heterogénea de respuestas. En general la reducción del VAS identifica la respuesta positiva sin definir la mejoría clínica.

Nuestro grupo de estudio encontró beneficios con la aplicación de aceite de oliva virgen enriquecido con licopeno, obteniendo un buen cumplimiento y ningún efecto adverso. Los efectos secundarios reportados por variados estudios (**Patton LL y cols; 2007**) indican como por ejemplo que la capsaicina causa malestar gástrico después de un uso prolongado. **Sardella A y cols; 2006**, informaron de dolor de cabeza como un efecto secundario de 0,31% de hipericina y 3% de hiperforina. El clonazepam causó somnolencia y xerostomía (**Grémeau-Richard C y cols; 2004**). Con el ácido lipoico se observó la aparición de dolor de cabeza y dolor de estómago (**Femiano F y cols; 2004**). Betanecol causó náuseas, mareos, hipotensión, escalofríos y dolor abdominal (Tabla 5.1).

**Tabla 5.1:** Efectos secundarios de fármacos terapéuticos del Síndrome de Boca Ardiente.

Fármacos	Efectos secundarios
Capsaicina	Malestar gástrico, dolor de cabeza.
Clonazepam	Somnolencia, xerostomía y ardor bucal.
Ácido lipoico	Dolor de cabeza y de estómago.
Betanecol	Náuseas, mareos, hipotensión, escalofríos y dolor abdominal.



Sin embargo, nuestro estudio tuvo algunas limitaciones. Los pacientes que toman antidepresivos, anticonvulsivantes, drogas psicotrópicas y terapias psicológicas fueron excluidos y por lo tanto puede ser que la población estudiada no era del todo representativa de pacientes típicos con Síndrome de Boca Ardiente. De esta manera, excluyendo los pacientes que reciben fármacos psicotrópicos pueden haber aumentado la eficacia potencial de los tratamientos tópicos. La aplicación tópica en spray nos permite un rápido contacto con las estructuras orales por lo que sería interesante poder añadir a esta formulación principios activos que nos ayuden a potenciar la defensa de las estructuras dentales.

Sería interesante buscar dos tipos de respuestas y dos tipos de pacientes: aquellos con grandes mejoras y otro grupo con pobre o ninguna mejora. El primer grupo de pacientes podría tener un "periférico" Síndrome de Boca Ardiente y el segundo grupo un "centro de Síndrome de Boca Ardiente" para que todo el uso tópico no puede ser eficaz.

Basado en el protocolo empleado, la administración rica en licopeno con aceite de oliva virgen reduce los síntomas del Síndrome de Boca Ardiente y puede ser una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de este trastorno. Se espera que un mejor enfoque en la patogénesis del conocimiento de este síndrome pudiera proporcionar una nueva dirección para una enfermedad con pocas opciones terapéuticas.

Debido a la fuerte influencia del factor psicológico de este síndrome es necesario seguir investigando, aumentando el tamaño de la muestra y la duración de los tratamientos para observar tanto la reducción de los síntomas como la calidad de vida del paciente.



# 6 CONCLUSIONES

---



1. El perfil bioquímico no se modifica durante el periodo de tratamiento en ninguno de los grupos.
2. El dolor global referido por el paciente mediante la escala visual analógica disminuye tanto en el grupo tratamiento como en el grupo placebo. Con respecto a la evolución del dolor/ardor observamos que tanto en el grupo tratamiento como en el grupo placebo hay diferencias significativas en diferentes dominios.
3. Al comparar la evolución del test H.A.D ansiedad y depresión observamos en el grupo tratamiento como en el grupo placebo no hay diferencias estadísticamente significativas.
4. La calidad de vida oral, mediante el OHIP-14, mejoró durante los 3 meses de tratamiento en ambos grupos de forma estadísticamente significativa. Con respecto a la calidad de vida general, medida mediante el test SF-36, no observamos diferencias para el grupo tratamiento y placebo.
5. El estrés oxidativo medido en saliva encontramos que en TAA (Actividad antioxidante total) hay diferencias significativas en el grupo tratamiento.
6. No observamos ningún efecto adverso en los 3 meses de tratamiento en ninguno de los grupos.



# 7 BIBLIOGRAFÍA

---



- Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao AV. Lycopene content of tomato products: its stability, bioavailability and in vivo antioxidant properties. *J Med Food* 2001; 4:9 –15.
- Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Lülher F, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105:460-5.
- Barker KE, Savage NW. Burning mouth syndrome: an update on recent findings *Aust Dent J* 2005; 50:220-3.
- Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol* 1999; 299:15-27.
- Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Personality characteristics of patients with resistant burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand* 1995; 53:7-11.
- Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28:350-4.
- Bergdahl J, Anneroth G. Burning mouth syndrome: literature review and model for research and management. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 433-8.
- Bilska A, Wlodek L. Lipoic-acid-the drug of the future? *Pharmacological* 2005; 57:570-7.
- Bogetto F, Bogetto R, Ferro G, Maina G, Ravizza L. Psychopharmacological treatment of burning mouth syndrome (BMS). A study on a sample of 121 patients. *Minerva Psychiatr* 1999; 40:1-10.



