

*Efectividad de la fotobiomodulación en la  
disminución de síntomas de pacientes con  
Síndrome de Ardor Bucal vs. otras terapias.  
Revisión Sistemática.*

*Dr. Pablo Daniel Russo Scaltritti*

Maestría Ciencias Odontológicas y Desórdenes Cráneo – Mandibulares.

Escuela de Graduados – Facultad de Odontología

Universidad de la República

Montevideo - Uruguay

2024



Facultad de Odontología  
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA



# *Efectividad de la fotobiomodulación en la disminución de síntomas de pacientes con Síndrome de Ardor Bucal vs. otras terapias. Revisión Sistemática.*

Tesis de Maestría presentada al Programa de Maestrías Académicas en Ciencias Odontológicas, opción Desórdenes Cráneo - Mandibulares, Facultad de Odontología de la Universidad de la República, como parte de los requisitos necesarios para la obtención del título de Magíster en Ciencias Odontológicas – Opción Desórdenes Cráneo - Mandibulares

Director de tesis:

Prof. MsC. Dr. Germán Puig

Director académico:

Prof. PhD. Dr. Marcelo Kreiner

Montevideo – Uruguay

2024

Dedicado a Julieta y Mercedes, que con su paciencia y apoyo acompañaron este proceso de aprendizaje continuo, y supieron comprender mis ausencias. Este trabajo es el producto del esfuerzo de todos.

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

## **Agradecimientos.**

Para poder materializar el presente trabajo de tesis, fue necesario recorrer un camino arduo y desafiante dentro del proceso de formación académica continua. En este camino, no quiero olvidarme de las personas que en su momento colaboraron con el desarrollo del primer ensayo clínico con pacientes, que por diversos motivos no pudo ser finalizado. En este sentido, agradecer el tiempo y conocimiento del tutor de aquel trabajo, Prof. Dr. Fernando Fuentes. A las estimadas colegas y doctoras Profa. Dra. Adriana Ramos y May(O) Patricia Bordagorry, integrantes del Servicio de Prótesis Bucomaxilofacial del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, quienes fueron las encargadas del diagnóstico y tratamiento de los individuos participantes del primer estudio. En este mismo trabajo, agradecer el trabajo y esfuerzo de la Asistente Dental Lucía Miraballes y la Técnica en Laboratorio Dental Mariela De León. De igual modo, agradecer al Mag. Dr. Ignacio Fernández por el registro de pacientes con T-Scan y BioPak.

Para el presente trabajo de tesis, agradezco enormemente la labor, el esfuerzo y consejo del Director de Tesis, Prof. MsC. Dr. Germán Puig, sin el cual no hubiese sido posible finalizar esta Revisión Sistemática. También agradecer a la MsC. Dra. Victoria Pebé por el auxilio en la tarea de revisión. De igual modo, reconocer los aportes en el área estadística del Licenciado Matías Muñoz, quien desinteresadamente realizó el aporte fundamental en la determinación del rumbo del manuscrito.

A mis compañeros de cátedra, quienes frente a los momentos de desazón me alentaron y motivaron para continuar y superar los obstáculos que se fueron presentando

A la Facultad de Odontología de la Universidad de la República por permitirme realizar este proceso tan importante para mi formación académica, y otorgarme todas las herramientas necesarias para su concreción.

Muchas gracias.

## **Resumen.**

El Síndrome Ardor Bucal (SAB), es una entidad clínica de diagnóstico controversial presente en pacientes que frecuentemente padecen ansiedad, cansancio, miedo y depresión, por lo que tienden a la somatización y otros síntomas psiquiátricos. Las terapias más utilizadas en la actualidad para el tratamiento del SAB incluyen: terapia de reemplazo hormonal, anticonvulsivantes, antidepresivos, capsaicina, benzodiacepinas, analgésicos, ácido alfa lipoico, terapias cognitivas y terapia con láser de baja potencia (TLBP). Este trabajo persigue el objetivo de realizar una Revisión Sistemática (RS) para determinar el efecto de la fotobiomodulación (FBM) en la disminución del dolor y la mejora en la calidad de vida en individuos que padecen SAB, y su elección frente a otras terapias. Se realizó una búsqueda bibliográfica donde se incluyeron únicamente ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en las bases de datos Pubmed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library, OpenGrey, Scopus, Web of Science, LILACS, Scielo, y Science Direct. Se incluyeron finalmente 10 artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad, comparando la FBM con un placebo; solo 1 estudio comparó la efectividad de la FBM con clonazepam. Se observó una reducción en los síntomas de dolor y ardor, y una mejora en la calidad de vida en individuos con SAB, frente a la terapia de fotobiomodulación (TFBM). No fueron informados efectos adversos relacionados a la TFBM. Se observaron mejores resultados en los grupos que utilizaron láser en el espectro infrarrojo cercano con dosimetrías elevadas. De todas formas, se concluye que son necesarios nuevos estudios prospectivos dirigidos a tratar muestras más grandes de individuos con esta afección, donde se utilicen dosis elevadas de irradiación con láser en espectro infrarrojo cercano, con aplicaciones durante el tratamiento cada 48 a 72 horas, por un período no menor a 4 semanas.

**Palabras clave:** síndrome de boca ardiente, glosodinia, glosalgia, enfermedades de la boca, terapia por luz de baja intensidad, fotobiomodulación, dimensión del dolor, calidad de vida, ensayos clínicos controlados aleatorizados.

## **Abstract.**

Burning mouth syndrome (BMS) is a clinical entity with a controversial diagnosis present in patients who frequently suffer from anxiety, fatigue, fear and depression, which is why they have preference for somatization and other psychiatric symptoms. Most therapies used nowadays for BMS include hormone replacement therapy, anticonvulsants, antidepressants, capsaicin, benzodiazepines, analgesics, alpha lipoic acid, cognitive therapies, cognitive therapies, and low level laser therapy (LLLT). This work pursues the objective of conducting a Systematic Review (SR) to determine the effect of photobiomodulation (PBM) in reducing pain and improving quality of life in individuals suffering from BMS. A bibliographic search was carried out where only randomized controlled clinical trials (RCTs) were included in the following databases: Pubmed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library, OpenGrey, Scopus, Web of Science, LILACS, Scielo, and Science Direct. Finally, 10 articles that met the eligibility criteria were included, comparing PBM with a placebo; only 1 study compared the effectiveness of PBM with clonazepam. A reduction in pain and burning symptoms, and an improvement in quality of life will be observed in individuals with BMS, compared to photobiomodulation therapy (PBMT). No adverse effects related to PBMT were reported. Better results were observed in groups that used lasers in the near-infrared spectrum with high dosimetry. Better results were observed in groups that used lasers in the near-infrared spectrum with high dosimetry. In summary, it is that concluded that new prospectives aimed to treat larger samples of individuals with this condition are necessary, were high doses of laser irradiation in the near infrared spectrum will be used, with applications during treatment every 48 to 72 hours, for at least a 4 weeks period.

**Keywords:** burning mouth syndrome, glossodynia, glossalgia, stomatodynia, mouth diseases, low level laser therapy, phototherapy, low level light therapy, photobiomodulation, mouth pain, pain measurement, quality of life, randomized controlled clinical trials.

## **Acrónimos y abreviaturas.**

LLLT. Low Level Laser Therapy

LBP. Láser de Baja Potencia

FBM. Fotobiomodulación

TFBM. Terapia de fotobiomodulación

RCT. Randomized Controlled Trial

SAB. Síndrome de Ardor Bucal

RS. Revisión Sistemática

MA. Metaanálisis

IASP. International Association for the Study of Pain

IHS. International Headache Society

TNF  $\alpha$ . Factor de Necrosis Tumoral alfa

IL. Interleuquina (IL2, IL6, IL8)

SNC. Sistema Nervioso Central

ALA. Ácido alfa lipoico

EVA. Escala Visual Análoga

EVN. Escala Visual Numérica

FBM. Fotobiomodulación

OHIP. Oral Health Impact Profile

ELISA. Enzyme-linked immunosorbent assay

HADS. Hospital Anxiety and Depression Scale

GDS. Geriatric Depression Scale

RoB. Risk of Bias

GaAIAs. Arseniuro de Galio Aluminio

InGaAlP. Indio Galio Aluminio Fósforo

IoGaAs. Arseniuro de Galio e Yodo

DE. Densidad de energía o fluencia

DP. Densidad de Potencia

V. Trigémino



## **Lista de Tablas y Figuras.**

### **Tablas.**

1. Estrategia de búsqueda por base de datos.....p.27
2. Esquematización de los resultados primarios y secundarios de los estudios  
incluidos, basados en distintos métodos de medición  
cualitativo y cuantitativo.....p.29
3. Descripción datos bibliométricos, metodológicos y estadísticos.....p.34
4. Descripción parámetros láser utilizados en cada estudio incluido para RS.....p.38
5. Control de sesgo de los artículos incluidos en RS.....p.40
6. Sesgo representado en porcentajes.....p.41
7. Descripción de estudios por áreas afectadas, parámetros, métodos de evaluación y  
resultados .....p. 44

### **Figuras.**

1. Esquema básico del átomo.....p.17
2. Espectro electromagnético.....p.17
3. Propiedades ópticas y respuesta de los tejidos.....p.17
4. Flujograma PRISMA .....p. 32

## Tabla de Contenido.

1	Introducción.....	p.11
1.1	Síndrome de Ardor Bucal. Definición y concepto.....	p.11
1.2	Clasificación y características clínicas SAB.....	p.12
1.3	Tratamientos propuestos para SAB.....	p.14
1.4	Características generales de TLBP.....	p.16
1.5	Fotobiomodulación.....	p.19
2	Justificación y Objetivos.....	p.22
3	Material y Métodos.....	p.26
3.1	Protocolo de revisión y registro PROSPERO.....	p.26
3.2	PICO.....	p.26
3.3	Pregunta de Investigación.....	p.26
3.4	Búsqueda.....	p.26
3.4.1	Estrategia de búsqueda.....	p.26
3.4.2	Identificación de las fuentes de búsqueda.....	p.27
3.4.3	Criterios de elegibilidad.....	p.28
3.4.3.1	Criterios de inclusión.....	p.28
3.4.3.2	Criterios de exclusión.....	p.28
3.4.4	Análisis de resultados.....	p.28
3.4.4.1	Resultados Primarios.....	p.28
3.4.4.2	Resultados Secundarios.....	p.29
3.5	Análisis Cualitativo.....	p.29
3.6	Selección de estudios.....	p.30
4	Resultados.....	p.31
5.1	Extracción de datos.....	p.31
4.2	Características de los estudios incluidos.....	p.31
4.3	Evaluación Cualitativa.....	p.40
5	Discusión.....	p.42
6	Conclusiones.....	p.53
7	Otras informaciones: Conflicto de interés, Registro y Protocolo.....	p.54
8	Anexo: PRISMA Checklist .....	p.68
9	Bibliografía.....	p.71

## **1 Introducción.**

### **1.1 Síndrome de Ardor Bucal. Definición y concepto.**

El Síndrome de Ardor Bucal (SAB), es una entidad clínica de diagnóstico controversial presente en pacientes que frecuentemente padecen ansiedad, cansancio, miedo y depresión <sup>(1-3)</sup>. El término síndrome implica la presencia simultánea de varios síntomas comunes a varias entidades clínicas, pero que no definen un cuadro específico <sup>(4)</sup>. Tiene una prevalencia estimada entre el 0,7% al 15% de la población general <sup>(1,5,6)</sup>. Esta variabilidad se explica entre los distintos autores debido a la falta de criterio común para su diagnóstico específico y su eventual multicausalidad <sup>(7)</sup>.

Aunque el riesgo de padecer SAB se incrementa luego de los 50 años en ambos géneros, afecta más a las mujeres en el período post-menopáusico <sup>(7,8)</sup>. La tasa de prevalencia en relación mujer-hombre, varía según distintos autores en una relación 3:1 y 16:1, siendo la percepción de la intensidad del dolor muy elevada en ambos sexos <sup>(1,7,9)</sup>.

El diagnóstico de SAB resulta desafiante, debido a que los individuos que lo padecen no presentan signos de patología a nivel de mucosas, sino por el contrario su diagnóstico clínico se apoya en una revisión detallada de la historia médica y estomatológica, sumado a un cuidadoso análisis de la información obtenida tanto a nivel clínico como paraclínico <sup>(10)</sup>. La falta de criterio único consensuado y los múltiples términos diagnósticos como glosopirosis, glosodinia, estomatodinia, estomatopirosis, y lengua adolorida, para describir el dolor generado por ardor, ha llevado a confusión a través de los años <sup>(1,5,11)</sup>. La Asociación Internacional para el estudio del Dolor (IASP, por su sigla en inglés), reconoció por primera vez al ardor bucal como una entidad clínica en 1994, denominándola glosodinia e irritación bucal <sup>(9,12)</sup>. Según Huang et al. en 1996, el concepto de SAB resulta en aquel síndrome experimentado especialmente en mujeres, en edad postmenopáusica, caracterizado por sensación dolorosa a nivel oral en ausencia de anormalidades mucosas <sup>(11)</sup>. En esta primera definición, estaban incluídas la candidiasis oral, el liquen plano erosivo, lengua geográfica y diversas causas sistémicas.

De acuerdo a Balasubramaniam et al., los pacientes pueden agruparse en SAB primario (esencial o idiopático) cuando no existe otra patología evidente, o SAB secundario cuando el ardor bucal se explica por anormalidades clínicas <sup>(9,13)</sup> como eritema, atrofia y ulceración mucosa. A su vez, existen autores que cuestionan si el SAB califica como síndrome o como trastorno debido a la diversidad relacionada a signos y síntomas, o incluso lo clasifican como ardor bucal crónico dentro del dolor crónico primario. Estas discrepancias en las definiciones y criterios de diagnóstico, también influyen en su manejo clínico <sup>(14-16)</sup>.

En la actualidad, el SAB conocido como idiopático y al cual se hará referencia a lo largo del presente trabajo, es definido por la International Headache Society, como “una sensación quemante disestésica intraoral recurrente de forma diaria por más de 2 horas, por un período mayor a 3 meses, sin una lesión causal clínica evidente” <sup>(15,17–19)</sup>. La definición más actual de la IASP 2016 incluye un criterio heterogéneo de pacientes que padecen sensación de ardor, pero algunos de estos criterios no se ajustan totalmente a los del SAB. Por tanto, esta diversidad de criterios con la cual se estudian individuos que padecen ardor, ya podría representar diferencias en los resultados <sup>(15)</sup>.

Además de experimentar la sensación quemante a nivel de la lengua, labios o cualquier superficie mucosa, los pacientes con SAB habitualmente padecen de boca seca (xerostomía), y alteración en el gusto (disgeusia), lo que conforma la llamada tríada diagnóstica para esta entidad <sup>(17,19–21)</sup>. Es por esto, que surge la teoría relacionada a la afectación neuropática como factor causal. Jääskeläinen et al., utilizando estudios de imágenes en función del cerebro y herramientas neurofisiológicas, sicofísicas y neuropatológicas, han confirmado la afectación neuropática en varios niveles del eje neuronal <sup>(8,21,22)</sup>.

Es frecuente encontrar en estos individuos trastornos de ansiedad y depresión, que deberían considerarse una consecuencia común más que un síntoma, pues resulta comprensible que el hecho de experimentar esta clase de dolor de forma crónica durante más de 3 meses, pueda alterar la siquis de cualquier persona <sup>(15,23,24)</sup>. Asimismo, este padecimiento tiene una afectación directa en la disminución en la calidad de vida de estos pacientes <sup>(25)</sup>.

## **1.2 Clasificación y características clínicas SAB.**

Los síntomas percibidos por las personas que padecen SAB son descriptos en forma de dolor quemante o punzante continuo, con períodos de agudización, de inicio espontáneo y sin factor específico que identifique su aparición. El dolor se localiza principalmente de forma bilateral y simétrica en los dos tercios anteriores del dorso de lengua, seguidos por el sector anterior del paladar duro, mucosa labial y encía <sup>(26–28)</sup>. La mayoría de personas afectadas, relatan la aparición de forma espontánea sin ningún tipo de factor desencadenante identificable; otros atribuyen su aparición con el stress <sup>(29)</sup>.

Lamey & Lewis en 1996 clasifican el SAB en tres tipos <sup>(27,30,31)</sup>:

- Tipo 1: despierta asintomático, pero luego el dolor comienza a manifestarse de forma ascendente y perdura todo el día con su pico hacia la tarde noche (progresivo). Afecta aproximadamente 35% de los pacientes y podría estar asociado a enfermedades sistémicas como déficit nutricional.
- Tipo 2: los síntomas persisten durante todo el día, por lo que a consecuencia les cuesta conciliar el sueño. Por este motivo, en estos pacientes se asocian trastornos síquicos, y representan la mayoría (55%).
- Tipo 3: tanto el dolor como la localización del mismo resultan atípicos, y también son intermitentes. Representan el 10% de los pacientes, y se atribuye la alergia como factor etiológico de relevancia.

Como se puede observar, esta primer clasificación presenta factores confundentes en relación a la etiología, pues considera factores locales y sistémicos, así como sicológicos por igual. Por este motivo, más adelante fue reconsiderada, para intentar diferenciar el origen esencial de esta entidad clínica.

De esta forma, el SAB puede clasificarse en primario/esencial o idiopático, cuando no pueden identificarse causas locales o sistémicas, y donde están involucrados caminos neuropáticos periféricos o sistémicos <sup>(6,20)</sup>. El SAB secundario sería el resultado de factores locales, sistémicos o sicológicos <sup>(32)</sup>. A su vez, Jääskeläinen et al. en 2012 subdividió al SAB primario en 3 grupos:

- El primero (50 a 60% de prevalencia) se caracteriza por neuropatías a nivel de la mucosa oral que involucran fibras periféricas de pequeño diámetro.
- El segundo grupo (20 a 25% de prevalencia) consiste en patologías subclínicas que involucran los ramos lingual, mandibular o trigeminal (V).
- El tercer grupo (20 a 40% de prevalencia) se caracteriza por experimentar dolor central que puede involucrar hipofunción de las neuronas dopaminérgicas en el ganglio basal <sup>(1,33)</sup>.

Por tanto, supone una patogénesis compleja, multifactorial y muchas veces incierta. El stress oxidativo juega un papel importante en la producción de desórdenes neurodegenerativos como el SAB. El oxígeno es un elemento imprescindible para la vida, pero solo el 95% del que se consume sigue la ruta fisiológica en condiciones normales, el resto sufre sucesivas reducciones donde se generan moléculas altamente tóxicas denominadas especies reactivas de oxígeno (EROs). Los radicales libres más importantes en biología son el superóxido, el hidroxilo, y el óxido nítrico (ON).

