

Síndrome de boca ardiente idiopático, construcción de un modelo etiopatogénico de la población femenina

Revisión de la literatura

Idiopathic burning mouth syndrome, construction of an etiopathogenic model of the female population: a literature review

María de Lourdes Rodríguez Coyago

Facultad de Odontología, Universidad de Cuenca, Ecuador

Mayra Daniela Bolaños Castillo

Odontóloga

Erica Gabriela Zumba García

Odontóloga

Cristina Rosa Alcira

Cátedra de Microbiología y Parasitología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: el síndrome de boca ardiente se define como un tipo de dolor orofacial crónico, de etiología desconocida, aunque varias publicaciones lo describen como un trastorno neurológico de patogénesis multifactorial. **Objetivo:** plantear un modelo etiopatogénico del síndrome de boca ardiente, sustentado en las evidencias clínicas y preclínicas publicadas hasta el momento. **Material y métodos:** investigación bibliográfica y revisión de la literatura mediante una búsqueda sistematizada de artículos publicados en idioma inglés, en los últimos 20 años, en cuatro bases de datos científicas. **Resultados:** se propone considerar al síndrome de boca ardiente como una neuropatía oral, influida por la inflamación sistémica de grado bajo causada por la disbiosis intestinal o trastornos psiquiátricos, y exacerbada en mujeres peri o posmenopáusicas, habida cuenta de su deficiencia de esteroides neuroprotectores y de su mayor propensión a los disturbios psicológicos. Se recomienda caracterizar taxonómica y funcionalmente el microbioma intestinal de mujeres con trastornos psiquiátricos con y sin estomatopirosis. **Conclusiones:** es necesario desarrollar líneas de investigación que busquen caracterizar taxonómica y funcionalmente el microbioma intestinal de mujeres de condiciones psiquiátricas, con y sin SBA, para dilucidar la patogénesis del SBA y encontrar nuevos blancos terapéuticos que permitan un mejor manejo del síndrome con respuestas más estables.

Palabras claves: Fisiopatología, Síndrome de boca ardiente, Mujer, Modelo etiopatogénico.

Abstract

Introduction: burning mouth syndrome is defined as a type of chronic orofacial pain of unknown etiology, although several publications describe it as a neurological disorder with multifactorial pathogenesis. **Objective:** to propose an etiopathogenic model of burning mouth syndrome, based on clinical and preclinical evidence published to date. **Material and methods:** bibliographic research and review of the literature through a systematic search of articles published in English in the last 20 years in four scientific databases. **Results:** it's proposed to consider burning mouth syndrome as an oral neuropathy, influenced by low-grade systemic inflammation caused by intestinal dysbiosis or psychiatric disorders; and exacerbated in peri- or post-menopausal women given their deficiency in neuroprotective steroids and their greater propensity for psychological disturbances. It's recommended to characterize taxonomical and functionally the gut microbiome of psychiatric diseases women with and without stomatopyrosis. **Conclusions:** it's necessary to develop lines of research that seek to taxonomically and functionally characterize the intestinal microbiome of psychiatric conditions women, with and without BMS, to elucidate the pathogenesis of BMS and find new therapeutic targets that allow better management of the syndrome with more stable responses.

Keywords: Burning mouth syndrome, Pathophysiology, Women, Etiopathogenic model.

Introducción

El síndrome de boca ardiente (SBA) se define actualmente como un tipo de dolor orofacial crónico, de etiología desconocida, que se interpreta como ardor, prurito o aspereza. Se refiere habitualmente a nivel lingual, en los dos tercios anteriores con distribución bilateral e intensidad variable, con o sin disgeusia o xerostomía.^{1,2}

En el 2013, el síndrome fue incluido en la tercera edición (versión beta) de la Clasificación internacional de las cefaleas (*International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3 beta)).⁸ De acuerdo con esta taxonomía, el SBA se caracteriza como una sensación intraoral quemante o disestésica recurrente, que aparece diariamente por más de dos horas al día, y por más de tres meses, en ausencia de lesiones causales clínicamente evidentes; no afecta la ingesta de alimentos o líquidos y no interfiere con el sueño,⁹ aunque este último síntoma es discutible.¹⁰ (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios diagnósticos para SBA, según ICDH-3⁸

Criterios diagnósticos para SBA
A) Dolor oral ajustado a criterios B y C
B) Recurrencia diaria por > 2 horas por día y por más de 3 meses
C) Presencia de dolor con las siguientes características: <ul style="list-style-type: none">- Calidad quemante- Percibido superficialmente en la mucosa oral
D) Mucosa oral de apariencia normal al examen clínico
E) El caso no se explica mejor por otro diagnóstico ICHD-3