- Botha OJ, Van der Bijl P, Van Eyk AD. A literatura review and pilot study to characterize the treatment of burning mouth syndrome. *SADJ* 2001; 56:353-8.
- Brailo V, Vucelja-Boras V, Alajbeg IZ, Alajbeg I, Lukenda K, Aeurkovic M. Oral burning symptoms and burning mouth syndrome significance of different variables in 150 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:252-5.
- Browning BL, Yu Z. Simultaneous Genotype Calling and Haplotype Phasing Improves Genotype Accuracy and Reduces False-Positive Associations for Genome-wide Association Studies. *Am J Hum Genet* 2009; 85:847-61.
- Brufau-Redondo C, Martin-Brufau R, Corbalan-Velez R, de Concepción-Salesa A. Síndrome de la boca urente .*Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99:431-40.
- Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain.* 2009 ;13:492-6.
- Carlson CR, Miller CS, Reid KI. Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Orofac Pain* 2000; 14:59-64.
- Chen J, Yang Song Y, Zhang L Effect of Lycopene Supplementation on Oxidative Stress: An Exploratory Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Medicinal Food.* 2013; 5: 361-374.
- Chimenos E, Marques MS. Boca ardiente y saliva. *Medicina Oral* 2002; 7: 244-53.
- Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of *Aloe Vera* gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158:573-7.



- Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Colombo R, Milzani A. Actin S-glutathionylation: evidence against a thiol-disulphide exchange mechanism. *Free Radic Biol Med.* 2003; 35:1185-93.
- Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med.* 2003; 9:169-76.
- Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta.* 2003 Mar; 329(1-2):23-38.
- Danhauer SC, Miller CS, Rhodus NL, Carlson CR. Impact of criteria-based diagnosis of burning mouth syndrome on treatment outcome. *J Orofac Pain* 2002; 16:305–11.
- Demarosi F, Tarozzi M, Lodi G, Canegallo L, Rimondini L, Sardella A. The effect of levosulpiride in burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol* 2007; 56:21-6.
- Eguia del Valle A, Aguirre Urizar JM, Etxebarria G. Síndrome de boca ardiente en el país vasco: estudio preliminar de 30 casos. *Med Oral* 2003; 8:84-90.
- Espinosa LS, López JP, Frutos RR. Síndrome de boca ardiente. Eficacia de la aplicación tópica de capsaicina. Estudio piloto. *Av Odontoestomatol* 2004; 20:297-304.
- Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990; 186:407-21.
- Fedele S, Fricchione G, Porter SR, Mignogna MD. Burning mouth syndrome (stomatodynia). *QJM.* 2007; 100:527-30.



- Femiano F, Gombos F, Scully C. Síndrome de boca ardiente. Estudio de la psicoterapia, medicación con ácido alfa-lipoico y combinación de terapias. *Med Oral* 2004; 9: 8-13.
- Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:24-8.
- González Gómez- Navarro C. Efecto antioxidante y antihipertensivo de diferentes compuestos fenólicos del Aceite de Oliva Virgen “in vitro”. Tesis doctoral. 2009.
- Gonzalez Santiago M.P. Estudio de los efectos cardiovasculares y la absorción oral del hidroxitirosol en modelos animales y humanos. [Tesis doctoral]. Granada: Departamento de nutrición y salud de Puleva Biotech, Universidad de Granada; 2005.
- Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. An open study of 130 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72:192-5.
- Granot M, Nagler RM. Association between regional idiopathic neuropathy and salivary involvement as the possible mechanism for oral sensory complaints. *J Pain* 2005; 6:581-7.
- Gremeau Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MD et al Topical clonazepam in stomatodynia: a randomized placebo-controlled study. *Pain* 2004; 188:51-7.
- Grushka M., Bartoshuk LM. Oral dysesthesias and burning mouth syndrome: taste is a piece of the puzzle. *TCJD* 2000; 6:99-109.



- Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63:30-6.
- Grushka M, Ching V, Epstein J. Burning mouth syndrome. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006; 63: 278-87.
- Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain Res Manag* 2003; 8:133–5.
- Grushka M, Epstein J. An open-label dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Endod* 1998; 86:557-61.
- Grushka M, Katz RL, Sessle BJ. Spontaneous remission in burning mouth syndrome. *J Dent Res* 1987; 66:274.
- Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujoel P, Hummel T. Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome-results of an open-label pilot study. *Eur J Neurology* 2006; 13:6-7.
- Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, Heath J. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs* 2002; 25:442-51.
- Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha lipoic acid. *Hormones* 2006; 5:251-8.
- Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning mouth syndrome: recognition, understanding, and management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008; 20:255-71.