La formación de cierta cantidad de radicales libres es un proceso normal como producto de infinidad de reacciones químicas imprescindibles para la vida celular <sup>(34)</sup>. Dichos radicales no son dañinos en condiciones normales, pues la célula está provista de gran cantidad de mecanismos antioxidantes. Cuando la capacidad de estos mecanismos es superada por agresiones oxidativas, se manifiesta el estrés oxidativo.

La producción de energía y la regeneración neuronal, se encuentran regulados por la homeostasis a nivel mitocondrial <sup>(35)</sup>. Por tanto, cuando existen condiciones neurodegenerativas se puede desarrollar disfunción mitocondrial, que conlleva a una falta de ATP por fallas en la bomba de sodio – potasio – ATPasa y disfunción de neuronas primarias aferentes, que en consecuencia alteran la actividad del dolor neuropático <sup>(36)</sup>. El aumento en los desequilibrios y mecanismos de las (EROs) ha sido asociado con la patogénesis del dolor neuropático <sup>(22,37)</sup>. Existen estudios realizados en animales in vivo, donde fue observado una menor densidad de fibras nerviosas epiteliales que penetran en la mucosa oral <sup>(36,38)</sup>. Es debido a todo lo dicho anteriormente, que se apoya la teoría que el SAB sea producto de una afección neuropática de las fibras pequeñas del trigémino, respaldado por estudios de inmunohistoquímica donde fue observado una pérdida significativa de fibras nerviosas epiteliales y ciertos receptores específicos (TRPV1, P2X3), asociados a las neuronas aferentes de la mucosa lingual de pacientes con SAB, asociado con cambios en los reflejos trigeminales <sup>(38-40)</sup>.

### **1.3 Tratamientos propuestos para SAB.**

Existen varias revisiones que relevan las terapias más utilizadas en la actualidad para el tratamiento del SAB, donde se incluyen: la terapia de reemplazo hormonal, anticonvulsivantes, antidepresivos, capsaicina, benzodíacepinas, analgésicos, ácido alfa lipoico, terapia con láser de baja potencia (TLBP), y terapias cognitivas <sup>(13,15,24,30,41)</sup>. Muchos de estos pacientes presentan síntomas de ansiedad, depresión y trastornos de la personalidad, por lo que tienden a la somatización y otros síntomas psiquiátricos <sup>(3,42)</sup>.

Los antidepresivos tricíclicos como nortriptilina y amitriptilina a dosis bajas, resultan útiles en el tratamiento de SAB aunque algunos contraindican su uso en pacientes que presentan xerostomía, pues podría empeorarla <sup>(43,44)</sup>.

Nasri et al. en 2017, reportan que el clonazepam reduce en 70% el dolor en pacientes con trastornos del gusto y xerostomía con afectación de la lengua, administrado en dosis diarias de 0,5 a 1,5 mg <sup>(1)</sup>. Los resultados sugieren que sería más efectivo en dosis bajas, y a su vez en los pacientes más jóvenes que presentan sensación de ardor durante pocos años de evolución. El aumento de la dosis parece estar asociado a la aparición de efectos adversos como sedación y cambios de conducta.

La gabapentina es un anticonvulsivante utilizado para tratar pacientes con SAB que genera controversia, así como la capsaicina tópica que es un desensibilizante mucoso que inhibe la sustancia P, pero no es bien tolerada por todos los pacientes debido a su sabor <sup>(5)</sup>. No se recomienda la administración por vía sistémica en tratamientos prolongados, debido a que los pacientes experimentan repercusiones a nivel gastrointestinal <sup>(45)</sup>.

El ácido alfa lipoico (ALA) es un poderoso antioxidante y agente neuroprotector que previene el daño nervioso por liberación de radicales libres, regenerando otros antioxidantes como las vitaminas C y E. Al ser tanto hidro como liposoluble, puede ingresar por varios caminos hacia la célula nerviosa para potencialmente protegerla contra el daño. Sin embargo, existe poca evidencia para apoyar o refutar el uso de cualquiera de estas terapias; ninguna parece ser mejor que otra <sup>(46)</sup>, solo el 40% de los pacientes se benefician de los efectos de la medicación neuropática disponible <sup>(47-49)</sup>.

La terapia cognitivo conductual es el modelo terapéutico de referencia en el tratamiento psicológico del dolor crónico; busca analizar y corregir aquellos factores sicosociales que intervienen en la cronificación del síndrome doloroso <sup>(49,50)</sup>.

La terapia con LBP se basa en la utilización de la fotobiomodulación (FBM) como recurso terapéutico, y surge como una alternativa a la terapia farmacológica que genera efectos secundarios indeseados <sup>(7)</sup>. Previo al año 2014 se utilizaba el término low level laser therapy (LLLT), pero este fue reemplazado por FBM; ambas se refieren a la misma terapia.

El tratamiento de vanguardia más recientemente reportado es el de la estimulación cerebral con estimulación magnética transcraneal repetida, aplicada en la corteza prefrontal y aún en fase de experimentación <sup>(47,51)</sup>. Esta amplia gama de tratamientos documentados se explica por la controversial multicausalidad de esta entidad clínica, y debido a que aún no se describe una cura definitiva, por lo que requiere un abordaje interdisciplinario <sup>(32)</sup>.

## 1.4 Características generales de la TLBP.

Todas las radiaciones se generan a partir de la estructura atómica; más específicamente, la radiación láser y los rayos X se generan a partir de la estructura periférica de los orbitales atómicos<sup>(52)</sup>. La luz es una forma de energía electromagnética y es de naturaleza dual, pues se comporta como partículas y al mismo tiempo viaja en forma de ondas a una velocidad constante<sup>(53,54)</sup>.

Para que un láser funcione es necesario excitar un número mínimo de átomos de un determinado material para un nivel de energía superior, de modo de obtener una ***inversión de población***. De esta forma, se logra sobrepoblar los niveles más altos de cada orbital, por lo que se invierte la distribución normal de cargas de los electrones, que tenderán luego a volver a su orbital original, liberando energía en forma de fotones en el proceso de recuperar su estabilidad (figura 1).

La energía producida dentro de un láser en forma de fotones, tiene la particularidad de ordenarse en un haz de luz dirigido en una misma dirección (colimación), con una misma longitud de onda (monocromaticidad), al tiempo que discurren en trayectorias paralelas en tiempo y espacio (coherente). Estas propiedades son características de la luz láser y las diferencia de la luz común, donde los fotones se mueven de forma dispersa y en todas direcciones, además de ser policromática. La luz láser con estas características puede, al encontrar su tejido objetivo o diana, ser reflejado, absorbido, transmitido o disperso<sup>(55-57)</sup>. El láser que se utiliza en la esfera odontológica, trabaja con longitudes de onda pertenecientes al espectro de luz visible azul, verde, rojo (R) e infrarrojo (IR) cercano (figura 2). Por lo tanto, se encuentran en la franja de emisiones no ionizantes del espectro electromagnético, y resultan seguros en su acción pues no provocan mutaciones celulares<sup>(58,59)</sup>.

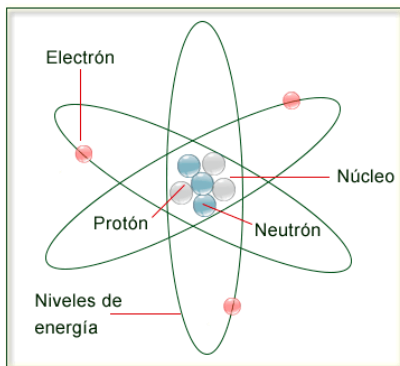
Todo láser posee una potencia propia que se expresa en Watts (W). La energía final aplicada por un láser, resulta por la potencia del mismo en relación al tiempo expresado en segundos en que se aplica. Esta energía aplicada se expresa en Joules (J)<sup>(53)</sup>.

A su vez, de acuerdo a como es programado el dispositivo láser, podemos encontrar distintas formas de entrega de energía. Cuando la energía se emite sin interrupción, decimos que la entrega es continua, es decir que a nivel tisular no le da tiempo al tejido diana a enfriarse. Cuando se cuenta con un sistema mecánico de apertura y cierre, similar al obturador presente en las cámaras de fotografía, el haz de luz es interrumpido por el cierre secuencial de este obturador produciendo una entrega de energía alternada. En este sistema de entrega, se puede programar en algunos equipos el tiempo de acción y de descanso sobre el tejido que se está trabajando; también se conoce con el nombre de set on y set off respectivamente. Finalmente encontramos sistemas que



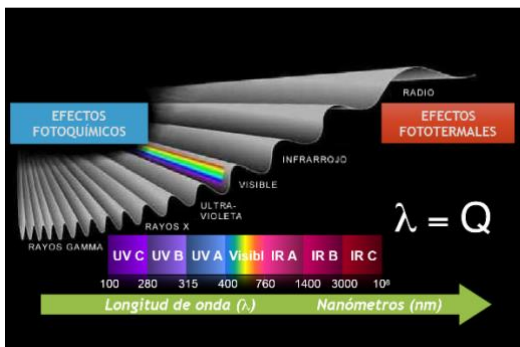
transmiten en forma pulsada, donde a través de un sistema eléctrico será posible determinar un haz láser de alta potencia por un tiempo determinado, sin producir sobrecalentamiento (haz de luz superpulsado) <sup>(54,55)</sup>.

**Figura 1.** Esquema básico del átomo



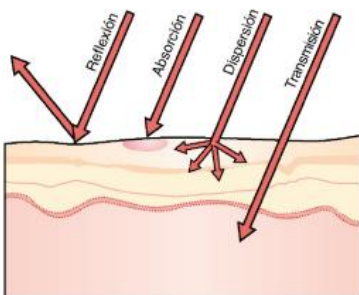
Extraído de Índigo 2010 <sup>(53)</sup>

**Figura 2.** Espectro electromagnético



Extraído de Coluzzi 2016 <sup>(55)</sup>

**Figura 3.** Propiedades ópticas y respuesta de los tejidos



Extraído de Castellanos <sup>(57)</sup>

La interacción entre los tejidos y la luz láser está determinada por dos variables dependientes entre si: la longitud de onda específica y las características ópticas del tejido. Otras variables relacionadas con la transferencia de energía son: el contacto o no con el tejido, y si el rayo es

focalizado o no. Las propiedades ópticas de los elementos tisulares determinan la naturaleza de la respuesta del tejido a los procesos de absorción, transmisión, reflexión y dispersión del rayo (figura 3). Por ello, para que la absorción de luz por el tejido sea la máxima posible, es que la irradiación debe realizarse perpendicular al tejido objetivo para que los ángulos de incidencia y reflexión tiendan a ser cero. Las variables que podemos modificar en función de cada caso clínico, de modo de obtener máxima eficacia terapéutica son:

- **Potencia:** se refiere a la potencia óptica útil del láser, expresada en Watts (W), dividida por el área irradiada, expresada en centímetros cuadrados (cm<sup>2</sup>). La potencia óptica útil de cada equipo, es aquella potencia que podemos medir a la salida de la pieza de mano del dispositivo. La fórmula para calcularla es:

$$P = E/T$$

siendo E la energía emitida por determinado tiempo T.

También podemos conocer la potencia que se distribuye específicamente sobre el área dirigida (A) al tejido objetivo, que se conoce con el nombre densidad de potencia.

Su fórmula está representada por:

$$DP=P/A$$

Por otro lado, si conocemos la potencia del equipo (P) y el tiempo de acción (T), podemos deducir la energía de entrega del mismo. Así:

$$E = P \times T$$

De esta forma, si aplicamos durante diez segundos un dispositivo con potencia de 0,1 W, la energía emitida será correspondiente a 1 Joule (J). Aquí entonces conocemos la energía que es emitida a través de la fuente, pero no está considerada cuánto de esa energía llega a la superficie del tejido diana.

- **Longitud de onda:** es quien define la profundidad de penetración en el tejido a tratar y se expresa en nanómetros (nm). Diferentes longitudes de onda presentan diferentes coeficientes de absorción para un mismo tejido. La longitud de onda puede ser captada por el ojo humano en un espectro que oscila entre los 400 a 750 nanómetros (nm); más allá de estos valores nos alejamos del espectro de luz visible. Entre los 750 hasta los 1500nm, estamos en el espectro conocido como infrarrojo cercano, y dentro de este rango es que se encuentran los dispositivos de baja intensidad que oscilan entre los 630 a 980 nm.
- **Modo de emisión del láser:** En general, es posible controlar el modo de emisión del láser entre una forma continua y pulsada. Esto depende de cada láser en particular, siendo más frecuente en los láseres de alta intensidad.
- **Diámetro del haz:** El área de la sección transversal del haz láser se expresa en centímetros cuadrados (cm<sup>2</sup>) y varía según cada dispositivo. Algunos cuentan en el extremo emisor con otro tipo de espejos que amplifican la superficie sobre la que actúan. Es el caso de la

mayoría de los dispositivos de baja potencia, que al alejarse del tejido objetivo aumentan el área irradiada, pero disminuye la energía absorbida por el mismo.

- **Fluencia:** La Fluencia (densidad de energía, DE, dosimetría), es la dosis de energía por unidad de superficie. Es el resultado entre la energía emitida y el área irradiada. De esta forma obtendremos la fluencia o DE, expresada en joules por centímetro cuadrado (J/cm<sup>2</sup>):

$$DE = E / A$$

Estas variables hacen posible un control preciso del instrumento láser. Cuanto más variables podamos controlar, más preciso será nuestro conocimiento de la fluencia que recibe el tejido objetivo <sup>(52,60-62)</sup>.

## 1.5 Fotobiomodulación.

Las propiedades terapéuticas del láser han sido estudiadas desde la teoría de emisión estimulada propuesta por Einstein en 1917, y sugerida por primera vez en 1957 por Charles Townes y Arthur Achawlow, materializándose en 1960 con la construcción del primer emisor de láser de rubí por Theodore Maiman <sup>(62)</sup>. La aplicación local de láser de baja intensidad, involucra la aplicación de luz a un sistema biológico para promover la regeneración de tejidos, reducir la inflamación y aliviar el dolor <sup>(52)</sup>.

Previo al año 2014, la terapia con láser de baja potencia era conocida bajo el término LLLT (low level laser therapy), término acuñado por primera vez por Sinclair y Knoll en 1965 <sup>(63)</sup>, y a diferencia de otros procedimientos posee la capacidad de absorber luz y causar un cambio químico (fotobiomodulación) al entregar bajas dosis de energía. Uno de los pioneros en publicar trabajos respecto a este fenómeno fue Mester en 1971, cuando estudió los efectos no térmicos de la luz láser sobre la piel de ratones, demostrando que las células del tejido podían ser estimuladas tras la aplicación de una determinada dosis de luz láser <sup>(64)</sup>. La primera ley de la fotobiología explica que, para que una luz visible de baja potencia tenga algún efecto en un sistema biológico vivo, los fotones deben ser absorbidos por bandas de absorción electrónica pertenecientes a algunos fotoaceptores moleculares, que se denominan cromóforos. De esta manera, cuando se entrega cierta cantidad de energía en una dosis específica, puede estimular ciertas funciones celulares. Por lo tanto, esta energía no ionizante interactúa con el cuerpo a nivel molecular, celular, tisular y orgánico, y da lugar a la analgesia y modulación del proceso inflamatorio por medio de efectos fotofísicos, fotoquímicos y fotomecánicos en las células del tejido irradiado.

El láser de Diodo es el más utilizado en la esfera odontológica por su versátil aplicación en múltiples disciplinas, bajo costo y sencilla ejecución. La absorción y la dispersión de la luz en el tejido son más altas en la región azul del espectro electromagnético que en la roja, pues los cromóforos tisulares principales (hemoglobina y melanina), tienen bandas de alta absorción en longitudes de onda más cortas. La longitud de onda que utilizan los láseres de baja potencia de uso odontológico, actúan en la franja roja e infrarroja cercana del espectro electromagnético, con longitudes que oscilan entre 630 y 700 nm, y entre 700 y 980 respectivamente <sup>(54,55)</sup>. Así, la elección entre longitudes de onda pertenecientes a la franja roja o infrarroja va a depender de la estructura celular sobre la que se quiere actuar. El láser rojo es el más indicado para tratar lesiones superficiales tanto en piel como en mucosa, debido a su menor profundidad de penetración; el láser infrarrojo es el indicado cuando se desea estimular estructuras nerviosas, óseas y musculares <sup>(55,62)</sup>. Los láseres pueden tener distintas longitudes de onda, porque en su elaboración son bombeados (dopados o envenenados) con distintos elementos al sustrato; por ejemplo, galio aluminio fósforo, galio aluminio azufre, etc. Ese tercer componente es el que determina las variaciones entre las longitudes de onda por ejemplo (810, 980, 660) <sup>(65)</sup>.

Aplicando este concepto a la biología tisular, cuando se emite una radiación estimulada hacia un tejido, también provoca un cambio en los átomos de las células del mismo. Un tejido patológico no está equilibrado desde el punto de vista atómico <sup>(52,56)</sup>.

Dentro de la mitocondria, la enzima Citocromo C Oxidasa (CCO) es la responsable de la respiración celular y por lo tanto, de la producción de energía celular (ATP). La producción de energía celular tiene una primera fase de glicolisis donde ingresa la AcetilCoenzima A, a partir de la cual se desencadena el ciclo de Krebs. Es en este momento, que se sintetizan los protones e iones responsables de desencadenar la última fase, correspondiente a la cadena respiratoria <sup>(52,63)</sup>. En el grupo 4 de esta cadena es que encontramos la CCO, quien posee acción señalizadora sistémica por mediadores químicos producidos por ATP, y que es liberado por acción fotobiomoduladora del láser (en las células nerviosas actúan como neurotransmisor). Es decir que, la absorción de fotones por la CCO lleva a estados excitados de electrones y por tanto, aumenta la velocidad de transferencia entre los distintos orbitales. Esta acción moduladora, se produce por la acción de radicales libres que señalizan para el núcleo una respuesta con la mitocondria. Esta acción produce en respuesta, la liberación de mediadores químicos y eventos celulares que dan lugar a la formación de las EROs. Por otra parte, el ON inactiva a la CCO cuando se une a la misma. La acción fotobiomoduladora del láser, también promueve el alejamiento del óxido nítrico de la CCO para que pueda continuar con la producción de más energía celular y ATP. El ON al permanecer alejado queda en contacto con el tejido, lo que produce vasodilatación y por tanto, contribuye a la

reparación. A su vez, la FBM altera la conducción nerviosa y la excitación periférica de las neuronas debido a su acción sobre la bomba de sodio – potasio, que resulta en una disminución de los estímulos nocivos a través de sus efectos sobre bloqueadores selectivos (TRPV1, P2X3) en la señalización, produciendo bloqueo de la hiperalgesia térmica inflamatoria <sup>(66)</sup>. Por otra parte, se ha reportado que los individuos que padecen SAB esencial muestran hiperalgesia en relación a la aplicación tópica de capsaicina, y una reducción en la tolerancia al dolor por calor; esto indicaría que el problema en estos individuos radica en la tolerancia al dolor, más que la detección del dolor <sup>(21)</sup>.