SBA.- Síndrome de boca ardiente
CHD-3.- *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version*

Varias publicaciones proponen al SBA como un trastorno neurológico de etiopatogenia multifactorial.^{7,10-13} En efecto, la *International Headache Society* (IHS)⁸ lo califica actualmente como una forma de neuropatía craneal dolorosa, que se expresa clínicamente como sensación intraoral urente o disestésica. Se basa en los hallazgos histológicos, neurofisiológicos, imágenes cerebrales y pruebas sensoriales cuantitativas existentes hasta la fecha,¹⁴ no obstante, aún no se ha explicado su fisiopatología y mayor incidencia en mujeres.

DIAGNÓSTICO

Se realiza tras descartar factores locales o sistémicos que puedan explicar la sintomatología urente. Solo las formas idiopáticas de estomatodinia se categorizarán como SBA.^{3,4}

PREVALENCIA

Según una reciente revisión sistemática, en la población general está en torno al 2%, casi alcanza el 8% en pacientes con patologías subyacentes y varía según la región geográfica, el sexo y la edad. Europa es el continente en el que se observa la tasa más alta, seguido de Norteamérica. Afecta de manera más significativa a mujeres de más de 50 años en condición posmenopáusica y con predisposición a trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión.³⁻⁷

PUNTO DE PARTIDA

Ante el antecedente expuesto, se planteó la siguiente pregunta: ¿Es el SBA la expresión de un eje psiconeuroinmunoendocrino desbalanceado bajo disbiosis intestinal, exacerbado en mujeres psiquiátricas peri o posmenopáusicas?

Objetivo

La finalidad de este artículo es plantear un modelo etiopatogénico del síndrome de boca ardiente, sustentado en las evidencias clínicas y preclínicas publicadas hasta el momento, que explique la semiogénesis del SBA en mujeres y su relación comórbida con los trastornos psiquiátricos, basado en una revisión exhaustiva de la literatura.

Material y métodos

Para responder a la pregunta formulada como punto de partida, se realizó una exploración electrónica en las siguientes bases de datos científicas: PubMed, ScienceDirect, Biblioteca Cochrane y Embase.

Se buscaron artículos publicados desde enero del año 2001 hasta diciembre del 2021, mediante el uso de palabras claves elegidas según los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) y organizadas de la siguiente manera: *burning mouth syndrome* OR *neuropathic pain* AND *psychoneuroimmunology* AND *psychiatric disorders* OR *anxiety* OR *depression* AND *menopause* AND *dysbiosis*.

Se obtuvo un total de 65 trabajos que pasaron a la etapa de revisión final al cumplir con los criterios de inclusión. (Fig. 1. Pág. 8)

Modelo de la etiopatogénesis del SBA

Hasta el momento, se desconoce la etiopatogenia del SBA, sin embargo, en función de un creciente volumen de evidencia preclínica y clínica publicada en los últimos 20 años, acerca de la relación entre el dolor neuropático -así se describe el SBA en la actualidad- con los trastornos psiquiátricos y la respuesta inmunoinflamatorias exacerbada, vinculada esta última con disbiosis intestinal, se propone el siguiente modelo que explicaría la etiopatogénesis del SBA en mujeres con trastornos psiquiátricos condicionados por disbiosis intestinal.