- Lamey PJ, Lamb AB, Hughes A, Milligan KA, Forsyth A. Type 3 burning mouth syndrome: psychological and allergic aspects. *J Oral Pathol Med* 1994; 23:216–9.
- Lamey PJ. Burning mouth syndrome: approach to successful management. *Dent Update* 1998; 25:298– 300.
- Lamey PJ, Lamb AB. Lip component of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994, 78: 590-3.
- Lamey PJ, Lewis M. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J* 1989; 167:197-200.
- Levy J, Bosin E, Feldman B, Giat Y, Miinster A, Danilenko M, Sharoni Y. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr Cancer* 1995;24:257–66.
- López-Jornet P. Need for multicenter studies in burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2008 Aug; 37(7):445-6.
- López P, Bermejo A. Desordenes del flujo salival: hiposecreción e hipersecreción salival. *Med Oral* 1996; 2:32-42.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P. A prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2011; 17:277-82.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos MP. Salivary cortisol, stress and quality of life in patients with burningmouth syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23:1212-3.



- 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; 1:15:562-8.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, De la Mano-Espinosa T. Complementary and alternative medical therapies in patients with burning mouth syndrome. *J Altern Complement Med.* 2011; 17:289-90.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Lucero Berdugo M. Measuring the impact of oral mucosa disease on quality of life. *Eur J Dermatol.* 2009;19(6):603-6.
- Lopez Jornet P, Camacho Alonso F, Lucero Berdugo M. Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2008; 37 389–94.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Burning mouth syndrome, oral parafunctions, and psychological profile in a longitudinal case study *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:363-5.
- Lopez Jornet P, Camacho Alonso F, Leon Espinosa S .Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: a randomized, placebo-treatment study *J Oral Rehabil* 2009 36; 52–57.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molino-Pagán D. Prospective randomized, double-blind, clinical evaluation of Aloe vera *Barbadosensis*, applied in combination with a tongue protector to treat burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42:295-301.
- López R., Baelum V. Spanish version of the oral health impact profile (OHIP-Sp). *BMC Oral Health*, 2006, 6.111-8.



- Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:38-43.
- Maltzman-Tseikhin A, Moricca P, Niv D. Burning mouth syndrome: will better understanding yield better management? *Pain Pract* 2007; 7: 151-62.
- Maresky LS, Bijl P, Gird I. Burning mouth syndrome: evolution of multiple variables along 85 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:303-7.
- Marques-Soares MS, Chimenos-Küstner E, Subirá-Pifarrè C, Rodríguez De Rivera-Campillo ME, López- López J. Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:301-8.
- McCreary CE., McCarten BE. Clinical management of oral lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37: 338-43.
- Mignogna MD., Fedele S., Lo Russo L., Leuci S. The diagnosis of burning mouth syndrome represents a challenge for clinicians. *J Orofacial Pain* 2005; 19:168-73.
- Minguez Serra MP, Salort Llorca C, Silvestre Donat FJ. Pharmacological treatment of burning mouth syndrome: a review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12:E299-304.
- Nguyen ML, Schwartz SJ. Lycopene stability during food processing. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;218:101-5.
- Palacios-Sanchez MF, Jordana-Comin X., Garcia-Sivoli CE. Burning mouth syndrome: A retrospective study of 140 cases in a sample of catalan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:388-93.



- Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103 Suppl: S39.e1-13.
- Periago M.J, Martínez-valverde I, Ros G, Martínez C, López G. Propiedades químicas, biológicas y valor nutritivo del Licopeno. *AN. VET.* 2001; 17: 51-66.
- Pisanty S, Rafaely B, Polishuk W. The effect of steroid hormones on buccal mucosa of menopausal women. *Oral Surg Oral Med Pathol* 1975; 40:346-53.
- Pokupec-Gruden JS, Cekić-Arambasin A, Gruden V. Psychogenic factors in the aetiology of stomatopyrosis. *Coll Antropol* 2000; 24:119-26.
- Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, de Vicente T. Prevalence of psychopathology in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 312– 6.
- Ros-Lluch N, Chimenos-Küstner E, López-López J, Rivera-Campillo ME. Síndrome de ardor bucal: actualización diagnóstica y terapéutica. *Av Odontoestomatol* 2008; 24:313-21.
- Salazar-Sánchez, N., López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F. and Sánchez- Siles, M. Efficacy of topical Aloe Vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *J Oral Pathol Med* 2010; 39:735–740.
- Sardella A., Carrassi A. BMS: S for syndrome or S for symptom? A reappraisal of the burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol.* 2001; 50:241-6.
- Sardella A, Gualerzi A, Lodi G, et al. Morphological evaluation of tongue mucosa in burning mouth syndrome. *Arch Oral Biol.* 2012; 57:94–101.