## **2. Justificación y Objetivos.**

Para poder justificar el diagnóstico preciso de SAB, se debe en primera instancia descartar todas aquellas posibles causas locales y/o sistémicas que resulten confundentes con esta entidad clínica. Esto se debe a que no existe un instrumento o un test que pueda demostrar especificidad y certeza en el diagnóstico probable, por lo que el mismo resulta por exclusión de otras posibles patologías. Por tanto, es indispensable realizar una exhaustiva historia médica, dental y psicológica del paciente <sup>(3,20)</sup>. Es necesario realizar un test de ansiedad y depresión para descartar algún desorden síquico, así como también una sialometría para descartar una eventual hiposialia <sup>(67,68)</sup>.

De acuerdo a una revisión realizada por Aravindhan et al. en 2014 <sup>(5)</sup>, las posibles teorías relacionadas con la causa de SAB son: interacción anormal entre las funciones sensoriales de los nervios trigémino y facial <sup>(69)</sup>, disfunción sensorial asociado a neuropatía de fibras cortas y/o largas <sup>(70)</sup>, alteración a nivel central de la modulación del procesamiento nociceptivo, disturbios en la inervación autonómica y el flujo sanguíneo, y ansiedad crónica o stress, resultante de la alteración de esteroides neuroactivos adrenales a nivel de piel y mucosas <sup>(28,71)</sup>. Autores como Grushka y Schobel han hipotetizado que el SAB puede ser el resultado de un desequilibrio dado por la hipofunción de la cuerda del tímpano; esto conlleva a la inhibición del trigémino y por tanto, resulta en el desarrollo de dolor quemante constante <sup>(1)</sup>. Cualquier nervio que aporta al sentido del gusto, afecta el mecanismo de inhibición central presente entre estos nervios y el trigémino. Siguiendo esta hipótesis, el dolor fantasma y el ardor tendrían su origen en el control inhibitorio que normalmente ejercen las fibras gustativas sobre las aferencias somáticas, actuando ya sea periférica o centralmente <sup>(47)</sup>. El bloqueo periférico con lidocaína del nervio lingual alivia el dolor sólo en el 50% de los pacientes con SAB esencial, mientras que la otra mitad permanece con el mismo nivel de dolor o empeora luego de la anestesia periférica <sup>(72)</sup>.

La neuropatía trigeminal puede presentarse como anomalías en el reflejo palpebral, que está bajo el control de la inhibición dopaminérgica a través de la conexión del ganglio basal con el núcleo motor del facial <sup>(5)</sup>. La anomalía en el reflejo también se observa en desórdenes del sistema extrapiramidal como el Parkinson. Por lo tanto, se sugiere que el SAB es un desorden del sistema dopaminérgico nigroestriado que afecta especialmente la regulación de la nocicepción del sistema trigeminal y por tanto, provoca la pérdida de la inhibición sensorial <sup>(32,47)</sup>.

La localización no es patognomónica, pero afecta generalmente de forma bilateral y simétrica los dos tercios anteriores de la lengua, seguida del paladar, labio inferior y faringe, pero puede afectar también el resto de la mucosa intraoral <sup>(5,32,47)</sup>. Se han realizado biopsias en lengua de pacientes que presentan SAB, y se han encontrado cambios morfológicos que indican degeneración axonal correspondiente a neuropatía de fibras pequeñas sensoriales del trigémino <sup>(1)</sup>. El dolor es a menudo

acompañado de cambios en la percepción como la disgeusia (o “gusto fantasma” descrito como amargo o metálico, que es una percepción persistente de un gusto sin estimulación aparente), y la subjetiva hiposalivación no puede ser confirmada por instrumentos precisos, por lo que se sospecha de una alteración en la percepción somatosensorial <sup>(1)</sup>. El ardor, la disgeusia y la hiposalivación son consideradas la tríada diagnóstica relacionada con la percepción dolorosa localizada de los pacientes que padecen SAB primario, en ausencia de lesiones mucosas perceptibles <sup>(9,32)</sup>.

Grushka et al. describen una prevalencia de xerostomía mayor a 60% en los pacientes que padecen SAB <sup>(3)</sup>. La xerostomía puede presentarse de forma subjetiva especialmente cuando coexiste con depresión, y objetiva (hiposalivación) que conlleva a una menor lubricación y predispone entonces la instalación de infecciones <sup>(5,9)</sup>. El dolor y la incomodidad aumenta conforme progresa el día, y puede oscilar entre leve y severo, intermitente o continuo. Esta condición tiende a persistir por muchos años, y la remisión espontánea solo se observa en 3 % del total de casos <sup>(4,19)</sup>.

En síntesis, los factores locales que pueden ser responsables del ardor bucal son: sensación de boca seca (por hiposalivación o xerostomía), disgeusia, infecciones orales, galvanismo, lengua fisurada, liquen plano y reacciones alérgicas <sup>(9)</sup>. Los factores generales que pueden estar involucrados son: los desórdenes vitamínicos y minerales, los trastornos autoinmunes del tejido conectivo, desórdenes endócrinos, reflujo gastroesofágico, efectos secundarios de medicación, y desórdenes del Sistema Nervioso Central <sup>(9)</sup>. Los desórdenes psicológicos involucrados con mayor frecuencia en el ardor bucal son la somatización, ansiedad y depresión <sup>(5,9,32)</sup>.

Por lo tanto, el diagnóstico es realizado por diferenciación de causas sistémicas y locales potenciales, que pudieran justificar dicha sensación quemante. La etiología descrita para el SAB permanece incierta, aunque las teorías más aceptadas lo asocian al dolor neuropático. De esta forma, la mayoría de los pacientes pueden ser clasificados en aquellos con dolor neuropático central o periférico <sup>(1,47)</sup>. Estos dos cuadros difieren en su mecanismo patofisiológico, eficacia de tratamiento y comorbilidad psiquiátrica; a su vez en algunos pacientes pueden estar presentes ambos. El tratamiento más efectivo con evidencia, radica en la aplicación tópica y sistémica con clonazepam <sup>(47,73)</sup>.

Existen test sicofisiológicos para estudiar la modulación del dolor, como la sumación temporal y la modulación de dolor condicionada <sup>(1,28)</sup>. A consecuencia de lo antedicho, los pacientes presentan un sistema de inhibición del dolor ineficiente, y además no se puede saber con exactitud si esta condición es previa al SAB, o se adquiere producto del dolor crónico experimentado <sup>(1,5)</sup>.



Es muy frecuente en estos pacientes la aparición de irritabilidad, depresión y ansiedad, pues como en otras condiciones de dolor crónico, se agrava por el diagnóstico incierto, la falta de conocimiento de los profesionales consultados previamente, así como en los numerosos tratamientos previos provistos. Estos pacientes pueden experimentar incluso cancerofobia <sup>(5)</sup>. Las condiciones psicológicas sin embargo, son consideradas factores de comorbilidad del SAB primario, más que como síntomas. Por lo tanto, el SAB primario no debe ser abordado como una condición psicológica por los profesionales tratantes, pues no es una considerada una entidad psicológica específica <sup>(73)</sup>.

El principio básico de la TFBM, reside en que la radiación dirigida a una determinada longitud de onda altera el comportamiento celular de la zona blanco y produce un efecto antiinflamatorio, analgesia y fotobiomodulación. La TFBM puede inducir diferentes reacciones biológicas intracelulares para estimular las propiedades celulares regenerativas, sin efectos adversos indeseados, reduciendo de esta forma las terapias farmacológicas <sup>(74)</sup>. La utilización de LBP ha demostrado promover un incremento en la síntesis y liberación de serotonina y  $\beta$  endorfinas, con reducción en la conducción nerviosa sensorial, por lo que muestra óptimos resultados en el tratamiento de individuos con SAB <sup>(75–78)</sup>.

La composición de saliva en pacientes que padecen SAB presenta niveles elevados en la concentración de interleuquina 6 (IL-6) cloro, fósforo, potasio, y disminución de inmunoglobulinas A, G, I, M, en comparación con individuos sanos <sup>(9)</sup>. Por tanto, la *concentración serológica de IL-6* puede ser considerado un marcador para el diagnóstico y detección de SAB <sup>(7)</sup>. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es un mediador soluble que es liberado desde las células inmunocompetentes en los procesos inflamatorios; tiene un rol preponderante contra la infección y estimula el remodelado tisular. De esta forma, activa leucocitos, linfocitos T y B, macrófagos, natural killers, induce fiebre y la activación de células endoteliales <sup>(79)</sup>.

Šimunović et al. en 2010 tomaron muestras de saliva para estudiar TNF $\alpha$  e IL6 en pacientes con Estomatitis de causa protésica. Utilizaron láser de Diodo de GaAlAs de 685 nm durante 5 días consecutivos por 4 semanas <sup>(80)</sup>. La DE utilizada fue de 3 J/cm<sup>2</sup>, con potencia de 0,3W, entregado de forma continua por 100 segundos en un diámetro de 2 mm, con 1 cm de separación entre cada aplicación sobre la mucosa. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las muestras histoquímicas, concluyendo que la LLLT resulta efectiva en disminuir la producción de citoquinas de mediadores TNF $\alpha$  e IL6 <sup>(80)</sup>.

Existe evidencia que la reducción a nivel salival de TNF- $\alpha$  e IL-6 luego de la aplicación de LBP, corresponde a una mejora en la percepción del dolor en pacientes con SAB <sup>(7)</sup>.



Si bien pueden encontrarse varios estudios controlados aleatorios (ECA) relacionados con diversas terapéuticas para abordar el SAB, existe mucha discrepancia en la metodología utilizada, así como en los resultados obtenidos, el tamaño de la muestra, el tiempo de seguimiento de los pacientes tratados, entre otros <sup>(46,81)</sup>. Por lo tanto, existe poca evidencia que proporcione un protocolo de tratamiento claro y eficaz para abordar esta entidad clínica de relevancia.

Se realizó así una revisión sistemática en relación al tratamiento de individuos que padecen SAB con LBP, debido a que no se encuentra en la literatura disponible suficiente evidencia que respalde de manera fiel la utilización de TFBM como terapia de primera elección. Es por esto que se elaboró una estrategia de búsqueda orientada a la respuesta de una pregunta de investigación particular y que documente y evalúe de forma específica la calidad metodológica de los estudios seleccionados <sup>(82)</sup>. En consecuencia, se investigó en cómo mejorar la toma de decisiones clínicas para el tratamiento de estos pacientes, a partir de evidencia de calidad para contribuir con la comunidad.

Por lo tanto, el principal objetivo que persigue esta RS radica en demostrar la eficacia de la terapia con LBP para el tratamiento del SAB.

**Objetivo General:** Evidenciar la eficacia de la FBM en la reducción del dolor percibido y su incidencia en la calidad de vida de pacientes diagnosticados con SAB primario o esencial.

**Objetivos Específicos:**

- Comparar efectividad de LBP con otras drogas de aplicación tópica y sistémica en la reducción de síntomas.
- Analizar la mejora en la calidad de vida de individuos expuestos a las distintas terapias en estudio.
- Describir y analizar el efecto placebo.
- Estudiar la posibilidad de establecer un protocolo de aplicación clínica con parámetros certeros para la programación de los equipamientos de baja potencia.

### 3. Material y métodos.

#### 3.1 Protocolo de revisión y registro PROSPERO.

Esta RS fue realizada de acuerdo a las pautas declaradas por PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), así como al manual sugerido por Cochrane (Cochrane Handbook for Systematic Reviews) <sup>(83–85)</sup>. El protocolo de revisión está inscripto en el Registro Prospectivo de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO), con referencia CRD42024499610.

#### 3.2. PICO

**P:** Población: individuos que presentan síndrome de ardor bucal primario diagnosticado.

**I:** Intervención: incluye tratamientos con láser de baja potencia, con énfasis en la utilización de láser de Diodo.

**C:** Control: incluye terapia con fármacos, terapia cognitiva, placebo (incluye la utilización de láser sin acción real sobre el tejido objetivo).

**O:** Resultados (outcome): Reducción de dolor percibido y otros síntomas (percepción de la sensación quemante, ansiedad y depresión, trastornos funcionales); mejoría en la calidad de vida.

#### 3.3. Pregunta de Investigación.

Basado en la estrategia PICO descrita anteriormente, esta RS busca responder la siguiente pregunta:

- ¿Es la terapia con láser de baja potencia más efectiva que el tratamiento con fármacos y la terapia cognitiva para el tratamiento del Síndrome de Ardor Bucal?
- ¿Mejora la calidad de vida y disminuye síntomas adversos en estos individuos?

#### 3.4. Búsqueda

##### 3.4.1. Estrategia de búsqueda

Para llevar a cabo la revisión de la literatura científica, se realizó una búsqueda electrónica siguiendo los criterios de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) <sup>(83,85)</sup>. Inicialmente la búsqueda fue realizada por el autor de esta revisión (P.R), donde fueron incluídos los términos relacionados a la pregunta PICO. Con la finalidad de evaluar la

concordancia entre revisores (P.R y G.P), fue realizada la estadística kappa (k), donde fue considerado como valor mínimo aceptable 0,8 <sup>(86)</sup>. De ocurrir un desacuerdo entre revisores de algún artículo específico, una instancia de diálogo entre ambos fue planteada para resolver la discrepancia, y en caso no hubiese tampoco acuerdo, un tercer revisor (V.P) determinó la inclusión o no del artículo en cuestión.

### 3.4.2. Identificación de las fuentes de estudio.

Se realizó una búsqueda de la literatura utilizando tanto palabras clave, así como términos MeSH (Medical Subjective Headings), DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase) en las siguientes bases de datos: Pubmed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase, LILACS, Scopus, Scielo, Web of Science, y bases de literatura gris (Open Grey). De esta forma, fueron combinados distintos términos para comparar TLBP con distintas terapias dirigidas hacia individuos que padecen SAB, así como tratamientos con fármacos, placebo y terapias cognitivas. Esta búsqueda electrónica fue realizada en primera instancia en período comprendido entre febrero 2021 y mayo 2022, y posteriormente fue actualizada hacia noviembre 2023 (tabla 1).

Se utilizaron distintas palabras clave, MeSH, DeCS y Emtree, y relacionados utilizando los términos Booleanos “AND” y “OR”, de acuerdo a la estrategia de búsqueda PICO. A continuación se muestra la combinación de términos de búsqueda en las bases de datos más relevantes:

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda por base de datos**

Base de datos	Palabras clave	Resultados
<b>Pubmed</b>	(((((burning mouth[MeSH Terms]) OR (glossodynia[MeSH Terms])) OR (glossalgia[MeSH Terms])) OR (mouth diseases[MeSH Terms])) AND (((low level laser therapy[MeSH Terms]) OR (phototherapy[MeSH Terms])) OR (low level light therap*[MeSH Terms])) OR (photobiomodulation[Text Word])) AND ((pain measurement*[MeSH Terms]) OR (quality of life[MeSH Terms]))	94
<b>EMBASE</b>	('burning mouth syndrome'/expOR'burningmouthsyndrome'OR'oral dysaesthesia'OR'syndrome, burning mouth'OR'glossodynia'/expOR'glossalgia' OR 'glossodynia'OR'mouthpain'/expOR'oralpain'OR'sore mouth'OR'somatodynia'OR'somatopyrosis') AND ('low level laser therapy' exp OR 'laser biostimulation'OR 'laser therapy'OR 'laser therapy, low level'OR 'laser treatment'OR 'low energy laser therapy'OR 'low energy laser treatment'OR'low intensity laser therapy'OR'low intensity power laser treatment'OR'low level laser therapy'OR' photobiomodulation'exp) AND ('mouth pain'/exp OR 'mouth pain' OR'oral pain' OR'sore mouth' OR 'somatodynia'OR 'somatopyrosis')	133
<b>Scopus</b>	( ALL ( "burning mouth syndrome" ) AND ALL ( photobiomodulation ) AND ALL ( pain ) )	123
<b>LILACS</b>	"síndrome de boca ardiente" AND "laser"	3
<b>Web Of Science</b>	Burning mouth syndrome AND photobiomodulation AND treatment	6
<b>Scielo</b>	Burning mouth syndrome AND photobiomodulation AND placebo OR clonazepam AND pain	0
<b>Cochrane</b>	Burning mouth syndrome AND photobiomodulation AND placebo OR clonazepam AND pain	0
<b>Open Grey</b>	Burning mouth syndrome AND photobiomodulation	0

### **3.4.3. Criterios de elegibilidad.**

#### **3.4.3.1 Criterios de inclusión.**

- Se incluirán artículos cuya población de estudio sea mayor a 18 años y que haya sido diagnosticada con SAB primario o esencial, de acuerdo a los criterios de diagnóstico de IHS e IASP.
- Estudios Clínicos Aleatorizados sin restricción en el tiempo, publicados en cualquier idioma, cuyas variables de estudio comparen el tratamiento de pacientes con SAB y TLBP con otras terapias farmacológicas o placebo.
- Estudios que hagan referencia a la reducción en la sensación de ardor, dolor, depresión, función y composición salival, así como mejoría en la calidad de vida.
- Estudios que presenten control de seguimiento en el tiempo.

#### **3.4.3.2 Criterios de exclusión.**

- Estudios in vitro
- Estudios en animales.
- Estudios que contengan datos correspondientes a pacientes con antecedentes de tratamiento oncológico, pacientes con infecciones micóticas en otras zonas alejadas de la boca.
- Reporte de casos, cartas al editor, revisiones de literatura, libros, monografías, estudios piloto.
- Artículos donde la población en estudio pueda ser catalogada como SAB secundario, o que presente otros desórdenes neuropáticos como neuralgias, migrañas o disfunción temporomandibular.
- Casos aislados únicos sin revisión de literatura.

### **3.4.4. Análisis de resultados (Tabla 2).**

#### **3.4.4.1 Resultados primarios.**

Refiere a aquellos estudios donde se redujo el dolor experimentado por individuos con SAB en algún momento, desde el comienzo del estudio hasta el seguimiento.

### 3.4.4.2 Resultados secundarios.

Son aquellos que refieren a la disminución de ansiedad y depresión, de problemas funcionales como disgeusia, hiposalivación, y mejoría en la calidad de vida de individuos con SAB.

**Tabla 2:** Esquematzación de los resultados primarios y secundarios de los estudios incluídos, basados en distintos métodos de medición cualitativo y cuantitativo.