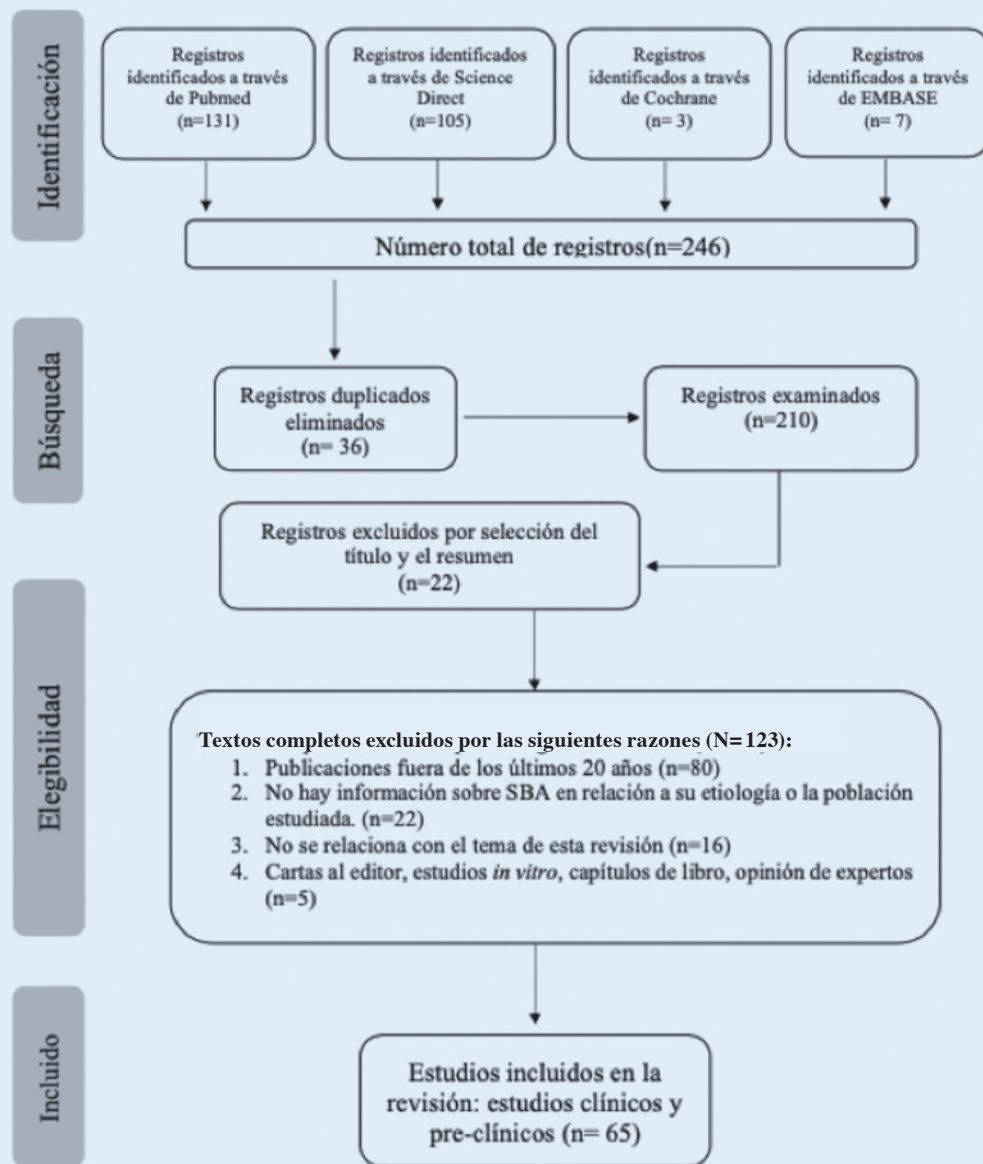


Fig. 1. Flujograma del proceso de la búsqueda bibliográfica y la selección de artículos

DISBIOSIS INTESTINAL

Se ve favorecida principalmente por ciertos hábitos dietéticos y estilo de vida que exacerbaban la respuesta T proinflamatoria con depleción de linfocitos T reguladores, que llevan a un estado de inflamación sistémica de grado bajo (ISGB), una condición que promueve el desarrollo de desórdenes neuropáticos por disfunción del sistema nervioso periférico y central, fenómeno que se exagera en mujeres peri y posmenopáusicas, dada su deficiencia de esteroides neuroprotectores. Esta neuropatía periférica y central, expresada clínicamente con dolor o disestesia oral, puede llevar a la paciente a un estado de estrés crónico y provocar una disfunción del sistema hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y la consecuente activación del sistema nervioso autónomo (SNA).

La evidencia sugiere que la activación de este sistema aumenta el riesgo de desarrollar desórdenes psiquiátricos -como ansiedad y depresión-, que pueden exacerbarse la disbiosis intestinal al retroalimentar el circuito. (Fig. 2)

Se ha establecido que dichos trastornos psiquiátricos son prevalentes en pacientes del sexo femenino en etapa posmenopáusica debido a la caída de esteroides neuroprotectores.¹⁵⁻¹⁷ Adicionalmente, se ha informado de una asociación entre deficiencia de dopamina y trastornos de ansiedad,¹⁸ además, diversos estudios han demostrado que determinadas cepas bacterianas de los tipos *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Bacillus subtilis* y *Bacillus mycoides* son capaces de producir neurotransmisores (dopamina y noradrenalina), aunque aún se desconoce el mecanismo subyacente.^{19,20}