- 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; 12:152–5.
- Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Uglietti D, Carrassi A. Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case-control study. *J Oral Pathol Med* 2006; 35:466–71
- Scala A, Checchi L, Montevicchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: Overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Medical* 2003; 14: 275–291.
- Ship JA, Grushka M, Lipton JA, Mott AE, Sessle BJ, Dionne RA. Burning mouth syndrome: an update. *J Am Dent Assoc.* 1995; 126:842–853.
- Silvestre Donat FJ, Serrano Martínez C. El síndrome de boca ardiente: revisión de conceptos y puesta al día. *Medicina Oral* 1997; 2:30-8.
- Silvestre Donat FJ. El síndrome de boca ardiente en el paciente geriátrico En: Bullón Fernández P, Velasco Ortega E, 1996.
- 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:e1-4.
- Somacarrera Pérez ML, Pinos Sánchez H, Hernández G. Síndrome de boca ardiente. Aspectos clínicos y perfil psicológico asociado. *Arch Odontoestomatol* 1998; 5:299-306.
- Tourne L, Friction JR. Burning mouth syndrome: Critical review and proposed clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74:158-67.



- Velasco Ortega E, Valencia Alejandre S, Blanco Carrión A, Velasco Ponferrada C. El síndrome de ardor bucal en el anciano. La identificación de los trastornos psíquicos en su etiopatogenia. *Rev Esp Geriátria y Gerontología* 1998; 91:9119-24.
- Waliszewski KN, Blasco G. Propiedades nutraceuticas del licopeno. *Salud Publica Mex* 2010; 52:254-265.
- Wandeur T, de Moura SA, de Medeiros AM, et al. Exfoliative cytology of the oral mucosa in burning mouth syndrome: a cytomorphological and cytomorphometric analysis. *Gerodontology*. 2011;28:44–8
- Woda A, Navez ML, Picard P, Gremeau C, Richard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain* 1998; 12:272-8.
- Wollin SD, Jones PJ. Alpha lipoic acid and cardiovascular diseases. *J Nutr* 2003; 133:3327-30.
- Yamazaki Y, Hata H, Kitamori S, Onodera M, Kitagawa Y. An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107:6-11.
- Yang HW, Huang YF. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg*. 2011; 29:123–5.
- Yan Z, Ding N, Hua H. A systematic review of acupuncture or acupoint injection for management of burning mouth syndrome. *Quintessence Int*. 2012; 43:695–701.



- Yi X, Maeda N. Alpha lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apo lipoprotein E-deficient mice fed high fat/lowcholesterol diet. *Diabetes* 2006; 55:2238-44.
- Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002779.
- Zarkzewska JM. The burning mouth syndrome remains an enigma. *Pain* 1995; 62:253-7.
- Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny A. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *J Orofacial Pain* 2003; 17:293-300.
- Zhang W, Wei H, Hagen T, Frei B. Alpha lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104:4077-82.



# 8 ANEXOS

---



## 8.1 ANEXO 1: Informe de la comisión de ética de investigación de la Universidad de Murcia

UNIVERSIDAD DE MURCIA	Vicerrectorado de Investigación e Internacionalización	
COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN		
<b>INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA</b>		
Jaime Peris Riera, Catedrático de Universidad y Secretario de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia		
CERTIFICA:		
Que D <sup>a</sup> . Paula Cristina Cano Carrillo ha presentado la tesis doctoral titulada " <i>Estudio clínico prospectivo randomizado doble ciego para evaluar la eficacia de los antioxidantes en el tratamiento del síndrome de boca ardiente</i> ", dirigida por la D <sup>a</sup> . D <sup>a</sup> . Pla López Jomet, a la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.		
Que dicha Comisión analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día 11 de junio de 2013 <sup>1</sup> , por unanimidad se emite informe FAVORABLE desde el punto de vista ético de la investigación.		
Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo esta certificación, con el visto bueno del Presidente de la Comisión, en Murcia 14 de junio de 2013.		
V <sup>o</sup> B <sup>o</sup> EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA		
Fdo.: Gaspar Ros Berrueto		
<small><sup>1</sup> A los efectos de lo establecido en el art. 27.5 de la Ley 30/1992 de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del P.A.C. (B.O.E. 27-11), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación</small>		



## 8.2 ANEXO 2: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

### DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MÉDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

#### A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.



3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.



10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

## **B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA**

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación



en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.



18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del



investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo



potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se



ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### **C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MÉDICA**

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

33. El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

34. Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una



investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.



## 8.3 ANEXO 3: CUADERNOS DE RECOGIDA DE DATOS

**ESTUDIO CLÍNICO PROSPECTIVO RANDOMIZADO DOBLE  
CIEGO PARA VALORAR LA EFICACIA DE LOS  
ANTIOXIDANTES ( LICOPENO Y ÁCIDO HIDROXITIRO SOL)  
VERSUS PLAEBE EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BOCA  
ARDIENTE**

**Nº HISTORIA PACIENTE**

**INICIALES PACIENTE**

--	--	--

**Nombre      1er Apellido      2º Apellido**



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña.....

de.....años de edad con D.N.I nº.....

DECLARO BAJO MI RESPONSABILIDAD:

Que he sido informado del propósito y naturaleza del tratamiento al que seré sometido, cuyo objetivo es el estudio de los pacientes con síndrome de boca ardiente, que forma parte del Proyecto de Investigación titulado,

**ESTUDIO CLÍNICO PROSPECTIVO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO PARA VALORAR LA EFICACIA DE LOS ANTIOXIDANTES ( LICOPENO Y ÁCIDO HIDROXITIRO SOL) VERSUS PLACEBO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE**, así como los riesgos que pueden existir en el mismo.