Evaluación Resultados		de Pacientes		Análisis Salival	Análisis histoquímico
		Cualitativo	Cuantitativo	Cuantitativo	Cuantitativo
Primarios	Dolor ardor y	EVA EVN y	Cuestionario McGill		
Valoración funcional				Saliva no estimulada, TNF $\alpha$ , IL6, ELISA	IL8, IL6, IL2, TNF $\alpha$
Secundarios	Ansiedad, Depresión y Calidad de vida	Calidad de vida, OHIP-14	HADS, GDS		

## 3.5 Análisis Cualitativo

Una vez seleccionados los artículos que fueron incluídos en la RS, fue necesario seleccionar una herramienta que permitiera valorar la calidad de los estudios en la revisión final. Habitualmente, esto se realiza a través de la utilización de escalas de ponderación. La escala más conocida y sencilla de utilizar es la de Jadad, pues solamente mide 3 ítems <sup>(87)</sup>. Esto último no la libera del hecho de que no sea la más adecuada para medir calidad de estudios de ensayos clínicos. Distintas escalas miden diferentes atributos; incluso el mismo atributo es medido de distinta forma entre distintas escalas. Por ejemplo, hay escalas que le da la misma importancia a todos los componentes, lo que resulta poco factible (porque el efecto de los pesos no es igual). Más aún cuando se trata de atributos de calidad para enfermedades que no son comparables. Moher et al. en 2010, recopilaron y ponderaron con un puntaje específico todas las escalas existentes para valorar la calidad de los estudios <sup>(85,88)</sup>. Encontraron que hay 25 escalas distintas, que miden

diferente cantidad de ítems, por lo que concluyeron que existe incertidumbre de qué escala utilizar y qué atributos medir.

De esta forma, la escala de Jadad tiene una calidad pobre puesto que consiste solo en 3 ítems que da puntuación del 0 al 5. Menor a 3 considera de mala calidad el estudio, pero además no están considerados de igual forma todos los puntos que considera, y algunos no tienen la relevancia suficiente como para determinar si es o no de buena calidad el estudio. Los ítems que evalúa son: el estudio se describe randomizado?, el estudio se describe doble ciego?, se describen las pérdidas o retiros de personas del estudio?

Por este motivo, se decidió utilizar una herramienta que proporciona la Biblioteca Cochrane para valorar la calidad de ensayos randomizados denominada RoB, por su acrónimo Risk of Bias, o control del riesgo de sesgo <sup>(89)</sup>. De esta manera, fueron evaluados los estudios de acuerdo a los siguientes parámetros:

- Sesgo relacionado al proceso de aleatorización
- Sesgo relacionado a desviaciones de las intervenciones previstas (enmascaramiento)
- Sesgo en relación a la falta de datos de resultados
- Sesgo en la medición del resultado (enmascaramiento/blinding)
- Sesgo en la selección del resultado informado

Dependiendo del cumplimiento de los criterios mencionados, los estudios elegidos se determinaron como RoB, bajo, moderado o alto. Los desacuerdos entre los revisores fueron resueltos en instancia de discusión entre los mismos.

### **3.6 Selección de estudios**

Se realizó una búsqueda de información basada en la inclusión de los parámetros ya descriptos, relacionados con la pregunta de investigación resumida en PICO, obteniendo en total 359 artículos para ser sometidos a los criterios de elegibilidad. Luego de valorar el primer screening de información, 153 artículos fueron removidos de forma manual por estar duplicados y 25 por distintos motivos (pacientes oncológicos, otras terapias con láser (terapia fotodinámica antimicrobiana), estudios piloto o series de casos, ensayos no controlados. Cada resumen de artículo fue revisado de forma independiente por 2 revisores (P.R y G.P). Posteriormente, fueron excluidos tras lectura de título y abstract 159 estudios, habiéndose registrado una concordancia entre los revisores a través de test kappa ( $k$ ) de 0,83. Los desacuerdos sobre los resúmenes seleccionados para la

Prof. Adj. Dr. Pablo Russo

revisión a texto completo, fueron resueltos por consenso, y cuando no hubo acuerdo con este enfoque, se recurrió a la opinión un tercer revisor (V.P). De esta forma, 22 artículos quedaron seleccionados para ser sometidos a los criterios de elegibilidad. Tras la lectura a texto completo, 12 trabajos fueron excluidos por diversos motivos: inclusión de individuos con diagnóstico de SAB secundario o similar, sin grupo control, o sin datos de resultados. De esta manera, 10 artículos finalmente fueron los que calificaron para formar parte de la presente RS. En este caso la concordancia entre revisores fue de  $k=1$ , con una estimación puntual de 1, teniendo como límites 0,84 y 1. La figura 4 sintetiza la información previamente descrita en la estrategia de búsqueda, de acuerdo al flujograma PRISMA <sup>(85)</sup>.

## **4. Resultados**

### **4.1 Extracción de datos**

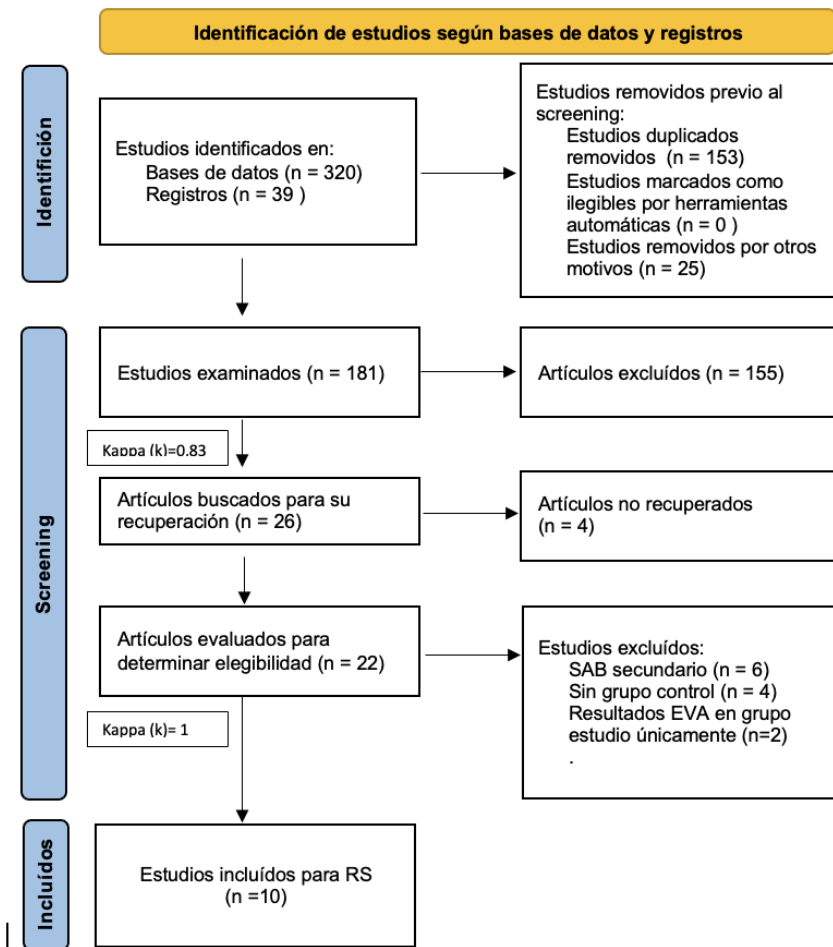
Los datos fueron extraídos para su procesamiento de acuerdo a tablas de contingencia predeterminadas, que permiten comparar la calidad de los estudios incluidos (tabla 3 y 4) . Dos revisores independientes estuvieron a cargo de la extracción de los datos, y cuando hubo diferencias, estas fueron resueltas por consenso o por un tercer revisor.

Los datos incluidos en las tablas fueron:

- Bibliométricos: año de publicación, país de origen, autor, publicación.
- Metodológicos: número de participantes, edad (rango), sexo, enmascaramiento, formas de alocación y randomización de los participantes, duración de tratamiento, número de sesiones, seguimiento.
- Estadísticos: tamaño muestral de cada grupo, diferencia de medias: Escala Visual Análoga (EVA), Oral Health Impact Profile (OHIP), Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS).
- Descripción detallada de parámetros láser.

### **4.2. Características de los estudios incluidos**

Un total de 10 artículos fueron incluidos para ser sometidos a la RS de información. Solo 4 de estos fueron doble ciego, de acuerdo con la información aportada en la metodología de cada estudio <sup>(27,90–92)</sup>.

Figura 4. Flujograma PRISMA <sup>(85)</sup>

En total la muestra obtenida fue de 368 individuos entre todos los estudios incluidos: 225 individuos formando parte del grupo experimental, y 156 formando parte como grupo control.

Las poblaciones sometidas a estudio tienen ciertas características específicas que van de la mano con lo que hasta la actualidad se conoce en relación a la entidad clínica en estudio. En relación a la edad, todos los estudios trabajaron con una muestra de población en el rango etario entre 60 y 70 años, con excepción de Arbabi-Kalati que mostró resultados en una población marcadamente más joven (46 años) <sup>(93)</sup>. Por otra parte, más del 90% de los participantes de los diferentes ensayos fueron mujeres, siendo en algunos casos las únicas que formaron parte de la muestra <sup>(92,93)</sup>.

Los estudios incluidos tienen la particularidad de estar formados por muestras pequeñas de entre 20 a 40 participantes, a excepción del estudio realizado por Spanemberg et al. en 2015 que incluyó 78 <sup>(91)</sup>.

El 80% de los estudios incluidos fueron realizados en países que comparten en común la zona



geográfica correspondiente al mar Mediterráneo como España, Italia, Croacia <sup>(23–25,27,28,90–92,94)</sup>.

El 90% de los estudios utilizaron como grupo control un láser en modo inactivo <sup>(23,25,27,28,90–94)</sup>, a excepción del estudio realizado por Arduino et al., donde se comparó la efectividad de la FBM con la acción del clonazepam <sup>(24)</sup>.

Todos los estudios persiguieron el objetivo común de reducir el dolor o ardor experimentado por los individuos que integraron las distintas muestras, utilizando como herramienta de medición la EVA; únicamente el estudio de Spanemberg et al. del 2015 sumó la EVN para cuantificar los resultados <sup>(91)</sup>. En relación a si la FBM producía una mejoría en la calidad de vida de los individuos afectados, 70% de los estudios utilizaron el OHIP-14 para registrar los datos a este respecto <sup>(23–25,91–94)</sup>.

En relación a los resultados secundarios, solo un estudio mostró resultados favorables en relación a los niveles de cortisol en saliva no estimulada, utilizando el test ELISA para su cuantificación <sup>(90)</sup>. El estudio de Spanemberg en 2019, mostró una reducción importante en los síntomas de boca seca y disgeusia, pero tiene el sesgo importante de que el 28% de los participantes del estudio tomaba medicación o consumía medicación psicotrópica <sup>(27)</sup>. Este mismo autor en el año 2015, obtuvo resultados favorables comparando 3 longitudes de onda distintas contra un placebo, variando a su vez la frecuencia de aplicación entre los participantes, obteniendo reducción de síntomas en todos los grupos. Hubo una mejoría significativa en los 2 grupos láser IR en comparación con grupo control. A su vez, el mejor resultado fue en el grupo infrarrojo donde la frecuencia de aplicación por semana fue mayor (grupo 2). No vieron diferencia estadística entre grupo láser rojo y control, con lo cual la longitud de onda penetrante parece ser una variable muy importante a tener en cuenta. Otra diferencia importante parece estar en la DE utilizada, alrededor de 170 J/cm<sup>2</sup> <sup>(91)</sup>.

**Tabla 3.** Descripción datos bibliométricos, metodológicos y estadísticos. Abreviaturas: DC: doble ciego, CS: ciego simple, GE: grupo estudio, GC: grupo control. Escala Visual Análoga (EVA). Escala Visual Numérica (EVN).

Autor/año	País	Revista	Tipo de estudio	Tamaño muestral y género (M/F)	Grupos por intervención; Edad (media)	Período de evaluación	de	Parámetro evaluado	Método de evaluación
<b>Škrinjar et al. 2020</b> <sup>(90)</sup>	Croacia	Acta stomatol Croat.	ECA/DC	23: 20 F, 3 M	GE: 12 (67) GC (placebo): 11 (62)	10 días (no seguimiento)	(no)	Dolor; Niveles de Cortisol en saliva no estimulada	EVA para dolor SAB; ELISA para cortisol
<b>Sugaya et al. 2016</b> <sup>(28)</sup>	Brasil	Braz. Oral Res.	ECA/CS	23: 21 F, 2 M	GE: 13 (57) GC (placebo): 10 (62)	15 días (2 sesiones en 2 semanas)		Dolor	EVA 15 minutos previo a cada irradiación
<b>Valenzuela et al. 2017</b> <sup>(25)</sup>	España	J Oral Rehab.	ECA/CS	44: 41 F, 3 M	GE1: 16 (64) GE2: 16 (70) GC (placebo): 12 (62)	Irradiación, luego a las 2 y a las 4 semanas (no seguimiento)		Dolor y ardor; calidad de vida	EVA, OHIP-14, HADS
<b>Sikora et al. 2018</b> <sup>(23)</sup>	Croacia	Acta Clin. Croat.	ECA/CS	44: 41 F, 3 M	GE: 22 (67) GC (placebo): 22 (67)	10 sesiones (no específica seguimiento)		Dolor; calidad de vida	EVA, OHIP-14

**Tabla 3. Continuación**

Autor/año	País	Revista	Tipo de estudio	Tamaño muestral y género (M/F)	Grupos por intervención; Edad (media)	Período de evaluación	de	Parámetro evaluado	Método de evaluación
<b>Spanemberg et al. 2019</b> <sup>(27)</sup>	España	J Oral Med and Pathol	ECA/DC	21: 20 F, 1 M	GE: 12 (66) GC (placebo): 9 (66)	2 meses de seguimiento		Dolor y ardor, xerostomía y disfagia	EVA, HADS
<b>Bardellini et al. 2019</b> <sup>(92)</sup>	Italia	Med Oral Patol Oral Cir Bucal	ECA/DC	85 F	GE: 42 (59) GC (placebo): 43 (61)	Durante tratamiento y al mes de seguimiento		Dolor, limitación funcional, ansiedad	EVA, OHIP
<b>de Pedro et al. 2020</b> <sup>(94)</sup>	España	Oral Diseases	ECA/CS	20: 16 F, 4 M	GE: 10 (66) GC (placebo): 10 (67)	Durante tratamiento y hasta 4 mes seguimiento		Dolor, Calidad de vida, Ansiedad y Depresión	EVA, OHIP-14, McGill.
<b>Arduino et al. 2016</b> <sup>(24)</sup>	Italia	Lasers Med. Sci	ECA/no específica ciego	33: 25 F, 8 M	GE: 18 (68) GC (clonazepam): 13 (65)	Durante tratamiento y hasta 3 meses seguimiento		Dolor, Calidad de vida, pH saliva, ansiedad y depresión	EVA, OHIP-14, HADS, GDS

**Tabla 3. Continuación.**

Autor/año	País	Revista	Tipo de estudio	Tamaño muestral y género (M/F)	Grupos por intervención; Edad (media)	Período de evaluación	Parámetro evaluado	Método de evaluación
<b>Spanemberg et al. 2015</b> <sup>(91)</sup>	España	J Biomed. Opt	ECA/DC	78: 67 F, 11 M	GE 1(IR): 20 (63) GE 2(IR): 20 (60) GE 3(R): 19 (63) GC (placebo): 19 (61)	Durante tratamiento y hasta 2 meses seguimiento	Dolor y Calidad de vida	EVA, EVN, OHIP-14
<b>Arbabi-Kalati et al. 2015</b> <sup>(93)</sup>	Irán	J Clin Exp Dent.	ECA/CS	20 F	GE: 10 (47) GC: 10 (46)	No tiene seguimiento	Dolor y Calidad de vida	EVA, OHIP

Todos los estudios incluídos, a excepción de Arduino et al. <sup>(24)</sup>, utilizaron como placebo en su grupo control a diversos dispositivos láser que no emitían ningún tipo de irradiación. Algunos de ellos inclusive, utilizaban una especie de pitido que simulaba la entrega de energía con frecuencia de 10 segundos, como habitualmente lo realizan la mayoría de los equipamientos. Resulta destacable que en estos grupos control fueron observados resultados favorables durante el transcurso del estudio, pero la diferencia fue observada luego en que el mantenimiento de la reducción de síntomas y la mejoría en la calidad de vida, se dio en el 70% de los grupos experimentales. El efecto placebo por tanto, se observa más que nada durante la aplicación de los equipamientos adaptados (sin emisión de radiación). Se podría constatar entonces, el fuerte componente emocional que presenta el SAB, así como la dificultad en representar cómo se comporta la sintomatología percibida por aquellos individuos que la padecen.

**Tabla 4.** Descripción parámetros láser utilizados en cada estudio incluido para RS. Algunos parámetros fueron calculados con los datos provistos por los autores de cada trabajo, utilizando fórmulas  $DE = E/A$ ;  $DP = P/A$ . Cto.=contacto. T= tiempo. DP= Densidad de potencia.