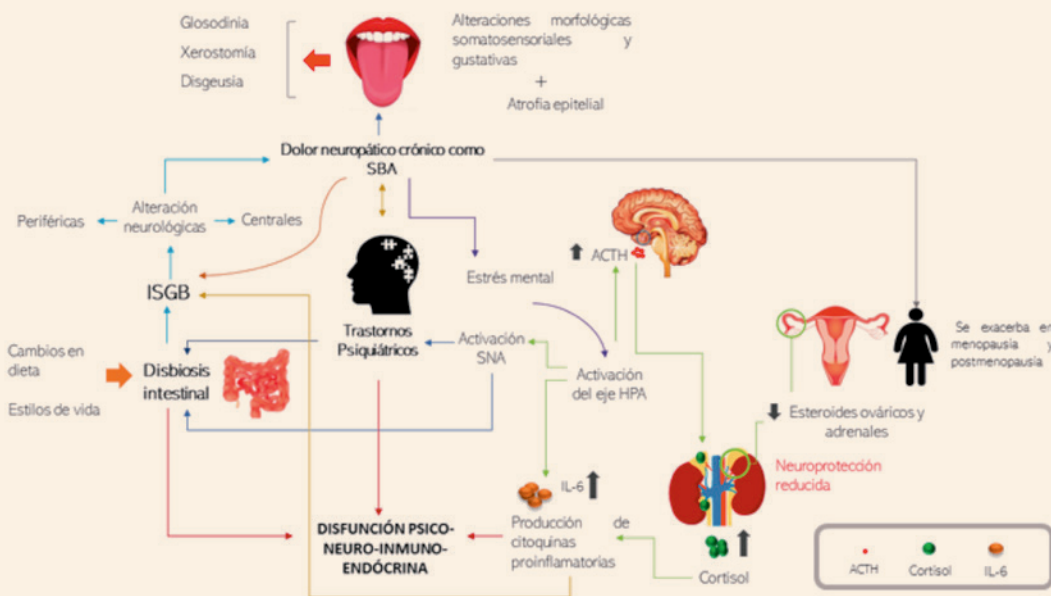


Fig. 2. Modelo etiopatogénico propuesto para SBA en población femenina

La disbiosis intestinal, inducida por factores ambientales, podría causar una disminución en la abundancia de filamentos bacterianos intestinales productores de dopamina, este déficit dopaminérgico reduciría el control inhibitorio, de arriba hacia abajo, en el proceso nociceptivo.¹¹ En efecto, se ha descrito una prevalencia del 50% respecto a la portación de niveles bajos de dopamina sináptica en el cuerpo estriado en pacientes con dolor orofacial neuropático, mientras que en la población general es del 27%.²¹ Aún no está claro si este déficit dopaminérgico es congénito o adquirido, pero sí se ha comprobado que la vulnerabilidad al dolor crónico no modulado se exacerba en pacientes con alteraciones psiquiátricas como depresión, ansiedad y trastornos de la personalidad tipo C.²²

Evidencias más relevantes que soportarían la hipótesis propuesta sobre la etiopatogénesis del SBA

ASOCIACIÓN DE SÍNTOMAS PSICOPATOLÓGICOS Y SBA

En el 2016 se publicó el primer metaanálisis que examinó la asociación entre síntomas psicopatológicos y SBA. La ansiedad y depresión fueron los desórdenes más comunes entre los pacientes con SBA estudiados. El análisis mediante el uso de un gráfico *Forest-plot* determinó que estos pacientes tienen entre 1.6 y 4.3 veces más riesgo de padecer ansiedad que la población general, y entre 1.7 y 5.8 veces más riesgo de sufrir depresión.⁷

Un estudio de cohortes retrospectivo, publicado en el 2020, realizado sobre 1758 individuos con y sin SBA, demostró que la incidencia global de depresión y ansiedad

durante el período de seguimiento fue más alta en pacientes con SBA respecto de los individuos que no la padecen. Tras ajustar la edad, lugar de residencia, nivel de ingresos por hogar y comorbilidades, el SBA demostró asociar un riesgo 2 a 3 veces más alto de depresión y ansiedad. Del total de participantes, el 61.8% fue de mujeres. Las personas mayores de 64 años con SBA fueron el grupo etario que, en promedio, manifestó mayor riesgo de sufrir algún tipo de trastorno psiquiátrico.²³

La evidencia sugiere que ciertos trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y depresión, se asocian a cambios en la motilidad del colon, como resultado del involucramiento del sistema nervioso autónomo, que altera la composición y estabilidad del microbioma intestinal,²⁴ lo que se traduce en respuestas proinflamatorias mediante la translocación de algunos productos bacterianos como LPS (lipopolisacárido) desde el lumen intestinal.