Que no padezco ninguna enfermedad que no haya declarado.

Que acepto y autorizo la realización de los exámenes complementarios necesarios para el tratamiento así como las encuestas de bienestar y salud oral.

Que autorizo la utilización del material de mi examen para que se utilice de manera anónima en la enseñanza, investigación o publicación científica.

Que doy mi consentimiento para realizar el tratamiento programado y las alternativas al mismo que puedan surgir, eximiendo de las responsabilidades jurídicas y legales derivadas de las causas de la realización de dicho tratamiento.

Que doy mi consentimiento explícito para que mis datos sean incluidos en un fichero que estará sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 del 13 de diciembre.

Y para que así conste a todos los efectos.

Murcia, ..... de .....de .....

Fdo.: .....



## VISITA 1

Nº HISTORIA PACIENTE

INICIALES PACIENTE

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

FECHA 1ª VISITA: ...../...../.....

### DATOS DEL PACIENTE

1. Masculino

Edad años

Sexo

2. Femenino

Fecha de nacimiento ...../...../.....

Fumador: .....SI / NO

¿Cuántos cig/día?

¿Toma bebidas alcohólicas?..... SI / NO    ¿Qué cantidad?.....ml



### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

SI / NO

Paciente mayor de 18 años..... /

Sintomatología de ardor, escozor e forma continua, sin causa que lo justifique..... /

Consentimiento informado escrito antes de participar en el estudio..... /

Paciente acude a sus respectivas visitas..... /

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

SI / NO

Historia previa de hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes de las medicaciones o materiales usados en el estudio..... /

Embarazo o lactancia..... /

Tratamiento con radioterapia o que inicien su tratamiento durante el transcurso del estudio..... /

Lesiones en mucosa oral..... /



Uso de inhaladores orales para el tratamiento de patologías respiratorias.....\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Pacientes que requieran el cambio de alguna de sus medicaciones sistémicas.....\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Sin sintomatología por otras causas: candidiasis, líquen.....\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_



**MEDICACIÓN CONCOMITANTE**

FÁRMACO	VÍA	DOSIS	FECHA INICIO	FECHA FINAL	MOTIVO	Nº VISITA

**PARÁMETROS A ANALIZAR**

- *Tensión Arterial:* Sistólica:

Diastólica:

- *Índice de masa corporal (IMC):*

- *Analítica:*

	VALORES DEL PACIENTE	VOLORES NORMALES
Glucosa (mg/dL)		70-110 mg/dl
Creatinina en suero (mg/dL)		V: 0,6-1,2 mg/dl M: 0,5-1,1 mg/dl
Triglicéridos (mg/dL)		40-170 mg/dl
Colesterol total (mg/dL)		140-220mg/dl
Colesterol LDL (mg/dL)		Menos de 150 mg/dl
Colesterol HDL (mg/dL)		Más de 55 mg/dl
Proteína C-reactiva (mg/L)		Inferior a 1 mg/L
Leucocitos (n)		5.000 - 10.000 / mm <sup>3</sup>
Hemoglobina glicosilada (g/L)		Entre el 4% y 6% de la hemoglobina total
Plaquetas (n)		150-350.10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>



**VARIABLES A MEDIR EN SALIVA**

- Peroxidación lipídica: Malonaldehído (MDA).
- Actividad antioxidante total (TAA).

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

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

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



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



➤ **EVA SEQUEDAD ORAL**

**1. Dificultad para hablar debida a la sequedad oral:**

\_\_\_\_\_

Fácil

Muy difícil

**2. Dificultad de tragar debido a la sequedad oral**

\_\_\_\_\_

Fácil

Muy difícil

**3. ¿Cuánta saliva notas en tu boca?**

\_\_\_\_\_

Mucha

Nada

**4. Sequedad oral**

\_\_\_\_\_

Sin sequedad

Muy seca



### 5. Sequedad de garganta

\_\_\_\_\_

Sin sequedad

Muy seca

### 6. Sequedad de labios

\_\_\_\_\_

Sin sequedad

Muy seca

### 7. Sequedad de lengua

\_\_\_\_\_

Sin sequedad

Muy seca



➤ **Cuestionario de Salud SF-36**

**INSTRUCCIONES:**

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1  Excelente
- 2  Muy buena
- 3  Buena
- 4  Regular
- 5  Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1  Mucho mejor ahora que hace un año
- 2  Algo mejor ahora que hace un año
- 3  Más o menos igual que hace un año
- 4  Algo peor ahora que hace un año
- 5  Mucho peor ahora que hace un año



---

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco



3  No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

1  Sí, me limita mucho

2  Sí, me limita un poco

3  No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

1  Sí, me limita mucho

2  Sí, me limita un poco

3  No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

1  Sí, me limita mucho

2  Sí, me limita un poco

3  No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

1  Sí, me limita mucho

2  Sí, me limita un poco

3  No, no me limita nada



11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIERAN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1  Sí
- 2  No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1  Sí
- 2  No