Autor/año	Tipo láser	Longitud de onda/modo emisión	Energía (J); Cto/ No cto	Área spot (cm <sup>2</sup> )	Fluencia (J/cm <sup>2</sup> )	DP (W/cm <sup>2</sup> )	Frecuencia de aplicación	Irradiación por punto (T. seg)	Duración Tratamiento	Seguimiento
<b>Škrinjar et al. 2020</b> (90)	Diodo GaAl As	685 nm (R). Pulsado	2 (sin info cto)	3	2 por punto. 60 en total	0,003	10 sesiones consecutivas	381	10 días	No seguimiento
<b>Sugaya et al. 2016</b> (28)	Diodo GaAl As	790nm (IR). Continuo	6 (sin info cto)	0,03	200 (E/A=6/0,03)	4 (P/A=0,12/0,03)	2 por semana por 2 semanas (total 4)	50	2 semanas	7,14,30,60,90 días luego de tratamiento
<b>Valenzuela et al. 2017</b> (25)	Diodo GaAl As	815nm (IR). Continuo	GE1: 4 GE2: 6 En contacto	0,03	GE1: 133 GE2: 200 GC: placebo	33 (P/A=1/0,03) Se calcula en base a fórmula. Estudio no la brinda	1 vez por semana durante 4 semanas (total 4)	GE1: 4 GE2: 6	1 mes	No seguimiento
<b>Sikora et al. 2018</b> (23)	Diodo GaAl As	830nm (IR). Discontinuo	12 (sin contacto)	1	12	0,1. Se calcula en base a fórmula.	10 aplicaciones durante 10 días	5 minutos	2 semanas	No especifica seguimiento
<b>Spanemberg et al. 2019</b> (27)	Diodo GaAl As	808nm (IR). Continuo	3 (no especifica modo de entrega)	0,08	37,5 (se calcula en base a fórmula)	2,5 (se calcula en base a fórmula)	2 por semana durante 4 semanas (total 8)	15	1 mes	2 meses

**Tabla 4.** Continuación

Autor/año	Tipo láser	Longitud de onda/modo emisión	Energía (J); Cto/ No cto	Área spot (cm <sup>2</sup> )	Fluencia (J/cm <sup>2</sup> )	DP (W/cm <sup>2</sup> )	Frecuencia de aplicación	Irradiación por punto (T. seg)	Duración Tratamiento	Seguimiento
<b>Bardellini et al. 2019</b> <sup>(92)</sup>	Diodo GaAlAs	660 (R) y 970 (IR) nm (combinación). Modo discontinuo	739 (no especifica contacto o no) Valor extraído por fórmula E=P.T	1	739 (se calcula en base a fórmula)	3,2	1 por semana (total 10)	231	10 semanas	1 mes
<b>de Pedro et al. 2020</b> <sup>(94)</sup>	Diodo (no info dopado )	810 nm (IR). Modo continuo desfocalizado	6 (valor extraído por fórmula E=P.T)	0,5	12	1,2	2 por semana durante 5 semanas (total 10)	10	5 semanas	Hasta 4 meses
<b>Arduino et al. 2016</b> <sup>(24)</sup>	Diodo AlGaAs	980nm (IR). Continuo	3 (valor extraído por fórmula E=P.T)	0,28	10	1	2 por semana durante 5 semanas (total 10)	10	5 semanas	Hasta 3 meses
<b>Spanemberg et al. 2015</b> <sup>(91)</sup>	GE 1 y 2: GaAlAs  GE 3: InGaAl P	GE1 y 2: 830nm (IR)  G3: 685nm (R) Continuo	GE 1 y 2: 5  GE 3: 2  G 4 placebo  Sin info contacto	0,028 (todos)	GE 1 y 2: 176  GE 3: 72	GE 1 y 2: 3,57 (valor extraído por fórmula)  G3 3: 1,25	GE 1: 1 por semana (total 10)  GE 2 y 3: 3 por semana (total 9)	GE 1 y 2: 50  GE 3: 58  G4 placebo	10 semanas	Hasta 2 meses
<b>Arbabi-Kalati et al. 2015</b> <sup>(93)</sup>	IoGaAs	630nm (R)  Sin info modo entrega	1  Sin info contacto	No hay dato	1	No hay dato	2 por semana por 4 semanas (total 8)	10	4 semanas	No tiene seguimiento

### 4.3. Evaluación cualitativa (RoB)

Como fue mencionado anteriormente en la sección material y métodos, se utilizó para el control de sesgo de los estudios incluidos el RoB, en su versión 2.0 (RoB 2), recomendado por la Revista Cochrane <sup>(89)</sup>. De esta forma, fue evaluada la calidad de cada artículo respecto a los parámetros prefijados (tabla 5), así como también la representación gráfica de estos resultados expresado en porcentaje (tabla 6).

**Tabla 5:** Control de sesgo de los artículos incluidos en RS. LBP:láser de baja potencia; CDV: Calidad de Vida; Ans: ansiedad; LF: Limitación Funcional. P1,2,3,4,5: parámetro 1,2,3,4,5.

Nº	Artículo	Intervención	Control	Resultado	P1	P2	P3	P4	P5	Valor Total
1	Skrinjar 2020 (85)	LBP	Placebo	Dolor, ardor, saliva no estimulada	●	●	●	●	●	●
2	Sugaya 2016 (23)	LBP	Placebo	Dolor	●	●	●	●	●	●
3	Valenzuela2017(20)	LBP	Placebo	Dolor, ardor, CDV	●	●	●	●	●	●
4	Sikora 2018 (17)	LBP	Placebo	Dolor, CDV	●	●	●	●	●	●
5	Spanemberg 2019 (22)	LBP	Placebo	Dolor, ardor, Xerostomía	●	●	●	●	●	●
6	Bardellini 2019 (83)	LBP	Placebo	Dolor, LF, Ans	●	●	●	●	●	●
7	de Pedro 2020 (86)	LBP	Placebo	Dolor, CDV, Ans	●	●	●	●	●	●
8	Arduino 2016 (19)	LBP	Clonazepam	Dolor, CDV, Ans, pH	●	●	●	●	●	●
9	Spanemberg 2015 (84)	LBP	Placebo	Dolor, CDV	●	●	●	●	●	●
10	Arbabi-Kalati et al. 2015 (82)	LBP	Placebo	Dolor, CDV	●	●	●	●	●	●

● Riesgo bajo, ● riesgo moderado, ● riesgo alto.

P1: Proceso de aleatorización; P2: Desviaciones de las intervenciones previstas; P3: falta de datos de resultados; P4: medición del resultado; P5: selección del resultado informado

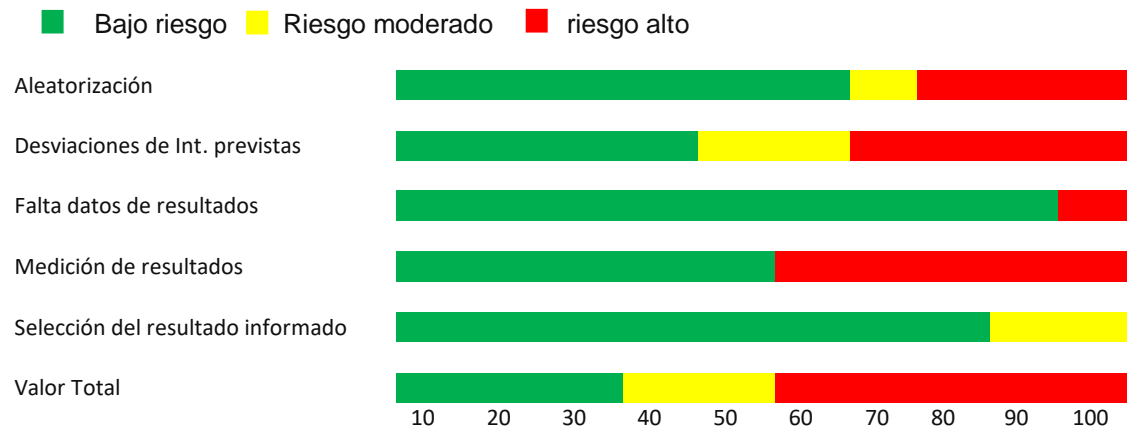
De esta manera, podemos observar que solamente 3 de los 10 artículos incluidos en la revisión final resultaron tener una calidad total valorada como de bajo riesgo, respecto de los parámetros de sesgo analizados anteriormente <sup>(24,92,94)</sup>. Estos 3 artículos comparten la utilización de la EVA como herramienta para cuantificar el dolor experimentado, así como el OHIP-14 para realizar lo correspondiente en relación a la calidad de vida autopercebida.

El 60% de los estudios incluidos tuvieron bajo riesgo en relación a una aleatorización inadecuada <sup>(24,25,28,92–94)</sup>, 10% tuvo riesgo moderado <sup>(23)</sup>, y 30% un alto riesgo de sesgo <sup>(27,90,91)</sup>. Continuando este análisis, solo 40% de los estudios



tuvo bajo riesgo en relación a desviaciones de las intervenciones previstas (24,28,92,94), mientras el 60% restante mostró algunas consideraciones o riesgo elevado (20% y 40% respectivamente).

**Tabla 6.** Sesgo representado en porcentajes.



Respecto al sesgo en relación a la falta de resultados presentados, el 90% de los estudios mostró bajo riesgo (23–25,27,28,91,92,94,95), a excepción del artículo de Škrinjar et al. con alto riesgo de sesgo (90). La mitad de los estudios incluídos tuvieron bajo riesgo respecto al enmascaramiento o la medición de resultados (24,28,92,94,95). En relación a la selección de los resultados informados, fue reportado un bajo riesgo en el 80% de los estudios incluídos (23–25,27,91–94), mientras el 20% restante mostró riesgo moderado (28,90).

## **5. Discusión**

La estrategia de búsqueda realizada para llevar a cabo esta RS, debió ser adaptada inicialmente debido a la particularidad de la pregunta de investigación planteada. Por ejemplo, se incluyeron 3 artículos que no especifican el debido control de seguimiento de los participantes, pero que cumplen con los demás criterios seleccionados <sup>(23,25,90)</sup>. Así, fue posible acceder a los ECAs incluidos en este estudio, que trataron individuos diagnosticados con SAB esencial o idiopático de acuerdo a los criterios de la IHS y la IASP <sup>(17-19)</sup>, utilizando la fotobiomodulación con diversas longitudes de onda y programación de equipamientos láser, en comparación con placebos o fármacos. A pesar de la heterogeneidad en relación a los parámetros utilizados para realizar TFBM, el diseño de los estudios y la pérdida de información de algunos datos, la mitad de los trabajos obtuvieron resultados positivos en la reducción del dolor utilizando EVA y la mejora en la calidad de vida de individuos diagnosticados con SAB utilizando OHIP-14 <sup>(25,91-94)</sup>(tabla 7).

La percepción del dolor es el resultado del estímulo periférico transmitido a nivel central y modulado en el Sistema Nervioso Central (SNC), antes de su llegada a la corteza. De esta forma, estímulos similares pueden ocasionar distintas percepciones dolorosas entre los individuos, dependiendo de su proceso de modulación del dolor, lo que puede facilitar o inhibir la percepción del estímulo. Desde otro punto de vista entonces, un tejido patológico no está equilibrado desde el punto de vista atómico <sup>(52,56)</sup>. De esta forma, la FBM altera la conducción nerviosa y la excitación periférica de las neuronas debido a su acción sobre la bomba de sodio – potasio, que promueve una disminución de los estímulos nocivos a través de sus efectos sobre bloqueadores selectivos en la señalización, produciendo bloqueo de la hiperalgesia térmica inflamatoria <sup>(66)</sup>. En este sentido, se describen técnicas para irradiar el ganglio satélite de forma extraoral ubicado entre la clavícula y el ECOM, para disminuir la actividad simpática aumentada <sup>(96)</sup>.

Las condiciones clínicas que se observan en el SAB, pueden ser el resultado de distintas lesiones del Sistema Nervioso a lo largo del neuroeje trigeminal (V), así

como también de un tono dopaminérgico disminuído dentro de la vía nigroestriada, que ejerce un control inhibitorio de desecho en el complejo medular del V <sup>(47)</sup>. El reflejo palpebral probado con estimuladores nerviosos supraorbitales y linguales, ha revelado una patología focal o más extendida del V en aproximadamente 20% de los pacientes con SAB primario, tanto en la distribución periférica como dentro de las conexiones del tronco encefálico <sup>(5)</sup>. El estudio por imágenes de la función cerebral a partir de resonancia magnética funcional, ha comprobado que los pacientes con SAB esencial tiene patrones de activación cerebral disminuída especialmente en el tálamo, lo que indica hipofunción de las fibras A $\delta$  táctiles trigeminales incluso en la distribución del nervio supraorbitario asintomático <sup>(47,97)</sup>. Esto es similar a lo experimentado por pacientes con dolor neuropático de otros orígenes <sup>(98)</sup>.

También se piensa que la interacción entre el sistema gustatorio y el sistema trigeminal, contribuye en el desarrollo de ardor en paciente con SAB. Es por este motivo que se asocian síntomas relacionados a trastornos en el gusto y xerostomía, pues se observa alteración en la inervación del epitelio y glándulas menores de fibras cortas <sup>(21)</sup>. Estas glándulas menores se encuentran inervadas por completo por el nervio de la cuerda del tímpano, y es característica una reducción en la inervación simpática. Además, existe evidencia que la reducción a nivel salival de TNF- $\alpha$  e IL-6 luego de la aplicación de LBP, corresponde a una mejora en la percepción del dolor en pacientes con SAB <sup>(7)</sup>.

**Tabla 7:** Descripción de estudios por áreas afectadas, parámetros y métodos de evaluación conforme a resultados obtenidos. Abreviaturas: LI: láser inactivo; GE: grupo experimental; GC: grupo control.

Autor/año	Muestra	Área afectada	Problema funcional	Grupos por intervención	Período de evaluación	Parámetro evaluado	Método de evaluación	Resultados
<b>Škrinjar et al. 2020</b> <sup>(90)</sup>	23	Lengua, labio y paladar duro	Xerostomía, discapacidad intraoral	GE: 12 GC: 11 (LI)	10 días (sin seguimiento)	Dolor; Niveles de Cortisol en saliva no estimulada	EVA; saliva no estimulada (ELISA)	Reducción síntomas EVA y cortisol en ambos grupos. LBP no mostró mejores resultados que placebo. Sin efectos adversos
<b>Sugaya et al. 2016</b> <sup>(28)</sup>	23	Lengua, labios, mucosa yugal, encía y paladar duro y blando	Xerostomía, disgeusia	GE: 13 GC: 10 (LI)	15 días (2 sesiones en 2 semanas)	Dolor	EVA	Efecto positivo en perfil emocional para ambos grupos (experimental y control). Mejoría significativa de grupo láser solo en dos mediciones. Concluyen fuerte componente emocional de la entidad.
<b>Valenzuela et al. 2017</b> <sup>(25)</sup>	44	No específica	Dolor, sensación de ardor, hiposalivación	GE1: 16 GE2: 16 GC: 12 (LI)	Irrradiación, luego a las 2 y a las 4 semanas (no seguimiento)	Dolor y ardor; calidad de vida	EVA, OHIP-14, HADS	Valores EVA y OHIP con reducción significativa durante tratamiento en todos los grupos. Disminución EVA entre comienzo del estudio y semana 2 (no entre semana 2 y 4) en grupos láser (grupo placebo no hubo diferencias significativas). Sin diferencias entre grupo en relación a HADS. Mejora de 15% para ambos grupos láser en valores EVA.
<b>Sikora et al. 2018</b> <sup>(23)</sup>	44	No específica	No específica	GE: 22 GC: 22 (LI)	10 sesiones (sin seguimiento)	Dolor; calidad de vida	EVA, OHIP-14	Dos participantes no completaron cuestionario EVA. Disminución valores EVA en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas. En relación a OHIP-14 no hubo disminución en los scores en ningún grupo

Tabla 7. Continuación.

Autor/año	Muestra	Área afectada	Problema funcional	Grupos por intervención	Período de evaluación	Parámetro evaluado	Método de evaluación	Resultados
<b>Spanemberg et al. 2019</b> <sup>(27)</sup>	21	Lengua, mucosa bucal, paladar duro y blando y encía	Discapacidad psicológica e intraoral	GE: 12 (66) GC: 9 (LI)	4 semanas y 2 meses de seguimiento	Dolor y ardor, xerostomía y disfagia	EVA, HADS	Se observaron diferencias estadísticamente significativas en EVA grupo estudio ( $p=0,0038$ ). Menor valor ( $p=0,0538$ ) resultó para el análisis de boca seca, disgeusia, dolor y tratamiento. SESGO: todos los participantes tomaban medicación y el 28% consumía medicación psicotrópica.
<b>Bardellini et al. 2019</b> <sup>(92)</sup>	85	Lengua, labios y mucosa yugal	Limitación funcional, discapacidad psicológica y social	GE: 42 (59) GC (placebo): 43 (61)	10 semanas y al mes de seguimiento	Dolor, limitación funcional, ansiedad	EVA, OHIP	En GE EVA tuvo una reducción significativa ( $p= 0,0008$ ) y mejoría en OHIP ( $p= 0,0002$ ). En la sesión 5 hubo reducción de dolor pero sin diferencia estadística. Al finalizar tratamiento durante la primer semana de seguimiento se mantuvo reducción síntomas en GE ( $p= 0,0005$ ).
<b>de Pedro et al. 2020</b> <sup>(94)</sup>	20	Lengua, paladar duro, mucosa yugal y mucosa sublingual	Falta de sueño, discapacidad intraoral y psicológica	GE: 10 GC: 10 (LI)	5 semanas y hasta 4 mes de seguimiento	Dolor, falta de sueño, Calidad de vida, Ansiedad y Depresión	EVA, OHIP-14, McGill.	Grupo de estudio mejoró valores de EVA hasta el mes 4 de seguimiento ( $p=0,013$ , 90%). Grupo control mejoró solo durante tratamiento (empeoró durante seguimiento). En relación a OHIP-14 y McGill, grupo estudio tuvo resultados positivos que mantuvo durante seguimiento (mejoría calidad de vida y ansiedad).
<b>Arduino et al. 2016</b> <sup>(24)</sup>	33	Mucosa oral	Xerostomía y disgeusia	GE: 18 GC: 13 (clonazepam)	5 semanas; 3 meses de seguimiento	Dolor, Calidad de vida, pH saliva, ansiedad y depresión	EVA, OHIP-14, HADS, GDS	Mejor desempeño GE que grupo clonazepam en mejorar la intensidad del dolor, pero con diferencia estadísticamente significativa sólo en semana 8 (seguimiento). Efectos adversos: 0 en GE; 32% en GC: fiebre, mareos, dolor de cabeza, falta de apetito.

**Tabla 7. Continuación**

Autor/año	Muestra	Área afectada	Problema funcional	Grupos por intervención	Período de evaluación	Parámetro evaluado	Método de evaluación	Resultados
<b>Spanemberg et al. 2015</b> <sup>(91)</sup>	78	Lengua, labios y paladar duro y blando	No específica	GE 1(IR): 20 GE 2(IR): 20 GE 3(R): 19 GC: 19 (LI)	9 semanas y hasta 2 meses seguimiento	Dolor y Calidad de vida	EVA, EVN, OHIP-14	Reducción de síntomas en todos los grupos. Mejoría significativa en EVA y EVN en los 2 grupos láser IR en comparación con grupo control. A su vez, el mejor resultado fue en el grupo infrarrojo donde la frecuencia de aplicación por semana fue mayor (grupo 2). OHIP: Diferencia significativa entre GE2 y control; no vieron diferencia estadística de GE1 y GE3 con grupo control.
<b>Arbabi-Kalati et al. 2015</b> <sup>(93)</sup>	20	Mucosa yugal, lengua, paladar duro y blando	Alteración del gusto y dolor	GE: 10 GC: 10 (LI)	4 semanas (sin seguimiento)	Dolor y Calidad de vida	EVA, OHIP	Mejoría estadísticamente significativa en sensación de ardor ( $p= 0,004$ ), y calidad de vida ( $p= 0,01$ ) en grupo láser, en comparación con grupo control.