Tanto las alteraciones psiquiátricas, como el dolor neuropático, han expuesto una asociación con niveles incrementados de citoquinas proinflamatorias.²⁴⁻²⁷ Adicionalmente, el estrés mental, generado por estas alteraciones, llevaría a un déficit en los niveles de esteroides ováricos y adrenales por la modulación de los receptores GABAA,¹⁷ que disminuye el nivel de hormonas sexuales y su efecto protector en los tejidos neurales,^{28,29} con lo que se aumenta el riesgo de neuropatías como el SBA.

Un estudio realizado en ratones libres de gérmenes, sometidos a estrés, hizo evidente una liberación excesiva de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y de cortisol.³⁰ Además, los estudios clínicos observacionales han demostrado niveles significativamente más

altos de cortisol en pacientes con SBA.³¹ En su revisión acerca de la relación entre desórdenes psiquiátricos y microbiota intestinal, Pascale et al.¹⁸ establecieron que los niveles alterados de hormonas vinculadas al estrés (ACTH y cortisol) alteran la composición del microbioma (disbiosis) y la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, lo que favorece el desarrollo de enfermedades como trastornos metabólicos, desórdenes psiquiátricos, neurodegenerativos o autismo.

Ciertos desórdenes psiquiátricos producen una disminución en los niveles de algunos neurotransmisores, como la serotonina y la noradrenalina, en pacientes depresivos, o la dopamina, en pacientes con ansiedad. Coincidentemente, la disbiosis intestinal se relaciona con niveles reducidos de dopamina, serotonina y ácidos grasos de cadena corta.¹⁸

La alteración del ácido gamma-aminobutírico (GABA), neurotransmisor, conocido por ser un inhibidor del sistema nervioso central (SNC), se ha relacionado con enfermedades del SNC como el dolor neuropático y visceral, el insomnio, la depresión y la alteración de la conducta. Se ha reportado que algunas bacterias como la *E. coli* tienen la capacidad de degradar el GABA en succinato, necesario para su crecimiento, mientras que otros géneros bacterianos como la *Bifidobacterium* y el *Lactobacillus* son capaces de sintetizar el neurotransmisor GABA por motivos fisiológicos.²⁰

Un estudio hecho en ratones sin gérmenes demostró que los niveles de GABA en el intestino y en la sangre eran más bajos en comparación a los de los ratones control.³² De la misma forma, otro estudio con ratones colonizados por bacterias *Lactobacillus rhamnosus JB-1*, sugirió una relación entre la producción gabaérgica bacteriana y la mejora comportamental y conductual animal. Estas bacterias productoras de GABA generaron en los ratones una disminución de la depresión y de la ansiedad, gracias a una comunicación inhibitoria en el eje intestino-cerebro mediante el nervio vago.³³

LA PATOGÉNESIS DE LA ASOCIACIÓN ISGB Y EL DOLOR CRÓNICO

Se estima que el 20% de la población adulta estadounidense padece dolor crónico, con prevalencia más alta entre mujeres mayores.^{34,35} En una revisión de perspectiva, recientemente publicada en *Frontiers in Molecular Neuroscience*, Zhou et al.³⁶ presentaron evidencia clínica para darle soporte a su hipótesis, sobre los procesos patológicos causantes de la inflamación sistémica de grado bajo (ISGB), cuya propuestas son los trastornos psiquiátricos -como la depresión-; y de su impacto sobre la génesis del dolor crónico.

En base a las pruebas obtenidas, los autores postulan a la ISGB como causa de dolor crónico, dada la predominancia del mRNA y el nivel de proteína para citoquinas proinflamatorias como IL-2, IL-1 y TNF- α en el suero de pacientes con dolor neuropático crónico, se toma como referencia el nivel en pacientes portadores de neuropatía no dolorosa y sujetos sanos.³⁶

Hasta el momento solo existen dos hipótesis; la primera, relaciona a la patogénesis con la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE) en ciertas regiones del sistema nervioso central (SNC) vinculado con el dolor y con la disfunción neurovascular asociada a estados de obesidad y edad avanzada.³⁷⁻⁴⁰ La segunda hipótesis plantea que las terminales nerviosas, libres o nociceptores, quedan directamente expuestas a los productos circulantes y otras señales de peligro, al no contar naturalmente con la protección otorgada por las barreras BHE, BNB (*blood nerve barrier* -barrera nerviosa sanguínea-) y BSCB (*blood spinal cord barrier* -barrera sanguínea de la médula espinal-) que generan respuestas dolorosas crónicas, aunque, según Zhou et al.³⁶ aun no está claro si dicha estimulación crónica repetida en contexto de la ISGB es suficiente para excitar los nociceptores o las neuronas sensoriales.