15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1  Sí

2  No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1  Sí

2  No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No



19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1  Sí
- 2  No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1  Nada
- 2  Un poco
- 3  Regular
- 4  Bastante
- 5  Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1  No, ninguno
- 2  Sí, muy poco
- 3  Sí, un poco
- 4  Sí, moderado
- 5  Sí, mucho
- 6  Sí, muchísimo



22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1  Nada
- 2  Un poco
- 3  Regular
- 4  Bastante
- 5  Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca



24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces



5  Sólo alguna vez

6  Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

1  Siempre

2  Casi siempre

3  Muchas veces

4  Algunas veces

5  Sólo alguna vez

6  Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

1  Siempre

2  Casi siempre

3  Muchas veces

4  Algunas veces

5  Sólo alguna vez

6  Nunca



29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca



31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Algunas veces
- 4  Sólo alguna vez
- 5  Nunca



POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa



36. Mi salud es excelente.

1  Totalmente cierta

2  Bastante cierta

3  No lo sé

4  Bastante falsa

5  Totalmente falsa



➤ **Test de ansiedad y depresión (H.A.D)**

NOMBRE:

FECHA:

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

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

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

A	Me siento tenso/a o nervioso/a:
---	---------------------------------



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



D		Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:
0		Igual que siempre
1		Actualmente algo menos
2		Actualmente mucho menos
3		Actualmente en absoluto
	A	Tengo la cabeza llena de preocupaciones:
3		Casi todo el día
2		Gran parte del día
1		De vez en cuando
0		Nunca
D		Me siento alegre:
3		Nunca
2		Muy pocas veces
1		En algunas ocasiones
0		Gran parte del día



	A	Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajadamente:
	0	Siempre
	1	A menudo
	2	Raras veces
	3	Nunca
D		Me siento lento/a o torpe:
3		Gran parte del día
2		A menudo
1		A veces
0		Nunca
	A	Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueo”:
	0	Nunca
	1	Solo en algunas ocasiones
	2	A menudo
	3	Muy a menudo



D		He perdido el interés por mi aspecto personal:
3		Completamente
2		No me cuido como debería hacerlo
1		Es posible que no me cuide como debiera
0		Me cuido como siempre lo he hecho
	A	Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:
3		Realmente mucho
2		Bastante
1		No mucho
0		En absoluto
D		Espero las cosas con ilusión:
0		Como siempre
1		Algo menos que antes
2		Mucho menos que antes
3		En absoluto

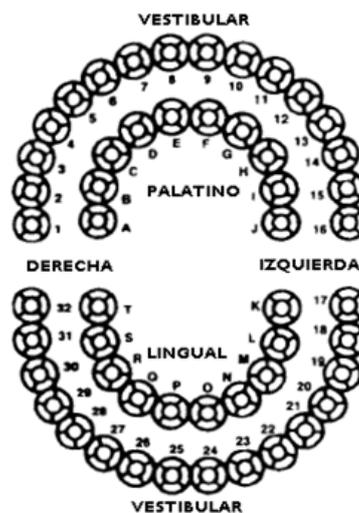


	A	Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:
	3	Muy a menudo
	2	Con cierta frecuencia
	1	Raramente
	0	Nunca
D		Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:
0		A menudo
1		Algunas veces
2		Pocas veces
3		Casi nunca
		Revise el cuestionario por si ha olvidado de responder a alguna pregunta
		Espacio a rellenar por el médico.

D (8-10) -----
A (8-10) -----

➤ **TEST DE DRENAJE:** ml/15 min

➤ **ODONTOGRAMA:**



**CONSENTIMIENTO INFORMADO**



¿El paciente ha leído la hoja de “Información al paciente” y ha dado su consentimiento por escrito para participar en el estudio?

SI

NO

El paciente ha recibido la hoja de información general con fecha:

### **DESARROLLO DEL ESTUDIO**

¿Se ha instruido al paciente respecto la correcta higiene de la cavidad bucal ?....SI

NO

¿Se ha entregado al paciente el producto objeto de

estudio y se le ha instruido correctamente sobre su uso? .....SI

NO

### **PLANIFICACIÓN DE LAS VISITAS DEL ESTUDIO**



1ª Visita:.....\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Al mes y medio llamada telefónica de control.....\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Visita 2: a los 3 meses.....\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**INVESTIGADOR:**

Firma:



## VISITA 2

Nº HISTORIA PACIENTE:

INICIALES PACIENTE

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

FECHA DE LA VISITA 2: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

### PARÁMETROS A ANALIZAR

- *Tensión Arterial:* Sistólica:  
  
Diastólica:
- *Índice de masa corporal (IMC):*
- *Analítica:*

	VALORES DEL PACIENTE	VOLORES NORMALES
Glucosa (mg/dL)		70-110 mg/dl
Creatinina en suero (mg/dL)		V: 0,6-1,2 mg/dl M: 0,5-1,1 mg/dl



Triglicéridos (mg/dL)		40-170 mg/dl
Colesterol total (mg/dL)		140-220mg/dl
Colesterol LDL (mg/dL)		Menos de 150 mg/dl
Colesterol HDL (mg/dL)		Más de 55 mg/dl
Proteína C-reactiva (mg/L)		Inferior a 1 mg/L
Leucocitos (n)		5.000 - 10.000 / mm <sup>3</sup>
Hemoglobina glicosilada (g/L)		Entre el 4% y 6% de la hemoglobina total
Plaquetas (n)		150-350.10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>

#### VARIABLES A MEDIR EN SALIVA

- Peroxidación lipídica: Malonaldehído (MDA).
- Actividad antioxidante total (TAA).