Están descritas en la literatura varias terapias que persiguen el fin de tratar el SAB esencial, incluyendo farmacoterapia, terapia cognitiva y TFBM <sup>(46)</sup>. El 90% de los artículos incluidos compararon la TFBM con un método placebo para demostrar la eficiencia de la misma para tratar el SAB <sup>(23,25,27,28,90-94)</sup>, a excepción del estudio realizado por Arduino et al., donde se comparó la efectividad de la FBM con la acción del clonazepam <sup>(24)</sup>. El clonazepam es una benzodiacepina que provoca una inhibición leve del SNC, y es utilizado frecuentemente como ansiolítico. La aplicación tópica ejerce efectos positivos sobre mecanismos neuropáticos exclusivamente periféricos <sup>(24)</sup>. Las demás terapias descritas (terapia de reemplazo hormonal, anticonvulsivantes, antidepresivos, capsaicina, ALA y terapias cognitivas), no tuvieron un análisis y calidad de datos suficientes que cumplieran con los criterios de elegibilidad.

Todos los estudios obtuvieron resultados favorables durante el transcurso del estudio en ambos grupos (experimental y control), pero la permanencia en la reducción de síntomas y mejoría en la calidad de vida se mantuvo sólo para el grupo experimental en 50% de los casos (tabla 7). Esto demostraría en primera instancia el fuerte componente emocional que presenta la entidad clínica bajo análisis, y la dificultad en cuantificar la sintomatología percibida por quienes la padecen <sup>(5,28,92,94)</sup>. A este respecto, el estudio de Sugaya et al. 2016 mostró un efecto positivo para ambos grupos de estudio respecto al perfil emocional, reportando una mejoría significativa del grupo láser únicamente en dos mediciones (tabla 7). Con el objetivo de eliminar el sesgo de esta variable, Scardina et al. en 2020 compararon los cambios en la morfología de la pared vascular debajo de la mucosa en individuos que recibieron TFBM y en un grupo control sometido a placebo, y lo documentaron utilizando videocapilaroscopia <sup>(99)</sup>. Existe evidencia que la morfología del diámetro capilar está reducida en pacientes con SAB <sup>(100)</sup>. Concluyen que la FBM induce cambios microcirculatorios en los capilares (reduce diámetro e incrementa longitud), y reducen síntomas de dolor en individuos que padecen SAB, que se mantienen tiempo después de la aplicación de la irradiación con láser. Esto no ocurre en individuos que reciben el placebo, quienes experimentan una mejora temporal de síntomas que no estaban relacionados con cambios en el patrón microcirculatorio. El estudio no fue incluido en este trabajo debido a algunas diferencias en los valores de programación del equipamiento utilizado, así como

en la longitud de onda reportada.

De igual forma, fueron encontrados otros artículos que si bien establecían el importante papel de la TFBM en la mejora sintomática de individuos con SAB, no cumplían con alguno de los criterios de elegibilidad planteados como ser: tipos de estudio diferente a ECA <sup>(76,77,101)</sup>; muestras de participantes diagnosticados tanto con SAB primario como secundario <sup>(13)</sup>; estudios sin grupo control o que no informaron sus resultados <sup>(77,79)</sup>; omisión de datos de resultado importantes para corroborar sus hipótesis <sup>(13,79,99,102)</sup>. Con excepción del artículo de Spanemberg et al. 2015 que trabajó con una muestra de 78 participantes <sup>(91)</sup>, el resto de los estudios presentó resultados en cohortes no mayores de 44 individuos.

El 80% de los artículos incluídos en esta RS, fueron realizados en la zona correspondiente al mar Mediterráneo (España, Italia, Croacia) <sup>(23–25,27,28,90–92,94)</sup>. Si bien no es posible realizar conclusiones absolutas, se podría hipotetizar si se trata de una zona con elevada prevalencia de SAB esencial, por lo que se podrían plantear diversas teorías en relación por ejemplo a la dieta, o características étnicas que predispongan al desarrollo de SAB.

Solo el 40% de los estudios reportan una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de síntomas de dolor <sup>(91–94)</sup>. El estudio de Spanemberg et al. 2019, reporta resultados con diferencia estadística pero presenta el sesgo en que todos los participantes tomaban medicación, y el 28% consumía medicación sicotrópica.

Fue posible acceder a partir de la búsqueda de información en las diferentes bases de datos, a varias RS con metaanálisis (MA) que estudian el efecto de la FBM sobre el SAB de reciente publicación <sup>(43,103–105)</sup>. Tras analizar estas publicaciones, fue posible encontrar algunas discrepancias como ser la inclusión de estudios que fueron excluídos en el presente trabajo porque: carecían de grupo control <sup>(75–77,79,101,102)</sup>; que incluían en su muestra individuos diagnosticados con SAB esencial y secundario <sup>(13,43)</sup>; porque utilizaban escalas de dolor con distintas puntuaciones <sup>(23,79,103,104)</sup>; incluían artículos que tenían diferencias en los parámetros láser publicados que determinan el resultado final obtenido <sup>(28,99,105)</sup>.



El trabajo realizado por Hanna et al. incluye en su MA el artículo de Sugaya et al. <sup>(28)</sup> por ejemplo, reporta un valor respecto a la DE entregada a los tejidos confuso. Menciona una DE de 6J/cm<sup>2</sup>, cuando utiliza 6J de energía en un área de 0,03cm<sup>2</sup>; de acuerdo a estos parámetros, y siendo  $DE = E/A$ , el resultado sería  $DE = 200 \text{ J/cm}^2$  ( $6J/0,03\text{cm}^2$ ). Corroborando otros parámetros para dilucidar cual era el incorrecto, se valoró la  $DP = P/A$ , o sea  $0,12/0,03 = 4$ . Este último resultado es correcto y corresponde de acuerdo a los datos publicados en el estudio. Cabe mencionar que se intentó comunicar con el autor del artículo en cuestión vía mail, pero no se obtuvo respuesta. A modo de comparación, en el artículo de Valenzuela et al. de 2017 por ejemplo, se utilizan los mismos parámetros de energía y área de spot (6 y 0,03 respectivamente) en el grupo láser 2, y menciona que la DE que aplicaron finalmente fue de 200 J/cm<sup>2</sup>. Este valor confuso reportado en el estudio de Sugaya fue extrapolado en la RS con MA realizada por Hanna et al. en 2021 <sup>(105)</sup>. Este autor, incluye también en su MA el trabajo publicado por Pezelj Ribaric et al. <sup>(79)</sup>, que presenta datos de resultado de EVA únicamente en el grupo experimental, y omite cual fue el proceso de aleatorización utilizado. La DE es un dato que reúne el efecto real de la energía láser sobre el tejido objetivo, debido a que si su valor se encuentra dentro de la ventana terapéutica producirá FBM, y si es superior tendrá un efecto analgésico destacado. Por lo tanto, comprender la dosimetría respecto al efecto obtenido resulta medular, especialmente extrapolando este razonamiento hacia el tratamiento sintomático del SAB.

El artículo de Camolesi et al. <sup>(43)</sup>, utiliza para controlar la calidad de los artículos y el sesgo la escala de Jadad, para lo cual ya fueron expuestas sus debilidades en la sección correspondiente. Incluye artículos como el de Barbosa et al. <sup>(13)</sup> en el MA, donde se tratan pacientes tanto con SAB primario como secundario. El artículo de Zhang (103), incluye artículos como el de Pezelj Ribaric <sup>(79)</sup> y Barbosa <sup>(13)</sup> que como ya fue mencionado presenta resultados solo del grupo experimental y trata pacientes con SAB secundario respectivamente.

Se tomó la decisión de no realizar el MA de los estudios incluídos, debido a una *heterogeneidad* mayor al 70% presente especialmente en lo que respecta a la programación de los parámetros del equipamiento láser, el sesgo en la medición

de resultados, y en el diseño de los estudios. A este respecto solo el 40% de los estudios resultó con un diseño de ECA doble ciego <sup>(27,90–92)</sup>. La mayor pérdida de datos fue en relación al modo de entrega de energía con el tejido objetivo, si fue con contacto, sin contacto, y en este último caso a qué distancia específica. Solo un 20% de los estudios informó respecto al tipo de técnica de entrega de energía, siendo la técnica puntual la referencia brindada por Arduino et al. y Sikora et al. <sup>(23,24)</sup>; el resto de los estudios no informa datos a este respecto.

En lo que respecta a las características y programación de los equipamientos láser utilizados, en el 80% de los estudios fueron utilizados láseres de Diodo de GaAIAs <sup>(23–25,27,28,90–92)</sup>. En un porcentaje similar, la longitud de onda de los equipamientos utilizada por los autores pertenecía al rango del infrarrojo cercano (entre 790 a 970 nm). Solo el estudio realizado por Arbabi-Kalati et al. <sup>(93)</sup>, utilizó exclusivamente láser con una longitud de onda dentro del espectro de luz visible rojo (630 nm). El estudio de Valenzuela et al. por ejemplo, muestra mejoría en los resultados EVA y OHIP-14 en el grupo 2, que tenía la mayor DE (200 J/cm<sup>2</sup>), a 815 nm <sup>(25)</sup>. Es factible hipotetizar que lo antedicho estaría alineado con esta hipótesis, pues a mayor penetración (longitud de onda) y con dosis elevada, disminuye el dolor percibido. Por otra parte, se debe tener presente que con esta programación se supera la ventana terapéutica establecida por Arndt – Schultz de 10 a 20 J/cm<sup>2</sup> (62,64,106,107), por lo que no estaría alineado con el objetivo de fotobiomodular. Esto podría explicar la disminución del síntoma en el primer tiempo de aplicación, y el mantenimiento conforme el tiempo transcurre. En el artículo de Spanemberg et al. del 2015 <sup>(91)</sup>, se comparan distintas dosimetrías en 3 grupos de estudio para ver su resultado, y se observan los mejores efectos con longitudes de onda alta en el entorno de 830 nm, y alta frecuencia de aplicación (3 aplicaciones por semana). El trabajo de Bardellini et al. <sup>(92)</sup>, utiliza una combinación de longitudes de onda (660nm=R, 970nm=IR), es decir que la penetración en los tejidos resultante es mayor, y la fluencia utilizada en el estudio no está publicada pero se puede calcular pues brinda los parámetros DP y T (ver tabla 4 y fórmulas páginas 18 y 19). De esta forma, inferimos que fue utilizada una DE de 739J/cm<sup>2</sup>, aplicando única dosis semanal por 10 semanas.

Debido a los resultados obtenidos con los estudios incluídos, no es posible determinar la superioridad de una terapia por sobre otra, pues con los criterios de elegibilidad planteados en este trabajo, únicamente fue reportado el estudio de Arduino et al. en 2016, donde fueron comparadas las terapias farmacológicas (clonazepam) con láser de baja potencia (TFBM) <sup>(24)</sup>. En dicho estudio tuvo mejor desempeño el grupo experimental donde se utilizó FBM, pues no se observaron efectos adversos como en el grupo de clonazepam (mareos, fiebre, falta de apetito, dolor de cabeza); por otra parte, sólo se reportaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo que utilizó TFBM durante la semana 8 de tratamiento, durante el seguimiento.

Podría decirse entonces, que existen dos corrientes de tratamiento para el SAB esencial donde se representan la terapia farmacológica, particularmente bajo la administración de clonazepam, y por otro lado la fotobiomodulación con láser de baja potencia. Por tanto, hacen falta estudios donde se comparen de manera fiel y estandarizada estas dos corrientes de tratamiento, para obtener mejores resultados en los individuos que padecen esta entidad clínica.

En relación al objetivo específico propuesto de si es viable implementar un protocolo de acción para el tratamiento de individuos con SAB, dirigido a la modulación de los circuitos neuropáticos afectados, se destacan algunas características referentes al tipo y programación del equipamiento láser. En este sentido, es que se propone a continuación el siguiente protocolo:

- Utilizar equipamientos compuestos por Láser de Diodo de GaAlAs.
- Longitud de onda en el espectro infrarrojo superior a 860 nm para atacar la reducción de síntomas. La DE en esta etapa debe estar por encima de los 100J/cm<sup>2</sup>.
- Longitud de onda entre 640 a 980nm para realizar FBM. La DE en este caso no debe superar los 20J/cm<sup>2</sup> (terapia de mantenimiento).
- Frecuencia de aplicación: el tratamiento sintomático debería realizarse cada 48 horas (3 veces por semana). La terapia de mantenimiento debería realizarse 1 a 2 veces por semana.
- Duración del tratamiento: 3 a 4 semanas.

- La aplicación debe recorrer la inervación de los ramos afectados según corresponda: nervio lingual, cuerda del tímpano (facial), nervio trigémino.
- La forma de entrega de energía debería ser puntual.

## **6. Conclusiones.**

Destacar la dificultad inherente al tratamiento de individuos que padecen este síndrome, debido a que su diagnóstico de por sí implica controversia. Para esto deben descartarse en primera instancia cualquier factor local o sistémico que pueda estar asociado con la producción de ardor en la mucosa oral.

La TFBM no presenta efectos adversos para el paciente, evita otras terapias descritas para esta dolencia que repercuten negativamente desde el punto de vista orgánico y psicológico.

Tras el exhaustivo análisis de la calidad de los artículos incluidos en esta RS, se concluye que a pesar de ciertas diferencias en los protocolos de acción de LBP, existe una tendencia al resultado favorable en la disminución del dolor cuando son utilizados equipos compuestos por AlGaAs en el espectro infrarrojo cercano con DE elevadas.

Se puede concluir entonces e hipotetizar que para el tratamiento sintomático de esta entidad clínica, debería utilizarse una DE elevada por encima a los  $100\text{J}/\text{cm}^2$ , con equipamientos que utilicen longitudes de onda en el espectro infrarrojo cercano por encima de los 860 nm, y en una segunda etapa de tratamiento para atacar el factor causal neuropático, dirigir la terapia con una DE menor ubicada dentro de la ventana terapéutica ( $20\text{J}/\text{cm}^2$ ) para conseguir la FBM del tejido objetivo. La frecuencia de aplicación debería de ser de al menos 3 veces por semana tanto en la primera, como en la segunda etapa. En aquellos casos más desfavorables, podría pensarse en una terapia de mantenimiento crónica en la cual reducir síntomas y explotar el efecto placebo.

Por lo tanto, se recomienda la realización de futuros estudios prospectivos con un diseño metodológico ordenado, con muestras más representativas y de mayor cantidad de participantes, con los parámetros respecto al equipamiento antes mencionados.

## 7. Otras informaciones

### Conflictos de interés.

No existen conflictos de interés por parte del autor ni las demás personas involucradas con este trabajo. No hay financiamiento por ninguna fuente externa de ningún tipo.

### Registro.

El protocolo de revisión está inscripto en el Registro Prospectivo de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO), con referencia CRD42024499610.

### Protocolo de Revisión.

*Efectividad de la terapia láser de baja intensidad en la disminución de síntomas de pacientes con Síndrome de Ardor Bucal vs. otras terapias. Revisión Sistemática.*

Maestría Ciencias Odontológicas y Desórdenes Cráneo – Mandibulares.

Autor: Maestrando: Dr. Pablo Russo

Director de Tesis: Prof. Dr. Germán Puig (U.de la R.)

### 1) Introducción.

El Síndrome Ardor Bucal (SAB), es una entidad clínica de diagnóstico controversial presente en pacientes que frecuentemente padecen ansiedad, cansancio, miedo y depresión <sup>(1)</sup>. El término síndrome implica la presencia simultánea de varios síntomas comunes a varias entidades clínicas, pero no definen un cuadro específico <sup>(4)</sup>. Tiene una prevalencia estimada entre el 0,7% al 15% de la población general <sup>(1,5)</sup>; esta variabilidad se explica entre los distintos autores debido a la falta de criterio común para su diagnóstico específico y su eventual multicausalidad <sup>(7)</sup>.

Aunque el riesgo de padecer SAB primario se incrementa luego de los 50 años en ambos géneros, afecta más a las mujeres en el período post-menopáusico <sup>(7)</sup>. La tasa de prevalencia en relación mujer-hombre, varía según distintos autores en una relación 3:1 y 16:1, siendo la percepción de la intensidad del dolor muy elevada en ambos sexos <sup>(1,7,9)</sup>.

El diagnóstico de SAB resulta desafiante, debido a que los pacientes que lo padecen no presentan signos de patología a nivel de mucosas, sino por el contrario, su diagnóstico clínico se apoya en una revisión detallada de la historia médica y estomatológica, sumado a un cuidadoso análisis de la información obtenida tanto a nivel clínico como paraclínico <sup>(10)</sup>. La falta de criterio único consensuado y los múltiples términos diagnósticos como glosopirosis, glosodinia, estomatodinia, estomatopirosis, y lengua adolorida, para describir el dolor generado por ardor, ha llevado a confusión a través de los años <sup>(1,5,11)</sup>. La Asociación Internacional para el estudio del Dolor (IASP, por su sigla en inglés), reconoció por primera vez al ardor bucal como una entidad clínica en 1994, denominándola glosodinia e irritación bucal <sup>(9)</sup>. En esta primera definición, estaban incluidas la candidiasis oral, el liquen plano erosivo, lengua geográfica y diversas causas sistémicas. Según Huang et al. en 1996, el concepto de SAB resulta en aquel síndrome experimentado especialmente en mujeres, en edad postmenopáusica, caracterizado por sensación dolorosa a nivel oral en ausencia de anormalidades mucosas <sup>(11)</sup>.

Actualmente el SAB primario es definido por la International Headache Society a partir del 2013, como una sensación quemante disestésica intraoral recurrente de forma diaria por más de 2 horas, por un período mayor a 3 meses, sin una lesión causal clínica evidente <sup>(18,47)</sup>. Según Balasubramaniam et al., los pacientes pueden agruparse en SAB primario (esencial o idiopático) cuando no existe otra patología evidente, o SAB secundario cuando el ardor bucal se explica por anormalidades clínicas <sup>(9)</sup> como eritema, atrofia y ulceración mucosa.

Las terapias utilizadas actualmente para el tratamiento del SAB incluyen: la terapia de reemplazo hormonal, anticonvulsivantes, antidepresivos, capsaicina, benzodiacepinas, analgésicos, ácido alfa lipoico, terapia con láser de baja

intensidad (LLLTT low level laser therapy por su sigla en inglés), y terapias cognitivas (1,24,108). Sin embargo, ninguna de éstas parece ser mejor que otra <sup>(46)</sup>; solo el 40% de los pacientes se benefician de los efectos de la medicación neuropática disponible <sup>(47,48)</sup>. El tratamiento de vanguardia más recientemente reportado es el de la estimulación cerebral con estimulación magnética transcraneal repetida, aplicada en la corteza prefrontal y aún en fase de experimentación <sup>(47,51)</sup>. Esta amplia gama de tratamientos documentados se explica por su controversial multicausalidad, y debido a que aún no se describe una cura definitiva, por lo que requiere un abordaje interdisciplinario <sup>(32)</sup>.