MECANISMOS NEUROGÉNICOS CENTRALES DE LA SBA

Los resultados clínicos postulan que el SBA es un tipo de dolor neuropático mediado por mecanismos periféricos y centrales.⁴¹⁻⁴⁴ El primero está vinculado con la atrofia de las fibras nerviosas predominantemente amielínicas de la mucosa oral.^{11,41} La literatura reporta dos mecanismos neurogénicos centrales en pacientes con SBA; en primer lugar, una actividad moduladora mutua deficiente a nivel del núcleo del tracto solitario (NTS) entre aferentes trigeminales, glossofaríngeos y de la cuerda del tímpano; luego de la lesión de este último, hay predominio de la conducción nerviosa desde aferentes trigeminales (fibras TRPV1+), lo que se traduce en disgeusia y dolor.^{45,46} Por otro lado, en estos casos se presenta una disfunción presináptica en el sistema dopaminérgico nigroestriatal con disminución de dopamina endógena en el putamen, lo cual llevaría a un control inhibitorio pobre, de arriba hacia abajo, en el proceso nociceptivo,^{10,44} de hecho, los estudios de imágenes de pacientes con SBA muestran que el sistema de modulación del dolor -corteza motora, ganglios basales, tálamo, corteza cingulada anterior, corteza prefrontal, corteza de la ínsula, hipocampo- se usa en exceso, inclusive en estados de reposo, con una tendencia a sobrecargarse fácilmente.¹¹

En el año 2009, un estudio propuso que la reducción de esteroides ováricos, después de la menopausia, genera deficiencia de esteroides adrenales, lo que afecta la integridad del tejido neural, debido al efecto neuroprotector de estas hormonas.⁴⁷ En base a evidencias clínicas y preclínicas, esta respuesta biológica, que acontece en mujeres posmenopáusicas, generaría una regulación positiva en los ligandos y receptores de la familia del factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales, para inducir, de esta forma, respuestas dolorosas mediante el aumento en las aferencias TRPV1 positivas.^{48,49} Además, algunas demostraciones preclínicas sugieren que la deficiencia de esteroides ováricos adelgaza el epitelio de la mucosa oral y de la capa de queratina,^{11,50} esto activaría a los queratinocitos como consecuencia del daño epitelial y promovería la liberación de mediadores inflamatorios como IL-2 e IL-6. En efecto, se ha reportado incremento de estas citoquinas en la saliva de pacientes con SBA.^{11,51}

La disbiosis intestinal exacerba la respuesta T proinflamatoria con depleción de linfocitos T regulatorios y genera inflamación sistémica de grado bajo (ISGB) que, a su vez, conduce a la disfunción del sistema nervioso periférico y central, situación que se exacerba en mujeres peri y posmenopáusicas, dada su deficiencia de esteroides neuroprotectores.

La neuropatía periférica y central puede expresarse como SBA, lo que llevaría al paciente a un estado de estrés crónico que genera una disfunción del sistema HPA con impacto inmunológico (aumento de IL-6), endocrino (aumento de ACTH y cortisol) y neurológico (activación del SNA).

La activación de SNA promueve la disbiosis intestinal, altera la motilidad del colon y aumenta el riesgo de desórdenes psiquiátricos -ansiedad y depresión- que agravan la disbiosis intestinal. Los resultados de algunos estudios en animales permiten considerar la disbiosis intestinal como promotora de trastornos neuropáticos.²⁵

Discusión

Ante lo manifestado anteriormente, es necesario preguntarse acerca de la relación entre la menopausia y los trastornos psiquiátricos. Se ha postulado que después de esta etapa, los riesgos de desarrollar ansiedad y depresión aumentan debido a la menor producción de esteroides ováricos, que se traduce en menor neurotransmisión serotoninérgica, reducción del sistema GABAérgico y disfunción del sistema HPA. A su vez, los estados de ansiedad y depresión generan estrés emocional, situación que retroalimenta el proceso debido a que la tensión mental vuelve a desregular tanto

el eje HPO (hipotálamo-pituitaria-ovario) como el HPA, que modula a los receptores GABAA y reduce los niveles de hormonas sexuales.^{11,29,52,53} Los antecedentes reunidos permiten proponer al SBA como una neuropatía bucal prevalente en mujeres psiquiátricas y vinculada a una alteración en el eje psiconeuroinmunoendocrino.