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

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

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



---

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



➤ **EVA SEQUEDAD ORAL**

**1. Dificultad para hablar debida a la sequedad oral:**

\_\_\_\_\_

Fácil

Muy difícil

**2. Dificultad de tragar debido a la sequedad oral**

\_\_\_\_\_

Fácil

Muy difícil

**3. ¿Cuánta saliva notas en tu boca?**

\_\_\_\_\_

Mucha

Nada

**4. Sequedad oral**

\_\_\_\_\_

Sin sequedad

Muy seca



### 5. Sequedad de garganta

\_\_\_\_\_

Sin sequedad

Muy seca

### 6. Sequedad de labios

\_\_\_\_\_

Sin sequedad

Muy seca

### 7. Sequedad de lengua

\_\_\_\_\_

Sin sequedad

Muy seca



➤ **Cuestionario de Salud SF-36** VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

**INSTRUCCIONES:**

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1  Excelente
- 2  Muy buena
- 3  Buena
- 4  Regular
- 5  Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1  Mucho mejor ahora que hace un año
- 2  Algo mejor ahora que hace un año
- 3  Más o menos igual que hace un año
- 4  Algo peor ahora que hace un año
- 5  Mucho peor ahora que hace un año



---

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco



3  No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

1  Sí, me limita mucho

2  Sí, me limita un poco

3  No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

1  Sí, me limita mucho

2  Sí, me limita un poco

3  No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

1  Sí, me limita mucho

2  Sí, me limita un poco

3  No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

1  Sí, me limita mucho

2  Sí, me limita un poco

3  No, no me limita nada



11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIERAN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1  Sí
- 2  No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1  Sí



2  No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1  Sí

2  No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1  Sí

2  No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No



19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1  Nada

2  Un poco

3  Regular

4  Bastante

5  Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

1  No, ninguno

2  Sí, muy poco

3  Sí, un poco

4  Sí, moderado

5  Sí, mucho

6  Sí, muchísimo



22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1  Nada
- 2  Un poco
- 3  Regular
- 4  Bastante
- 5  Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca



24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces



- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1  Siempre



- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca



32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Algunas veces
- 4  Sólo alguna vez
- 5  Nunca

**POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.**

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé



4  Bastante falsa

5  Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

1  Totalmente cierta

2  Bastante cierta

3  No lo sé

4  Bastante falsa

5  Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

1  Totalmente cierta

2  Bastante cierta

3  No lo sé

4  Bastante falsa

5  Totalmente falsa



➤ **Test de ansiedad y depresión (H.A.D)**

NOMBRE:

FECHA:

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

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

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

A	Me siento tenso/a o nervioso/a:
---	---------------------------------



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



D		Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:
0		Igual que siempre
1		Actualmente algo menos
2		Actualmente mucho menos
3		Actualmente en absoluto
	A	Tengo la cabeza llena de preocupaciones:
3		Casi todo el día
2		Gran parte del día
1		De vez en cuando
0		Nunca
D		Me siento alegre:
3		Nunca
2		Muy pocas veces
1		En algunas ocasiones
0		Gran parte del día



	A	Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajadamente:
	0	Siempre
	1	A menudo
	2	Raras veces
	3	Nunca
D		Me siento lento/a o torpe:
	3	Gran parte del día
	2	A menudo
	1	A veces
	0	Nunca
	A	Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueo”:
	0	Nunca
	1	Solo en algunas ocasiones
	2	A menudo
	3	Muy a menudo



D		He perdido el interés por mi aspecto personal:
3		Completamente
2		No me cuido como debería hacerlo
1		Es posible que no me cuide como debiera
0		Me cuido como siempre lo he hecho
	A	Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:
3		Realmente mucho
2		Bastante
1		No mucho
0		En absoluto
D		Espero las cosas con ilusión:
0		Como siempre
1		Algo menos que antes
2		Mucho menos que antes
3		En absoluto

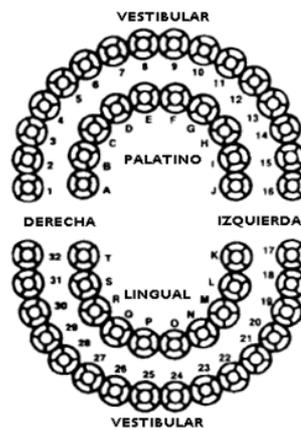


	A	Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:
	3	Muy a menudo
	2	Con cierta frecuencia
	1	Raramente
	0	Nunca
D		Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:
0		A menudo
1		Algunas veces
2		Pocas veces
3		Casi nunca
		Revise el cuestionario por si ha olvidado de responder a alguna pregunta
		Espacio a rellenar por el médico.