Según Nasri et al. el clonazepam reduce en 70% el dolor en pacientes con trastornos del gusto y xerostomía, con afectación de la lengua, administrado en dosis diarias de 0,5 a 1,5 mg <sup>(1)</sup>. La gabapentina es un anticonvulsivante utilizado para tratar pacientes con SAB que genera controversia, así como la capsaicina tópica que es un desensibilizante mucoso que inhibe la sustancia P, pero no es bien tolerada por todos los pacientes <sup>(5)</sup>. El ácido alfa lipoico es un poderoso antioxidante y agente neuroprotector que previene el daño nervioso por liberación de radicales libres, regenerando otros antioxidantes como las vitaminas C y E.

La terapia con láser surge como una alternativa a la terapia farmacológica que genera efectos secundarios indeseados <sup>(7)</sup>.

## **2) Justificación.**

Scala et al. clasifican al SAB en primario/esencial o idiopático, cuando no pueden identificarse causas locales o sistémicas, y donde están involucradas caminos neuropáticos periféricos o sistémicos. El SAB secundario sería el resultado de factores locales, sistémicos o psicológicos <sup>(32)</sup>. A su vez, Jääskeläinen en 2012 subdividió al SAB primario en 3 grupos. El primero (50 a 60% de prevalencia) se caracteriza por neuropatías a nivel de la mucosa oral que involucran fibras periféricas de pequeño diámetro. El segundo grupo (20 a 25% de prevalencia) consiste en patologías subclínicas que involucran los ramos lingual, mandibular o trigeminal. El tercer subgrupo (20 a 40% de prevalencia) se caracteriza por



experimentar dolor central que puede involucrar hipofunción de las neuronas dopaminérgicas en el ganglio basal <sup>(1,33)</sup>.

De acuerdo a una revisión realizada por Aravindhan et al. en 2014 <sup>(5)</sup>, las posibles teorías relacionadas con la causa del Ardor Bucal son: Interacción anormal entre las funciones sensoriales de los nervios trigémino y facial <sup>(69)</sup>, disfunción sensorial asociado a neuropatía de fibras cortas y/o largas <sup>(70)</sup>, alteración a nivel central de la modulación del procesamiento nociceptivo, disturbios en la inervación autonómica y el flujo sanguíneo, y ansiedad crónica o stress, resultante de la alteración los niveles de esteroides neuroactivos adrenales y gonadales a nivel de piel y mucosas <sup>(28,71)</sup>. Autores como Grushka y Schobel han hipotetizado que el SAB puede ser el resultado de un desequilibrio en la función de la cuerda del tímpano y el nervio trigémino, debido a que la hipofunción de la cuerda del tímpano lleva a la inhibición del trigémino, que resulta en el desarrollo de dolor quemante constante <sup>(1)</sup>. Cualquier nervio que aporta al sentido del gusto, afecta el mecanismo de inhibición central presente entre estos nervios y el trigémino.

La neuropatía trigeminal puede presentarse como anormalidades en el reflejo palpebral, que está bajo el control de la inhibición dopaminérgica a través de la conexión del ganglio basal con el núcleo motor del facial <sup>(5)</sup>. La anormalidad en el reflejo también se observa en desórdenes del sistema extrapiramidal como el Parkinson; por lo tanto, se sugiere que el SAB es un desorden del sistema dopaminérgico nigroestriado que afecta especialmente la regulación de la nocicepción del sistema trigeminal, y por tanto provoca la pérdida de la inhibición sensorial <sup>(32,47)</sup>.

La localización no es patognomónica, pero afecta generalmente de forma bilateral y simétrica los dos tercios anteriores de la lengua, seguida del paladar, labio inferior y faringe, pero puede afectar también el resto de la mucosa intraoral <sup>(5,32,47)</sup>. Se han realizado biopsias en lengua de pacientes que presentan SAB, y se han encontrado cambios morfológicos que indican degeneración axonal correspondiente a neuropatía de fibras pequeñas sensoriales del trigémino <sup>(1)</sup>. El dolor es a menudo acompañado de cambios en la percepción como la disgeusia (o “gusto fantasma” descrito como amargo o metálico, que es una

percepción persistente de un gusto sin estimulación aparente), y la subjetiva hiposalivación no puede ser confirmada por instrumentos objetivos, por lo que se sospecha de una alteración en la percepción somatosensorial <sup>(1)</sup>. El ardor, la disgeusia y la hiposalivación son consideradas la tríada diagnóstica relacionada con la percepción dolorosa localizada de los pacientes que padecen SAB primario, en ausencia de lesiones mucosas perceptibles <sup>(9,32)</sup>. La xerostomía puede presentarse de forma subjetiva, especialmente cuando coexiste con depresión, y objetiva (hiposalivación) que conlleva a una menor lubricación y predispone entonces la instalación de infecciones <sup>(5,9)</sup>. El dolor y la incomodidad aumenta conforme progresa el día, y puede oscilar entre leve y severo, intermitente o continuo. Esta condición tiende a persistir por muchos años, y la remisión espontánea solo se observa en 3 % del total de casos <sup>(4)</sup>.

En síntesis, los factores locales que pueden ser responsables del ardor bucal, se encuentra la sensación de boca seca (por hiposalivación o xerostomía), disgeusia, infecciones orales, galvanismo, lengua fisurada, liquen plano y reacciones alérgicas <sup>(9)</sup>. Los factores generales que pueden estar involucrados son los desórdenes vitamínicos y minerales, los trastornos autoinmunes del tejido conectivo, desórdenes endócrinos, reflujo gastroesofágico, efectos secundarios de medicación, y desórdenes del Sistema Nervioso Central <sup>(9)</sup>. Los desórdenes psicológicos involucrados con mayor frecuencia en el ardor bucal son la somatización, ansiedad y depresión <sup>(5,32)</sup>. Respecto a este punto, existe aún confusión en si son factores causales y etiológicos relacionados con SAB, o si la sensación oral quemante crónica es causa o potencia los desórdenes sicosociales <sup>(9)</sup>.

Por lo tanto, el diagnóstico es realizado por diferenciación de causas sistémicas y locales potenciales que pudieran justificar dicha sensación quemante. La etiología descrita para el SAB permanece incierta, aunque las teorías más aceptadas lo asocian al dolor neuropático. De esta forma, la mayoría de los pacientes pueden ser clasificados en aquellos con dolor neuropático central o periférico <sup>(1,47)</sup>. Estos dos tipos de cuadro difieren en su mecanismo patofisiológico, eficacia de tratamiento y comorbilidad psiquiátrica; a su vez en algunos pacientes pueden presentar ambos cuadros. El tratamiento más

efectivo con evidencia, radica en aplicación tópica y sistémica con clonazepam (47,73).

La percepción del dolor es el resultado del estímulo periférico transmitido a nivel central y modulado en el Sistema Nervioso Central (SNC) antes de su llegada a la corteza. De esta forma, estímulos similares pueden ocasionar distintas percepciones dolorosas entre los individuos, dependiendo de su proceso de modulación del dolor, lo que puede facilitar o inhibir la percepción del estímulo. Existen test sicofisiológicos para estudiar la modulación del dolor, como la sumación temporal y la modulación de dolor condicionada (1,28). A consecuencia de lo antedicho, los pacientes presentan un sistema de inhibición del dolor ineficiente, y además no se puede saber con exactitud si esta condición es previa al SAB, o se adquiere producto del dolor crónico experimentado (1,5).

Es muy frecuente en estos pacientes la aparición de irritabilidad, depresión y ansiedad, pues como en otras condiciones de dolor crónico, se agrava por el diagnóstico incierto, la falta de conocimiento de los profesionales consultados previamente, así como en los numerosos tratamientos previos provistos. Estos pacientes pueden experimentar incluso cancerofobia (5). Las condiciones psicológicas sin embargo, son consideradas factores de comorbilidad del SAB primario, más que como síntomas. Por lo tanto, el SAB primario no debe ser abordado como una condición psicológica por los profesionales tratantes, pues no es una considerada una entidad psicológica específica (73).

El principio básico en el cual se basa la LLLT, reside en que la radiación dirigida a una determinada longitud de onda, que altera el comportamiento celular de la zona blanco, produce un efecto antiinflamatorio, analgesia y biomodulación. La LLLT puede inducir diferentes reacciones biológicas intracelulares para estimular las propiedades celulares regenerativas, sin efectos adversos indeseados, reduciendo de esta forma las terapias farmacológicas (74). La utilización de LLLT ha demostrado promover un incremento en la síntesis y liberación de serotonina y  $\beta$  endorfinas, con reducción en la conducción nerviosa sensorial, por lo que muestra óptimos resultados en el tratamiento de pacientes con SAB (75-78).

La composición de saliva en pacientes que padecen SAB presenta niveles elevados en la concentración de interleuquina 6 (IL-6) cloro, fósforo, potasio, y disminución de inmunoglobulinas A, G, I, M, en comparación con individuos sanos <sup>(9)</sup>. Por tanto, la concentración serológica de IL-6 puede ser considerado un marcador para el diagnóstico y detección de SAB <sup>(7)</sup>. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es un mediador soluble que es liberado desde las células inmunocompetentes en los procesos inflamatorios. De esta forma, activa leucocitos, linfocitos T y B, macrófagos, natural killers, induce fiebre y la activación de células endoteliales.

Existe evidencia que la reducción a nivel salival de TNF- $\alpha$  e IL-6 luego de la aplicación de LLLT, corresponde a una mejora en la percepción del dolor en pacientes con SAB <sup>(7)</sup>.

### 3) Pregunta de Investigación.

¿Es la terapia con láser de baja intensidad más efectiva que el tratamiento con fármacos y la terapia cognitiva para el tratamiento del Síndrome de Ardor Bucal?  
¿Mejora la calidad de vida y disminuye síntomas adversos en estos individuos?

### 4) Objetivos.

General: El principal objetivo que persigue esta Revisión Sistemática radica en demostrar la eficacia de la LLLT como tratamiento para el Síndrome de Ardor Bucal en la reducción del dolor percibido y la incidencia en la calidad de vida.

Específicos:

- Comparar efectividad de LLLT con otras drogas de aplicación tópica y sistémica.
- Comparar efectividad de LLLT con terapia cognitiva.
- Determinar si existe efecto placebo.
- Estudiar la posibilidad de establecer un protocolo de aplicación clínica.

### 5) Método.

*Pregunta PICO*

Población: individuos que presentan síndrome de ardor bucal primario o secundario diagnosticado.

Intervención: incluye tratamientos con láser de baja intensidad.

Control: incluye terapia con fármacos, terapia cognitiva, placebo.

Resultados: Reducción de dolor percibido y otros síntomas. Mejoría en la calidad de vida.

#### *A – Criterios de elegibilidad.*

Criterios de inclusión.

Serán incluidos para la realización de la revisión sistemática ensayos clínicos randomizados, sin restricción en el tiempo, publicados en cualquier idioma, que refieran al tratamiento del SAB con LLLT, terapia farmacológica o placebo, y su incidencia en la reducción del dolor, y mejoría en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen (109).

Criterios de exclusión.

- Estudios in vitro
- Estudios en animales.
- Estudios que contengan datos correspondientes a pacientes con cáncer, pacientes con infecciones micóticas en otras zonas alejadas de la boca.
- Reporte de casos, cartas al editor, revisiones, libros, monografías
- Casos aislados únicos sin revisión de literatura.

#### *B – Diseño del estudio.*

Para llevar a cabo la revisión de la literatura científica se realizará una búsqueda electrónica siguiendo los criterios de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (83,85). Cada resumen será revisado de forma independiente por 2 autores. Los desacuerdos sobre los resúmenes

seleccionados para la revisión a texto completo serán resueltos por consenso, y en caso de ser necesario actuará un tercer autor.

### C – Identificación de las fuentes de estudio

Se realizará una búsqueda de la literatura utilizando las bases de datos Pubmed/MEDLINE, Embase, LILACS, Scopus, Scielo y bases de literatura gris.

### D – Estrategia de búsqueda.

Los términos *MESH* que más se ajustan a las variables en estudio son: “*burning mouth syndrome*”, *glossodynia*, “*low level laser therapy*”, *photobiomodulation* *mouth pain* y *quality of life*. Se utilizarán los parámetros booleanos AND/OR para combinar los distintos términos mesh y también términos libres de acuerdo a la estrategia de búsqueda PICO. A continuación se muestran resultados en 2 de las bases de datos seleccionadas:

#### - Pubmed

#21	...	>	Search: ((((((burning mouth syndrome[MeSH Terms]) OR (glossodynia[MeSH Terms])) OR (glossalgia[MeSH Terms])) OR (mouth diseases[MeSH Terms])) AND (((low level laser therapy[MeSH Terms]) OR (phototherapy[MeSH Terms])) OR (low level light therap*[MeSH Terms])) OR (photobiomodulation[Text Word])) AND ((pain measurement*[MeSH Terms]) OR (quality of life[MeSH Terms]))	86	10:05:33
#20	...	>	Search: ((((((burning mouth syndrome[MeSH Terms]) OR (glossodynia[MeSH Terms])) OR (glossalgia[MeSH Terms])) OR (mouth diseases[MeSH Terms])) AND (((low level laser therapy[MeSH Terms]) OR (phototherapy[MeSH Terms])) OR (low level light therap*[MeSH Terms])) OR (photobiomodulation[Text Word]))	1,382	10:05:00
#19	...	>	Search: ((((((burning mouth syndrome[MeSH Terms]) OR (glossodynia[MeSH Terms])) OR (glossalgia[MeSH Terms])) OR (mouth diseases[MeSH Terms])) AND (((low level laser therapy[MeSH Terms]) OR (phototherapy[MeSH Terms])) OR (low level light therap*[MeSH Terms])) OR (photobiomodulation[Text Word])) AND ((Dose-Response Relationship, Drug[MeSH Terms]) OR (psychotropic drug*[MeSH Terms])) AND ((pain measurement*[MeSH Terms]) OR (quality of life[MeSH Terms]))	2	10:04:23
#18	...	>	Search: (pain measurement*[MeSH Terms]) OR (quality of life[MeSH Terms])	291,447	10:03:12
#17	...	>	Search: quality of life[MeSH Terms]	209,186	10:02:58
#16	...	>	Search: pain measurement*[MeSH Terms]	88,978	10:02:28





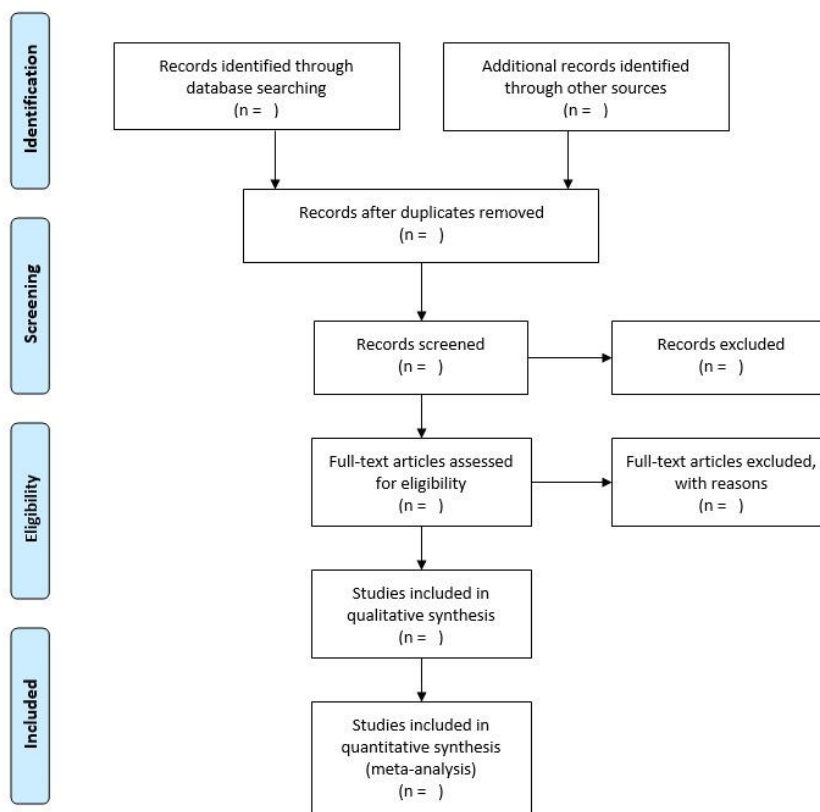
## E – Selección de estudios

Se seleccionarán artículos con su correspondiente abstract sin restricción en cuanto al año de publicación ni idioma. Los duplicados serán removidos de forma manual. Cada resumen será revisado de forma independiente por 2 revisores (P.R y G.P). Los desacuerdos sobre los resúmenes seleccionados para la revisión a texto completo serán resueltos por consenso, y en caso de ser necesario actuará un tercer revisor (V.P).

## F – Evaluación de la calidad de los estudios

Los dos revisores utilizarán los criterios del manual Cochrane para evaluación del sesgo para evaluar los estudios incluidos. El sesgo incluye generación de secuencia de aleatorización, ocultamiento de asignación, enmascaramiento de participantes y personal, enmascaramiento de la evaluación de resultado, datos de resultado incompletos e informe selectivo.

## G – Flujograma (proceso de selección). PRISMA





*H – Extracción de datos*

Los datos serán extraídos para su procesamiento de acuerdo a tablas predeterminadas, que permitan comparar la calidad de los estudios incluidos. Dos revisores independientes estarán a cargo de la extracción de los datos, y en caso de diferencias se resolverán por consenso o por un tercer revisor. Los datos incluidos en las tablas será:

- Bibliométricos: año de publicación, país de origen, autor, publicación.
- Metodológicos: número de participantes, edad (rango), sexo, enmascaramiento, formas de alocación y randomización de los individuos.
- Estadísticos: tamaño muestral de cada grupo, OR, diferencia de medias (VAS, OHIP).

**Tabla 1. Control de Sesgo**

<b>Parámetro</b>	<b>Autor</b>
<b>Secuencia de aleatorización</b>	
<b>Ocultamiento de asignación</b>	
<b>Enmascaramiento de participantes y personal</b>	
<b>Enmascaramiento de la evaluación del resultado</b>	
<b>Datos de resultado incompleto</b>	
<b>Informe Selectivo</b>	
<b>Otros sesgos</b>	
<b>Calidad de estudio (bajo, moderado, alto)</b>	

**Tabla 2. Características generales de los estudios incluidos**

Autor/año/ País	Tipo de estudio/ Revista	Tamaño muestral/ Género	Grupos por Intervención	Edad promedio	Período de evaluación	Seguimiento	Método de evaluación (dolor)	Resultado

**Tabla 3. Parámetros láser de estudios incluidos**

Autor	Tipo de láser	Longitud de onda (nm)	Potencia (Watts)	Fluencia (J/cm <sup>2</sup> )	Tiempo irradiación	Duración de tratamiento	Seguimiento

## 6) Análisis estadístico

De la información obtenida por los estudios consultados, se valorará primeramente la cantidad de estudios que podrían llegar a incluirse para realizar un MA (mínimo de 8 estudios). Si se alcanza este mínimo, se procederá a estudiar la heterogeneidad entre ellos a través de un forest plot, para plantear si se realiza un estudio de modelos fijos o aleatorios. La inconsistencia cobra relevancia cuando alcanza un valor superior al 50%. Para ponderar el modelo de efectos fijos se utilizará el método de Mantel-Haenszel, mientras que para el modelo de efectos aleatorios se utilizará el de DerSimonian – Laird.

## 7) Resultados esperados

Se espera obtener información estadísticamente significativa de la eficacia en la utilización de LLLT para tratar pacientes que padecen SAB. La efectividad de este tratamiento inocuo para el paciente, evita otras terapias descriptas para esta dolencia que repercuten negativamente desde el punto de vista orgánico y psicológico. Se espera poder reunir suficiente información para cambiar el paradigma de tratamiento y establecer un nuevo gold standard con un justificado protocolo de utilización.

## 8) Conflictos de Interés

No existen conflictos de interés por parte del autor ni co-autores. No hay financiamiento por ninguna fuente externa de ningún tipo.

## 9) Cronograma

Actividades de Investigación	Año 2021	Año 2022	Año 2023
Formulación de la pregunta de investigación	Marzo / Abril		
Planificación de criterios de elegibilidad Planificación metodológica y búsqueda de estudios	Abril / Julio		
Aplicación de criterios de elegibilidad	Agosto /Setiembre		
Obtención de Datos	Octubre /Diciembre		
Evaluación del riesgo de sesgo		Febrero/Abril	
Análisis y presentación de resultados		Mayo/Julio	
Interpretación de resultados y conclusiones		Agosto/ Noviembre	
Redacción y correcciones del artículo			Febrero/Abril
Presentación para publicación			Junio

## 8. Anexo. PRISMA Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	<i>Efectividad de la fotobiomodulación en la disminución de síntomas de pacientes con Síndrome de Ardor Bucal vs. otras terapias. Revisión Sistemática</i>	1
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	5
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	11
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	25
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	28
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	27
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	26
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	27
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	30
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	31
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	40
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	-
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	-
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	34
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	-
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	-
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	41
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	32
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	33
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	31
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	40
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	38
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	-
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	-
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	42
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	42
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	47
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	48
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	50
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	26
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	26
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	54
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	54
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

## 9. Bibliografía.

1. Nasri-Heir C, Shigdar D, Alnaas D, Korczeniewska OA, Eliav R, Heir GM. Primary burning mouth syndrome: Literature review and preliminary findings suggesting possible association with pain modulation. Quintessence Int [Internet]. 2017;49–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29192294>
2. Grushka M, Ching V, Epstein JE, Gorsky M. Preliminary exploration of burning mouth and burning feet: Is there a common etiology [2]. Pain Res Manag. 2005;10(3):166–7.
3. Klasser GD, Grushka M, Su N. Burning Mouth Syndrome. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2016;28(3):381–96.
4. 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(2):152–5.
5. Aravindhan R, Vidyalakshmi S, Kumar M, Satheesh C, Balasubramaniam Am, Prasad Vs. Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. J Pharm Bioallied Sci [Internet]. 2014;6(5):21. Available from: <http://www.jpbonline.org/text.asp?2014/6/5/21/137255>
6. Jääskeläinen SK. Neurophysiologic markers of neuropathic orofacial pain. Orofacial Pain Biomarkers. 2017. 65–77 p.
7. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G, Urek MM, Antonić R, Kuiš D, et al. Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. Lasers Med Sci. 2013;28(1):297–301.
8. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. Cephalalgia. 2017;37(7):627–47.
9. Balasubramaniam R, Klasser GD, Delcanho R. Separating oral burning from burning mouth syndrome: Unravelling a diagnostic enigma. Australian Dental Journal. 2009.

10. Sun A, Wu K-M, Wang Y-P, Lin H-P, Chen H-M, Chiang C-P. Burning mouth syndrome: a review and update. J Oral Pathol Med [Internet]. 2013;42(9):649–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23772971>
11. Huang W, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The burning mouth syndrome. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1996;34(1):91–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8543701>
12. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. IASP Pain Terminology. 1994.
13. Barbosa NG, Gonzaga AKG, de Sena Fernandes LL, da Fonseca AG, Queiroz SIML, Lemos TMAM, et al. Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. Lasers Med Sci. 2018;33(6):1255–62.
14. Ariyawardana A, Chmieliauskaite M, Farag AM, Albuquerque R, Forssell H, Nasri-Heir C, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Burning mouth syndrome: A systematic review of disease definitions and diagnostic criteria utilized in randomized clinical trials. Oral Dis. 2019;25(S1):141–56.
15. Mcmillan R, Forssell H, Buchanan JA, Glenny A-M, Weldon JC, Zakrzewska JM. Interventions for treating burning mouth syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(11).
16. Coculescu EC, Tovar S, Coculescu BI. Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. J Med Life [Internet]. 2014;7(3):305–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4206710&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society.



- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2013;33(9):629–808.
19. Nasri-Heir C, Shigdar D, Alnaas D, Korczeniewska OA, Eliav R, Heir GM. Primary burning mouth syndrome: Literature review and preliminary findings suggesting possible association with pain modulation. Quintessence Int (Berl). 2018;49(1):49–60.
  20. Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: Overview and patient management. Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(4):275–91.
  21. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, et al. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. J Oral Rehabil. 2019;46(6):574–87.
  22. Merigo E, Rocca J-P, Pinheiro ALB, Fornaini C. Photobiomodulation Therapy in Oral Medicine: A Guide for the Practitioner with Focus on New Possible Protocols. Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg. 2019;37(11):669–80.
  23. Sikora M, Včev A, Siber S, Boras VV, Rotim Ž, Matijević M. The efficacy of low-level laser therapy in burning mouth syndrome – A pilot study | Učinkovitost liječenja niskoenergetskim laserom u sindromu pekućih usta – Probno istraživanje. Acta Clin Croat. 2018;57(2):312–5.
  24. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E, et al. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. Lasers Med Sci. 2016;31(4):811–6.
  25. Valenzuela S, Lopez-Jornet P. Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. J Oral Rehabil. 2017;44(2).
  26. Huang W, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The burning mouth syndrome. J Am Acad Dermatol. 1996;34(1):91–8.

27. Spanemberg J-C, Segura-Egea J-J, Rodríguez-de Rivera-Campillo E, Jané-Salas E, Salum F-G, López-López J. Low-level laser therapy in patients with Burning Mouth Syndrome: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(2):e162–9.
28. SUGAYA NN, SILVA ÉFP da, KATO IT, PRATES R, GALLO C de B, PELLEGRINI VD. Low Intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Braz Oral Res* [Internet]. 2016;30(1). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-83242016000100297&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242016000100297&lng=en&tlng=en)
29. 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 Diseases*. 2006.
30. Nasri-Heir C, Zagury JG, Thomas D, Ananthan S. Burning mouth syndrome: Current concepts. *J Indian Prosthodont Soc*. 2015;15(4):300–7.
31. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: Burning mouth syndrome. *Br Dent J*. 1989;
32. Scala A, Checchi L, Montevercchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: Overview and patient management. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 2003.
33. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. Vol. 123, *Clinical Neurophysiology*. 2012. p. 71–7.
34. Amaroli A, Pasquale C, Zekiy A, Utyuzh A, Benedicenti S, Signore A, et al. Photobiomodulation and Oxidative Stress: 980 nm Diode Laser Light Regulates Mitochondrial Activity and Reactive Oxygen Species Production. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021(Complex I).
35. Ravera S, Colombo E, Pasquale C, Benedicenti S, Solimei L, Signore A, et al. Mitochondrial bioenergetic, photobiomodulation and trigeminal branches nerve damage, what's the connection? A review. *Int J Mol Sci*.

- 2021;22(9):1–18.
36. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005;115(3):332–7.
  37. Cerdeira CD, Lima Brigagão MRP, Carli ML, de Souza Ferreira C, de Oliveira Isac Moraes G, Hadad H, et al. Low-level laser therapy stimulates the oxidative burst in human neutrophils and increases their fungicidal capacity. *J Biophotonics*. 2016;9(11–12):1180–8.
  38. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(1):71–7.
  39. Woda A, Dao T, Grémeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Oral Facial Pain Headache*. 2009;23(3):202–10.
  40. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*. 2002;99(1–2):41–7.
  41. Farag AM, Kuten-Shorrer M, Natto Z, Ariyawardana A, Mejia LM, Albuquerque R, et al. WWOM VII: Effectiveness of systemic pharmacotherapeutic interventions in the management of BMS: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021;
  42. Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning Mouth Syndrome: Recognition, Understanding, and Management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2008;20(2):255–71.
  43. Camolesi GCV, Marichalar-Mendía X, Padín-Iruegas ME, Spanemberg JC, López-López J, Blanco-Carrión A, et al. Efficacy of photobiomodulation in reducing pain and improving the quality of life in patients with idiopathic burning mouth syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2022;37(4):2123–33.
  44. Fenelon M, Quinque E, Arrive E, Catros S, Fricain JC. Pain-relieving effects

- of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(11):1505–11.
45. Azzi L, Croveri F, Pasina L, Porrini M, Vinci R, Manfredini M, et al. A “burning” therapy for burning mouth syndrome: Preliminary results with the administration of topical capsaicin. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(2, Supplem):89–95.
46. de Moraes M, do Amaral Bezerra BA, da Rocha Neto PC, de Oliveira Soares ACA, Pinto LP, de Lisboa Lopes Costa A. Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: an evidence-based review of the literature. *J Oral Pathol Med [Internet]*. 2012;41(4):281–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22092585>
47. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. Vol. 37, *Cephalalgia*. 2017. p. 627–47.
48. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;
49. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sánchez-Siles M, Gómez-García F. Burning mouth syndrome: Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(4):562–8.
50. Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain - A fluorodopa-PET study. *Pain*. 2001;90(3):257–60.
51. Spanemberg JC, Segura-Egea JJ, Rodríguez-de Rivera-Campillo E, Jané-Salas E, Salum FG, López-López J. Low-level laser therapy in patients with Burning Mouth Syndrome: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(2).
52. Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers Med Sci*. 2014;5(2):58–62.

53. Índigo. Construyendo con átomos y moléculas. Eudeba; 2010.
54. Convissar, Pública S, Msp II, Miranda C, Casos EDELOS, En DEC, et al. Laser en odontología/ principios y practicos. Elsevier, Mosby. 2018.
55. Coluzzi Donald PS. Lasers in Dentistry—Current Concepts. Coluzzi Donald PS, editor. Lasers in Dentistry—Current Concepts. Springer International Publishing; 2017.
56. Qadri T, Bohdanecka P, Tunér J, Miranda L, Altamash M, Gustafsson A. The importance of coherence length in laser phototherapy of gingival inflammation - A pilot study. Lasers Med Sci. 2007;22:245–51.
57. Briceño Castellanos J, Gaviria Beitia D, Carranza Rodríguez Y. Láser en odontología: fundamentos físicos y biológicos. Univ Odontológica. 2016;35(75):2.
58. Cavalcanti TM, de Almeida-Barros RQ, Catão MHCV, Feitosa APA, Lins RDAU. Knowledge of the physical properties and interaction of laser with biological tissue in dentistry | Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. An Bras Dermatol. 2011;86(5):955–60.
59. Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Kaaber S. Quantitative determinations of sensory and pain thresholds on human oral mucosa by argon laser stimulation. Pain. 1992;49(2):233–9.
60. Majewski M, Jorge AOC, Junqueira JC. Effects of antimicrobial photodynamic therapy on Candida yeasts. Rev Ciências Farm Básica e Apl. 2014;
61. Al-Maweri SA, Javed F, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar W, Al-Akwa A. Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017;17:188–93.
62. Karu T. PHOTOBIOLOGY OF LOW-POWER LASER EFFECTS. Health

- Phys. 1989;56(5):691–704.
63. Henriques ÁCG, Cazal C, Castro JFL de. Ação da laserterapia no processo de proliferação e diferenciação celular. Revisão da Lit Rev Col Bras Cir. 2010;37(4):295–302.
  64. Mester E, Spiry T, Szende B. Effect of laser rays on wound healing. Bull Soc Int Chir. 1973;32(2):169–73.
  65. Pandeshwar P, Roa MD, Das R, Shastry SP, Kaul R, Srinivasreddy MB. Photobiomodulation in oral medicine: a review. J Investig Clin Dent. 2016;7(2):114–26.
  66. Yang H-W, Huang Y-F. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser: Response to Vukoja et al. Photomed Laser Surg. 2011;29(9):649.
  67. Forssell H, Jääskeläinen S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. J Oral Rehabil. 2015;42(4):300–22.
  68. Khawaja SN, Bavia PF, Keith DA. Clinical characteristics, treatment effectiveness, and predictors of response to pharmacotherapeutic interventions in burning mouth syndrome: A retrospective analysis. J Oral Facial Pain Headache. 2020;34(2):157–66.
  69. Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, Berger AM, Duffy VB, Kveton JF. Taste damage: Previously unsuspected consequences. In: Chemical Senses. 2005.
  70. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. Pain. 2005;115(3):332–7.
  71. Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). J Orafacial Pain [Internet].

- 2009;23(3):202–10. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639097>
72. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): A randomized crossover trial. *Pain*. 2010;149(1):27–32.
73. Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forssell H, Hagelberg N, Tenovuo O, et al. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain*. 2011;2(4):155–60.
74. Sawasaki I, Geraldo-Martins VR, Ribeiro MS, Marques MM. Effect of low-intensity laser therapy on mast cell degranulation in human oral mucosa. *Lasers MedSci*. 2009;24(0268-8921 (Print)):113–6.
75. Santos L de FC dos, Carvalho A de AT, Leão JC, Cruz Perez DE da, Castro JFL de. Effect of Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Case Series. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2011;29(12):793–6. Available from:  
<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/pho.2011.3016>
76. Kato IT, Pellegrini VD, Prates RA, Ribeiro MS, Wetter NU, Sugaya NN. Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome Patients: A Pilot Study. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2010;28(6):835–9. Available from:  
<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/pho.2009.2630>
77. Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M, Maggiore C, Ripari M. The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. *Ann Stomatol (Roma)*. 2010;1(1):14–8.
78. Pozza DH, Fregapani PW, Weber JBB, De Oliveira MG, De Oliveira MAM, Neto NR, et al. Analgesic action of laser therapy (LLLT) in an animal model. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(10).
79. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G, Urek MM, Antonić R, Kuiš D, et al. Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth

- syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers Med Sci.* 2013;28(1):297–301.
80. Šimunović-Šoškić M, Pezelj-Ribarić S, Brumini G, Glažar I, Gržić R, Miletić I. Salivary levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in patients with denture stomatitis before and after laser phototherapy. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(2):89–193.
  81. Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, et al. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis.* 2016;22(6):503–11.
  82. Harris JD, Quatman CE, Manring MM, Siston RA, Flanigan DC. How to write a systematic review. *Am J Sports Med.* 2014;42(11):2761–8.
  83. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;21(339):2700.
  84. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane database Syst Rev.* 2019;10:ED000142.
  85. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372.
  86. McHugh ML. Lessons in biostatistics interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Medica [Internet].* 2012;22(3):276–82. Available from: <https://hrcak.srce.hr/89395>
  87. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1–12.



88. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* [Internet]. 2012;10(1):28–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2011.10.001>
89. Group CR. Risk of Bias 2 Cochrane Review Group. 2022.
90. Škrinjar I, Brzak BL, Vidranski V, Boras VV, Rogulj AA, Pavelić B. Salivary cortisol levels and burning symptoms in patients with burning mouth syndrome before and after low level laser therapy: A double blind controlled randomized clinical trial | Razina kortizola i simptomi žarenja kod bolesnika sa sindromom pekućih us. *Acta Stomatol Croat*. 2020;54(1):44–50.
91. Spanemberg JC, López JL, De Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: A randomized, controlled trial. *J Biomed Opt*. 2015;20(9).
92. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2019;24(6):e787–91.
93. Arbabi-Kalati F, Bakhshani N-M, Rasti M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(4):e524–7.
94. de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G. Effects of photobiomodulation with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2020;26(8):1764–76.
95. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Med Iran* [Internet]. 2013;51(3):157–62. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L373060238&from=export>
96. Walega DR, Smith C, Epstein JB. Bilateral stellate ganglion blockade for

- recalcitrant oral pain from burning mouth syndrome: A case report. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(2):171–5.
97. Jääskeläinen SK. Differential Diagnosis of Chronic Neuropathic Orofacial Pain: Role of Clinical Neurophysiology. *J Clin Neurophysiol*. 2019;36(6):422–9.
98. Albuquerque RJC, de Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: An fMRI study. *Pain*. 2006;122(3):223–34.
99. Scardina GA, Casella S, Bilello G, Messina P. Photobiomodulation Therapy in the Management of Burning Mouth Syndrome: Morphological Variations in the Capillary Bed. *Dent J*. 2020;8(3).
100. Scardina GA, Ruggieri A, Messina P. Oral microcirculation observed in vivo by videocapillaroscopy: a review. *J Oral Sci*. 2009;51(1):1–10.
101. Yang H-W, Huang Y-F. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(2):123–5.
102. Vukoja D, Alajbeg I, Vučićević Boras V, Brailo V, Alajbeg IZ, Andabak Rogulj A. Is effect of low-level laser therapy in patients with burning mouth syndrome result of a placebo? *Photomed Laser Surg*. 2011;29(9):647–8.
103. Zhang W, Hu L, Zhao W, Yan Z. Effectiveness of photobiomodulation in the treatment of primary burning mouth syndrome—a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2021;36(2):239–48.
104. de Matos ALP, Silva PUJ, Paranhos LR, Santana ITS, de Matos FR. Efficacy of the laser at low intensity on primary burning oral syndrome: A systematic review. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2021;26(2):e216–25.
105. Hanna R, Dalvi S, Bensadoun RJ, Raber-Durlacher JE, Benedicenti S. Role of photobiomodulation therapy in neurological primary burning mouth syndrome. A systematic review and meta-analysis of human randomised

- controlled clinical trials. *Pharmaceutics*. 2021;13(11).
106. Hawkins DH, Abrahamse H. The role of laser fluence in cell viability, proliferation, and membrane integrity of wounded human skin fibroblasts following Helium-Neon laser irradiation. *Lasers Surg Med*. 2006;38(1):74–83.
107. Merigo E, Rocca J-P, Fornaini C. Laser and LED PBM for orale medicine: A current state of the art. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2020;35(1):272. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631877435&from=export>
108. Al-Maweri SA, Javed F, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar W, Al-Akwa A. Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2017.
109. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enferm inflamatoria Intest al día*. 2003;2(2).