El microbioma intestinal sería un jugador clave en la patogénesis de este síndrome. En efecto, la disbiosis intestinal causaría una desregulación inmune con altos niveles de citoquinas proinflamatorias;^{18,36} evento que se ha observado en modelos murinos de dolor neuropático con disbiosis intestinal.²⁵ Este cambio en el perfil inmunológico con predominio de citoquinas proinflamatorias llevaría a un estado de ISGB, lo que resultaría probablemente en la alteración neurogénica central -vinculada a la deficiencia de ciertos neurotransmisores como la dopamina y la serotonina, además de la conectividad alterada en regiones cerebrales relacionadas con la modulación del dolor-,^{11,36,44} y periférica -vinculada a un proceso atrófico de fibras pequeñas.^{11,41}

La deficiencia dopaminérgica se ha descrito en pacientes con SBA y con trastorno de ansiedad^{11,18,44} y, a su vez, la disfunción del SNA se vinculó a desórdenes neuropáticos y psiquiátricos.^{11,18,44} Otras evidencias sugieren que tanto la ansiedad como la depresión conducen a un estado de estrés emocional^{18,36} que causa una activación del eje HPA con consecuencias endocrinas -aumento en la secreción de ACTH y cortisol-, inmunológicas -aumento en la producción de IL-6- y neurológicas -con activación del SNA-, que retroalimentan el proceso, debido a que tanto la disfunción autonómica, el aumento de cortisol y un fenotipo inmune proinflamatorio se asociaron a dolor neuropático y a trastornos psiquiátricos.^{11,36,54} De hecho, la IL-6 (citoquina neuropoyética y proinflamatoria), junto con la IL-2, tiene una correlación con la severidad del SBA.⁵⁵ (Tabla 2)

Tabla 2. Semejanzas biológicas entre el SBA y algunos desórdenes psiquiátricos^{11,18,41,44,52,54,55-65}

Característica biológica	Trastornos psiquiátricos (ansiedad/depresión)	SBA
Alteración en niveles de los neurotransmisores	Deficiencia de serotonina y dopamina. ¹⁸	Alteración en el sistema dopaminérgico nigroestriatal con déficit de dopamina en el putamen. ^{11,44,56} Aumento en saliva de neurotransmisores vinculados a comportamientos dolorosos (como sustancia P y neurocinina A). ⁵⁷
Alteraciones endocrinas	Disminución de esteroides ováricos y adrenales con menor neuroprotección. Esto se traduce en neurotransmisión serotoninérgica y GABAérgica deficiente. ^{11,16,58}	Alta prevalencia de SBA en mujeres peri y posmenopáusicas. ^{11,59} Este estado se asocia con deficiencia de esteroides ováricos y adrenales, que se traduce en menor neuroprotección. ¹¹ Esto generaría cambios morfológicos en fibras somatosensoriales y gustativas de la lengua, con atrofia epitelial y predominio de las aferencias trigeminales. ^{11,41}
Alteraciones inmunológicas	Aumento en la producción de IL-6, dada la desregulación del eje HPA resultante del estrés mental que se desencadena por patologías psiquiátricas. ⁵⁴	Estudios clínicos demuestran un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias (como IL-2 e IL-6) en la saliva de pacientes con SBA. ⁵⁵
Alteraciones neurológicas	Estudios en animales demuestran que la reducción en los niveles de alopregnanolona (neuroesteroide secretado por las neuronas glutamatérgicas y responsable de promover la neurotransmisión GABAérgica) al nivel de las estructuras cortico-límbicas (amígdala basolateral, bulbo olfatorio, hipocampo y corteza prefrontal medial) genera disfunciones en el comportamiento (agresión, miedo y ansiedad). ⁶⁰⁻⁶²	Estas mismas áreas cerebrales muestran conectividad cerebral alterada en pacientes con SBA. ⁶³
ISC	Un metaanálisis de 50 estudios demostró que los desórdenes de estrés postraumático se asocian con altos niveles en el suero y el plasma de IL-6, IL-1, TNF-α e INF-γ. ⁶⁴ Paralelamente, un volumen de evidencia ha revelado que la ansiedad y la depresión se asocian con la ISGB. ³⁶	En un estudio prospectivo con una media de 6.5 años de seguimiento en población senil, Herder et al. demostraron que la ISGB precede tanto al inicio como a la progresión de la polineuropatía distal. ⁶⁵ El mismo estudio permitió observar niveles más altos de IL-6 y TNF-α asociados a la incidencia de neuropatías.

SBA.- Síndrome de boca ardiente. ISGB.- Inflamación sistémica de grado bajo eje. HPA.- Sistema hipotálamo-pituitario-adrenal

Conclusiones

Tras la evidencia obtenida en los últimos veinte años, se propone un modelo etiopatogénico del SBA en el que los trastornos psiquiátricos y la disbiosis intestinal tendrán lugares claves. La evidencia clínica sugiere que los trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y la depresión, pueden preceder al SBA, o aparecer durante su evolución; por otro lado, la evidencia preclínica permite postular a la disbiosis intestinal como un mediador de alteraciones neurológicas centrales y periféricas que subyace a alteraciones neuropáticas

y psiquiátricas que conducen a un estado de estrés mental crónico y promueve desórdenes endocrinos, inmunológicos y neurológicos, lo que retroalimenta el desbalance psiconeuroinmunoendocrino.

Con base en esto, es necesario desarrollar líneas de investigación que busquen caracterizar taxonómica y funcionalmente el microbioma intestinal de mujeres psiquiátricas, con y sin SBA. Así, se podrá avanzar en el camino de dilucidar la patogénesis del SBA y encontrar nuevos blancos terapéuticos que permitan un mejor manejo del síndrome, con respuestas más estables en el tiempo.

Referencias bibliográficas

1. Gurvits G, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19:665-672.
2. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:71-77.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
4. Aravindhan R, Vidyalakshmi S, Kumar M, Satheesh C, Balasubramaniam A, Prasad V. Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6:21-25.
5. Wu S, Zhang W, Yan J, Noma N, Young A, Yan Z. Worldwide prevalence estimates of burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021;28:1431-1440.
6. Kohorst J, Bruce A, Torgerson R, Schenck L, Davis M. A population-based study of the incidence of burning mouth syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1545-1552.
7. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2017;37:265-277.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808.
9. Lopez P, Lucero M, Castillo F, Zamora C, Ferrandez A, Pons A. Assessment of self-reported sleep disturbance and psychological status in patients with burning mouth syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;29:1285-1290.
10. Jääskeläinen S, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*. 2017;37:627-647.
11. Imamura Y, Shinozaki T, Okada A and cols. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil*. 2019;46:574-587.
12. Sun A, Wu K, Wang Y, Lin H, Chen H, Chiang C. Burning mouth syndrome: A review and update. *J Oral Pathol Med*. 2013;42:649-655.
13. Zakrewska J. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain*. 2013;14:37.
14. Forssell H, Jääskeläinen S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic orofacial pain conditions with implications for management. *J Oral Rehabil*. 2014;42:300-322.
15. Walf A, Frye C. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacol*. 2006;31:1097-1111.
16. Lokuge S, Frey B, Foster J, Soares C, Steiner M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:e1563 e1569.
17. Gunn B, Cunningham L, Mitchell S, Swinny J, Lambert J, Bellelli D. GABAA receptor acting neurosteroids: a role in the development and regulation of the stress response. *Front Neuroendocrinol*. 2015;36:28-48.
18. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Barbieri A. Targeting the microbiota in pharmacology of psychiatric disorders. *Pharmacol Res*. 2020;157:104856.
19. Rieder R, Wisniewski P, Alderman L, Campbell S. Microbes and mental health: A review. *Brain Behav Immun*. 2017;66:9-17.
20. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693:128-133.
21. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa R, Ballyram R, Lemmer J. Burning mouth syndrome: Aetiopathogenes and principles of management. *Pain Res Manag*. 2017;2017:192-269.
22. Kim MJ, Kho H. Understanding of burning mouth syndrome based on psychological aspects. *Chin J Dent Res*. 2018;21:9-19.
23. Kim JY, Kim YS, Ko I, Kim D. Association between burning mouth syndrome and the development of depression, anxiety, dementia, and Parkinson disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146:561-569.
24. Lach G, Schellekens H, Dinan T, Cryan J. Anxiety, depression, and the microbiome: A role for gut peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15:36-59.
25. Ding W, You Z, Chen Q, y col. Gut microbiota influences neuropathic pain through modulating proinflammatory and anti-inflammatory T cells. *Anesth Analg*. 2021;132:1146-1155.
26. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007;10:1361-1368.
27. Tozaki H, Tsuda M. Microglia-neuron interactions in the models of neuropathic pain. *Biochem Pharmacol* 2019;169:113-614.
28. Camille M, Maguire J. GABAergic regulation of the HPA and HPG axes and the impact of stress on reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:196-203.
29. Berga S, Loucks T. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1092:114-129.
30. Sudo N, Chida Y, Aiba Y y cols. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558:263-275.
31. Amenábar J, Pawlowski J, Hilgert J y cols. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105:460-465.
32. Ojeda J, Ariel A, Vidal P. Gut microbiota interaction with the central nervous system throughout life. *Clin Med*. 2021;10:1299.
33. Bharwani A, Mian MF, Surette M, Bienenstock J, Forsythe P. Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus* attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *BMC Med*. 2017;15:1-14.