D (8-10) -----
A (8-10) -----

➤ **TEST DE DRENAJE:** ml/15 min

➤ **ODONTOGRAMA:**





**ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

¿Has notado algún nuevo síntoma o molestia

después de aplicar el producto?..... SI  NO

Por favor, indique si el paciente ha presentado algún acontecimiento adverso a lo largo del tratamiento:

Descripción	Gravedad	Relación Causal	Frecuencia	Intensidad	Fecha Inicio	Fecha Final	Medidas adoptadas y resultado
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							

A. Gravedad: 1 (Grave); 2 (No grave)

B. Relación causal: A (Probable); B (Posible); N (Sin relación causal); O (No clasificado)



C. Frecuencia: 0 (una vez); 1 (ocasionalmente); 2 (Frecuentemente); 3 (Permanentemente)

D. Intensidad: 1 (Leve); 2 (Moderado); 3 (Intensa)

**En general, el uso de este producto ha sido:**

1.  Extremadamente beneficioso (desaparición de todos o la mayoría de los síntomas)
2.  Beneficioso (solo persisten síntomas mínimos)
3.  Un poco beneficioso (alivio de algunos síntomas con poca satisfacción)
4.  Sin cambios (no hay cambios en los síntomas o necesita otro tratamiento)
5.  Perjudicial (empeoramiento o incremento de síntomas)

➤ **EVA de satisfacción**

El general el uso de este producto ha sido

---

Muy satisfactorio

Nada satisfactorio



**CUMPLIMIENTO DEL USO DEL PRODUCTO**

Cumplimiento

Días de uso

Uso del producto:

**Cumplimiento:**

**1.- Correcto** (aceptable; uso real aproximado >80 % del previsto): Uso mínimo de 22 días.

**2.- Regular** (aceptable; uso real aproximado entre 60-80% del previsto): Uso entre 22 - 17 días.

**3.- Insuficiente** (no aceptable; uso real aproximado < 60% del previsto): Uso inferior a 17 días.

**ABANDONO / RETIRADA**

¿El paciente ha abandonado el estudio antes de finalizarlo?.....

NO

SÍ

**En caso afirmativo, causa del abandono:**

1. Ineficacia del tratamiento.



- 2. Acontecimiento adverso
  
- 3. Pérdida en el seguimiento
  
- 4. Incumplimiento en el plan. Especificar:.....
  
- 5. Otras. Especificar:.....

**INVESTIGADOR:**

Firma



## 8.4 ANEXO 4: NOTA INFORMATIVA AL PACIENTE

La unidad docente de Medicina Bucal de la Universidad de Murcia le invita a participar en un estudio que tiene por objetivo valorar la eficacia del *Aceite de oliva y licopeno* versus Placebo en pacientes con Síndrome de Boca Ardiente. La duración del estudio es de tres meses, lo cual implica que usted solamente se tendrá que desplazar al centro dos veces en ese periodo de tiempo, el día de la primera visita, en el que se le incluirá en el estudio, y en la visita de finalización del estudio, tres meses después de la primera. Al mes y medio de haber acudido a la primera visita, el investigador se pondrá en contacto con usted, mediante una llamada telefónica, para controlar la evolución de los síntomas, al igual que para registrar cualquier posible efecto adverso que se presentara.

Las sustancias que se van a utilizar en el estudio, son *Aceite de oliva y licopeno*, y una sustancia de las mismas características externas que tiene efecto placebo. Este principio activo ya ha sido utilizado en humanos y específicamente en la mucosa oral. Debemos de tener en cuenta que en el caso de que no surja efecto, no debe empeorar sus síntomas.

No se han encontrado efectos secundarios para el *Aceite de oliva y licopeno*, aunque su uso está contraindicado si tiene algún tipo de hipersensibilidad a esta sustancia, se puede utilizar en mujeres embarazadas y en lactancia, y no afecta al manejo de la maquinaria.

Si padeciera algún síntoma adverso deberá de ponerse en contacto con Dra. Pía López Jornet en el siguiente número de teléfono 868-888583/9. Del mismo modo, que si le surgiera cualquier duda sobre el estudio o necesite una mayor información.



En el transcurso del estudio puede ser necesaria alguna prueba complementaria, analítica de sangre, etc. lo que conllevará a visitas médicas adicionales.

Para llevar a cabo este estudio su colaboración resulta completamente necesaria, siempre de forma anónima y voluntaria, pudiendo renunciar a seguir con el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a la relación con su médico ni repercuta en cuidados y tratamientos posteriores por parte de este.

Todos los datos van a ser utilizados según las medidas de seguridad establecidas por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y si estos datos se transmitieran a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y en el R.D. 994/99. Además usted tiene el derecho al acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento.