



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

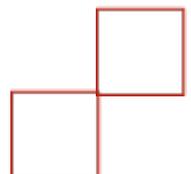
Trabajo Fin de Grado

Curso 2022-23

**«BENEFICIOS CLÍNICOS DE LOS LÁSERES DE DIODO
DE BAJA POTENCIA FRENTE AL ACICLOVIR TÓPICO
AL 5% EN EL TRATAMIENTO DEL HERPES LABIAL:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.»**

Presentado por: Léah Lolita EGINARD

Tutora: Carolina PERÉZ MARTÍNEZ



AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a mi tutora, la Dra. Carolina Pérez Martínez, por dedicar su tiempo libre para brindarme un seguimiento, apoyo y consejos a lo largo de la realización de este trabajo.

Agradezco a mi profesora Dra. Amparo Aloy Prósper, por su implicación, dedicación excepcional y disponibilidad para los alumnos. Además, le agradezco haber despertado mi interés investigador, y gran parte de las investigaciones que realizaré en el futuro será gracias a ella.

A la Universidad Europea de Valencia, quiero expresar mi agradecimiento por brindarme la oportunidad de realizar mi sueño. Agradezco a los profesores, al personal administrativo y a toda la comunidad universitaria.

A mis padres, Christel y Xavier, pilares de mi vida. Nunca podré agradecerles suficientemente los sacrificios que hicieron para permitirme estudiar esta carrera. Nunca dudaron. Les agradezco su amor incondicional, apoyo infalible en cada etapa de mi vida y su ayuda para superar cualquier reto o momento difícil que se me haya presentado.

A mis abuelos, mi hermana, suegros y en general todos los miembros de mi familia. Ha sido un gran esfuerzo familiar y nunca podré expresar suficientemente mi gratitud hacia ellos.

A mi novio, Jérémy, quien está a mi lado desde 7 años y me siguió en otro país para que pueda cumplir mi sueño. Gracias por quererme, apoyarme siempre y levantarme cada día.

A mis amigos, agradezco todos los momentos inolvidables pasados juntos. Gracias especialmente Alexia, por su apoyo, ánimos y consejos.

A todos ellos, muchísimas gracias. Sin cada uno de ellos, nada hubiera sido posible.

ÍNDICE

1. LISTADO DE SIGLAS Y SÍMBOLOS	1
2. RESUMEN	3
3. ABSTRACT	5
4. PALABRAS CLAVES	7
5. INTRODUCCIÓN.....	9
5.1 VIRUS DEL HERPES SIMPLE	9
5.1.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	9
5.1.2 PREVALENCIA Y TRANSMISIÓN	9
5.1.3 MANIFESTACIONES	10
5.2 MANEJO TERAPÉUTICO DEL HLR	11
5.2.1 ACICLOVIR.....	12
5.2.2 OTROS PRODUCTOS ALTERNATIVOS	14
5.3 EL LÁSER.....	15
5.3.1 DEFINICIÓN E HISTORIA DEL LÁSER	15
5.3.2 TIPOS DE LÁSERES.....	16
5.3.3 LÁSERES DE DIODO Y <i>LOW-LEVEL LIGHT THERAPY</i> (LLLT)	17
5.3.4 FUNCIONAMIENTO DEL LÁSER	19
6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	22
6.1 JUSTIFICACIÓN	22
6.2 HIPÓTESIS	23
7. OBJETIVOS.....	25
8. MATERIALES Y MÉTODOS	27
8.1 IDENTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA PICO	27
8.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	28
8.3 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA DE DATOS.....	29
8.4 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	30
8.5 EXTRACCIÓN DE DATOS.....	31
8.6 VALORACIÓN DE LA CALIDAD	32
8.7 SÍNTESIS DE DATOS	32
9. RESULTADOS	34
9.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS. FLOW CHART	34
9.2 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS.	36
9.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO	38
9.4 SÍNTESIS DE DATOS	39
9.4.1. TIEMPO MEDIO DE CURACIÓN	39
9.4.2. TIEMPO MEDIO HASTA QUE SE FORMEN COSTRAS.....	40
9.4.3. EVOLUCIÓN DEL TAMAÑO MEDIO DE LAS LESIONES	40
9.4.4. INTENSIDAD Y DURACIÓN MEDIA DEL DOLOR	43
10. DISCUSIÓN	47
10.1 TIEMPO DE CURACIÓN	47

10.2 TIEMPO HASTA QUE SE FORMEN COSTRAS.....	49
10.3 EVOLUCIÓN DEL TAMAÑO DE LAS LESIONES	50
10.4 INTENSIDAD Y DURACIÓN MEDIA DEL DOLOR	50
10.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	52
10.6 NUEVAS LÍNEAS.....	54
11. CONCLUSIONES.....	56
11.1 CONCLUSIONES GENERALES.....	56
11.2 CONCLUSIONES ESPECÍFICAS	56
12. BIBLIOGRAFÍA.....	58
11. ANEXOS	64

1. LISTADO DE SIGLAS Y SÍMBOLOS.

- VHS-1: virus del herpes simple tipo 1
- VHS-2: virus del herpes simple tipo 2
- HLR: herpes labial recurrente
- ACY: aciclovir
- TK: timidina quinasa
- VZV: virus de la varicela zoster
- λ : longitud de onda
- ECA: ensayo clínico aleatorizado
- LLLT: low-level light therapy en inglés, láseres de diodo de baja potencia
- TMhC: tiempo medio hasta que se formen costras

2. RESUMEN

Introducción: El herpes labial recurrente (HLR) tiene una prevalencia alcanzando hasta el 80% de la población. Las lesiones reaparecen tras estímulos como el estrés, el sol o tratamientos dentales. La crema de Aciclovir al 5% (ACY) es el pilar del tratamiento del HLR, pero otra opción terapéutica sería los láseres de diodo de baja potencia (LLLT). El objetivo fue comparar los beneficios clínicos proporcionados por la terapia con LLLT frente a los aportados por el Aciclovir tópico en pacientes HLR.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre el tratamiento del herpes labial mediante terapia antiviral tópica o láseres de diodo de baja potencia hasta diciembre de 2022. Se realizó un proceso de selección en tres etapas consecutivas, por títulos, resúmenes y textos completos.

Resultados: De 688 artículos potencialmente elegibles, 8 cumplieron con los criterios de inclusión: 4 estudios sobre el Aciclovir tópico, 2 sobre LLLT y 2 realizaban una comparativa de ambos grupos de tratamiento. En pacientes tratados con ACY tópico al 5%, el tiempo medio de curación fue de 6.31 días, y en pacientes tratados con LLLT fue de 6.03. Para el grupo tratado con ACY tópico y para el bajo LLLT, el tiempo medio hasta costras fue respectivamente de 3.4 y 2.1 días y el tamaño de lesiones disminuyó respectivamente en 3-4 y en 6-7 días. El dolor en ambas terapias no pareció tener diferencias significativas.

Conclusiones: A pesar de las limitaciones, los beneficios clínicos proporcionados por la terapia por láseres de diodo de baja potencia parecen ser mayores a los beneficios clínicos aportados por la terapia antiviral tópica con crema de Aciclovir al 5%, en pacientes con herpes labial recurrente.

Palabras claves: *Aciclovir, Herpes Labial, Láser De Baja Potencia, Láser De Diodo, VHS-1.*

3. ABSTRACT

Introduction: Recurrent herpes labialis (RHL) has a prevalence reaching up to 80% of the population. Lesions recur after stimuli such as stress, sun or dental treatment. 5% Acyclovir cream (ACY) is the gold standard for the treatment of RHL, but another therapeutic option would be low-level light therapy (LLLT). The aim was to compare the clinical benefits provided by LLLT therapy versus those supplied by topical acyclovir in RHL patients.

Materials and methods: An electronic research was conducted in the PubMed, Scopus and Web Of Science databases on the treatment of cold sores using topical antiviral therapy or low-power diode lasers until December 2022. A selection process was performed in three consecutive stages, by titles, abstracts and full text.

Results: Of 688 potentially eligible articles, 8 met the inclusion criteria: 4 studies on topical acyclovir, 2 on LLLT and 2 comparing the two treatment groups. In patients treated with topical ACY 5%, the mean time to healing was 6.31 days, and in patients treated with LLLT it was 6.03. For the topical ACY treated group and for LLLT, the mean time to crusting was respectively 3.4 and 2.1 days and lesion size decreased respectively by 3-4 and 6-7 days. Intensity and duration of pain in both therapies did not appear to have significant differences.

Conclusions: Despite the limitations, the clinical benefits provided by low power diode laser therapy seem to be greater than the clinical benefits provided by topical antiviral therapy with 5% Acyclovir cream in patients with recurrent herpes labialis.

Key Words: *Acyclovir, Herpes Labialis, Low-Level Light Therapy, Diode Laser, HSV-1.*

4. PALABRAS CLAVES

- I. Aciclovir
- II. Beneficios Clínicos
- III. Herpes Labial
- IV. Láser De Baja Potencia
- V. Láser De Diodo
- VI. Lesiones Herpéticas
- VII. Terapia Antiviral
- VIII. Tiempo De Curación
- IX. Vhs-1
- X. Virus Del Herpes Simple

5. INTRODUCCIÓN

5.1 Virus del Herpes Simple

5.1.1 Definición y clasificación

Los herpesvirus son virus de ADN bicatenario con simetría icosaédrica, pertenecientes a la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Alphaherpesvirinae*, género *Simplexvirus* (1–4). Son neurotrópicos, es decir que tras la primera infección, se difunden a través de la piel o mucosa hasta ganglios nerviosos sensoriales, generalmente el ganglio del trigémino, y permanecen allí en estado latente, siendo ésta la principal característica de esta familia (1,4–10). Hay dos tipos de virus del herpes simple (VHS), el tipo 1 (VHS-1) y el tipo 2 (VHS-2). El VHS-1 causa con mayor frecuencia infecciones orales, periorales, de garganta, faciales, oculares y del sistema nervioso central, mientras que el VHS-2 afecta con mayor frecuencia a los genitales. Sin embargo, cada uno de los dos puede causar infecciones en áreas variadas (1,4,6,8–12). El herpes oral y perioral es la forma más común de manifestación de infección por los VHS (1,2).

5.1.2 Prevalencia y transmisión

La infección por el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) ocurre en todo el mundo, no tiene variación estacional y solo afecta a los humanos de forma natural. La prevalencia de la infección por VHS-1 aumenta gradualmente con la edad, desde la infancia, alcanzando el 70-80% en niveles socioeconómicos bajos, y entre el 40-60% en niveles superiores (1,5,8–11,13,14).

La transmisión de la enfermedad es por contacto directo con fluidos corporales o lesiones de un individuo infectado (1,6,7,9,10,15). El VHS-1 generalmente se diagnostica por la presencia de síntomas. El diagnóstico se puede confirmar mediante un cultivo viral o la detección de ADN del herpes en la orina. Los análisis de sangre en busca de anticuerpos contra el virus pueden

confirmar una infección previa (1). Se producen trastornos más graves cuando el virus infecta el ojo (queratitis herpética) o invade el sistema nervioso central y daña el cerebro (encefalitis herpética) (1,4,12). Las personas con sistemas inmunitarios inmaduros o suprimidos, como los recién nacidos, los receptores de trasplantes o las personas con SIDA, son más propensas a sufrir complicaciones graves por las infecciones por VHS (1,5,6,11). Estas infecciones también se asocian a un déficit cognitivo en el trastorno bipolar o en la enfermedad de Alzheimer, aunque esto muchas veces tiene un componente genético. Recientemente se ha informado sobre la propagación de patógenos desde el entorno bucal hasta el cerebro (1).

5.1.3 Manifestaciones

La primo-infección por VHS-1 típicamente se manifiesta como gingivoestomatitis y generalmente se adquiere en la infancia (1,5,7,9,12,13). Estímulos internos o externos como el estrés, la menstruación, fiebre, exposición prolongada al sol, tratamientos dentales, consumo excesivo de alcohol, falta de sueño y sobre todo cambios en el estado de las defensas inmunitarias pueden provocar la reactivación y migración del virus hasta la piel y mucosas. Este proceso da lugar a un cuadro clínico de infección herpética secundaria o recurrente, mayoritariamente en las áreas peribucales, a menudo denominado herpes labial recurrente (HLR) o herpes labial (1,5–10,14). La infección recurrente por VHS-1 dentro de la cavidad oral es menos común que el herpes labial y es inusual en personas sanas (1,9,13).

El HLR está precedido por síntomas prodrómicos que incluyen hormigueo, sensación de ardor y de calor en un punto enrojecido, así como hinchazón en el sitio donde se desarrollará más tarde la lesión. A las pocas horas comienzan a desarrollarse unas ampollas/vesículas llenas de líquido claro, las cuales suelen ser dolorosas, en la misma zona del punto inicial, constatándose la aparición de herpes labial que progresa a ulceración y formación de costras en 72-96 horas (1,2,5,6,8,9). La curación ocurre dentro de uno a doce días tras el comienzo de

los síntomas iniciales, y puede llegar hasta catorce días en algunos casos (2,5,6,8,14,16).

La frecuencia de las recurrencias varía mucho, desde un episodio al mes en algunos pacientes hasta solo un episodio al año para otros (2,8,9,14). La frecuencia de recurrencia disminuye a partir de los 35 años (6). Aunque la infección es autolimitada, el HLR puede causar fiebre, pérdida de apetito, deshidratación, dolor, desfiguración, incomodidad, puede afectar significativamente la calidad de vida y causar restricción social debido a que compromete la estética, especialmente en personas que sufren múltiples brotes al año (2,3,5,8,9,14).

La recurrencia ocasional del HLR no tiene repercusiones graves en la salud del paciente inmunocompetente. Sin embargo, en pacientes cuyo sistema inmunitario es deficiente, un episodio viral no controlado puede resultar con una curación más lenta o incluso tener consecuencias potencialmente mortales (2,3,5–7,12,14,16).

5.2 Manejo terapéutico del HLR

La era antiviral comenzó en 1959 con la iodoxiuridina, un análogo de la pirimidina, el primer agente antiviral eficaz (3,17). Quince años después, en 1974, se descubrió el Aciclovir (ACY), su primera forma siendo la tópica, comercializada en 1982. Entonces, el ACY fue aprobado para el tratamiento de infecciones por el VHS hace casi cuatro décadas (3,4,15,18,19). Fue el primer agente de un nuevo grupo de medicamentos antivirales conocidos como análogos de nucleósidos los cuales han tenido un impacto importante en la morbilidad asociada con las infecciones por el VHS (7,15). La doctora Gertrude ELION, por su trabajo en el desarrollo del ACY, recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1988 (3,18).

Actualmente, no hay ninguna vacuna disponible para prevenir la infección por el VHS y, una vez contagiado, no existe una cura para la infección latente

(1,3,7). El tratamiento convencional del HLR se basa en compuestos antivirales como el Aciclovir, Valaciclovir y Famciclovir, para acortar el tiempo de curación, reducir el dolor e impedir la replicación viral y en analgésicos para aliviar los síntomas como el paracetamol y lidocaína tópica (1,5,7–9,15).

5.2.1 Aciclovir

Farmacología

El Aciclovir {9-[(2-hidroxietoxi)metil]guanina} es un nucleósido sintético y análogo de la guanosina. Una vez dentro de la célula infectada, se transforma en su estado activo por fosforilación, gracias a la timidina quinasa (TK) viral. La afinidad del ACY por la TK codificada por el virus del herpes simple es aproximadamente 200 veces mayor que la de la TK humana, por lo que la fosforilación del ACY por la enzima humana se produce a un ritmo insignificante. Esta afinidad selectiva da como resultado la activación y concentración de ACY en células infectadas por el virus (3,4,12,13,15,18,19).

Después de la fosforilación a ACY monofosfato (aciclo-GMP), las enzimas celulares normales del huésped catalizan la fosforilación a ACY difosfato (aciclo-GDP) y ACY trifosfato (aciclo-GTP); este nucleósido trifosfato es un potente inhibidor de la síntesis de ADN viral ya que compite con los nucleótidos virales para incorporarse al ADN viral. Una vez incorporado, termina la síntesis de la cadena de ADN (y por lo tanto inhibe la replicación viral), dando lugar a hebras de ADN no funcionales, por falta del grupo 3'-hidroxil necesario para la elongación de la cadena. La fosforilación por TK viral confiere selectividad a ACY y explica el efecto limitado que tiene el Aciclovir en las células huésped no infectadas. El ACY está disponible con una vía de administración tópica, oral e intravenosa. La utilidad del ACY por vía oral es limitada debido a su escasa biodisponibilidad (10-30%), lo que requiere administrar grandes dosis, hasta cinco veces al día para algunas infecciones (3,4,13,15,18,19).

Vías de administración y dosis recomendadas

Desde hace años, el ACY es el pilar para el tratamiento y la prevención de infecciones por VHS y virus varicela zoster (VZV), ya sea en formulaciones sistémicas o tópicas (3,13,19).

El Aciclovir tópico al 5% parece ser la terapia gold-estándar para el herpes labial, siendo eficaz y bien tolerado. Su disponibilidad como preparación genérica ha mejorado aún más la relación costo-beneficio. Tiene una biodisponibilidad local baja y penetra en la piel más eficazmente en la formulación de crema que en pomada. En varios estudios, los episodios de HLR tratados con ACY han mostrado una buena respuesta si se aplican antes de la aparición de vesículas. Sin embargo, la crema de ACY no es una profilaxis eficaz para el herpes inducido por la exposición al sol y parece mejor el uso de protectores solares para reducir la tasa de recurrencia del herpes labial debido a la luz solar (6,13).

La terapia sistémica del herpes labial se investigó cuando se hizo evidente que el tratamiento tópico podría estar limitado por su escasa penetración (13).

En 1995, para mejorar la biodisponibilidad del ACY, se desarrolló el Valaciclovir (3,15). El Valaciclovir tiene el mismo mecanismo de acción que el ACY, pero tiene mejor absorción intestinal, con una biodisponibilidad de 54%. También, tiene un perfil de seguridad y efectos adversos similares al ACY como el dolor de cabeza, náuseas, vómitos o diarrea. Debido a un régimen de dosificación más conveniente (una, dos o tres veces al día en comparación con cinco veces al día para el ACY), es probable que el Valaciclovir eventualmente reemplace al ACY en el tratamiento oral de infecciones por VHS en pacientes inmunocompetentes (3,5,13,15,18). Sin embargo, el Valaciclovir no tiene formulación tópica (3,5,15).

Para el tratamiento del HLR en adultos, se recomienda aplicar el Aciclovir tópico al 5% 5 veces al día (5,6). En caso de elegir la vía oral como modalidad preventiva, las recomendaciones son de 400 mg 2 veces al día hasta 5 días, con inicio del tratamiento 2 días antes de un procedimiento (dental o quirúrgico, por ejemplo) (5). Por otro lado, una vez iniciado el pródromo/eritema, se

recomiendan dosis de 200 mg 5 veces al día durante 5 días o dosis más altas de 400 mg 5 veces al día durante 5 días (6,18). En niños, la aplicación de la crema es similar a la de los adultos, y las dosis de ACY vía oral son de 20 mg/kg/día (5). El tratamiento oral profiláctico a largo plazo con dosis bajas puede ser una buena opción para reducir la frecuencia y severidad de las recurrencias (10).

Efectos adversos

La mayoría de los efectos adversos del ACY son leves. Incluyen náuseas, dolor de cabeza, vómitos y erupción cutánea (3,6,15,18). El Aciclovir puede cristalizarse en los túbulos renales en pacientes con función renal deficiente o deshidratados. Los efectos adversos graves que se han informado como convulsiones, delirio, letargo o temblores son raros y se han producido en pacientes con insuficiencia renal (13,18). Hasta ahora, el uso del ACY durante el embarazo no ha sido asociado con toxicidad significativa, pero los datos sobre el tema son limitados para establecer conclusiones definitivas (13).

La terapia antiviral para tratar el herpes labial recurrente presenta ciertas desventajas que es importante tener en cuenta. Estas limitaciones incluyen una vida media relativamente corta, lo que significa que su efecto no dura mucho tiempo. Además, suelen requerir una aplicación tópica frecuente, lo que puede resultar inconveniente para algunos pacientes. Otra limitación importante es el riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran de forma sistémica. Por último, una preocupación importante es la aparición de cepas de VHS que son resistentes a la terapia antiviral. Por lo que sería necesario buscar nuevas estrategias y enfoques de tratamiento innovadores para prevenir el HLR resistente a antivirales (4,9,20).

5.2.2 Otros productos alternativos

Se han investigado otros productos alternativos a la terapia antiviral convencional se investigaron en la literatura, como una crema a base de raíces

de ruibarbo, una crema a base de extractos de salvia (10), un bálsamo a base de extractos de menta (21), plantas medicinales (20), terapia fotodinámica (8), etc., que parecen obtener resultados prometedores.

Otra opción terapéutica sería los láseres de baja potencia (LLLT) entre los que se incluyen los láseres de diodo. Éstos no se deben subestimar en el tratamiento del HLR debido a la ausencia de efectos secundarios e interacciones farmacológicas, que son especialmente útiles para pacientes mayores e inmunocomprometidos y su capacidad para mejorar el tiempo de curación y todos los factores relacionados con la calidad de vida de los pacientes (1,2).

5.3 El láser

5.3.1 Definición e historia del láser

La palabra LÁSER es el acrónimo en inglés de “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”, traducéndose como luz amplificada por la emisión estimulada de radiación. Es el proceso por el cual la energía eléctrica es convertida en energía lumínica, originada por la excitación de los átomos de un material, disparándose así la emisión espontánea de fotones (22,23).

Los láseres han recorrido un camino largo desde que el físico Albert Einstein publicó en 1916 su tratado «*Zur Quantum theorie der Stralung*» sobre la emisión estimulada de energía radiante, reconocido como la base conceptual de la ampliación óptica (22,24). Sin embargo, hubo que esperar hasta 1960 para que Theodore Maiman construyese el primer láser óptico de la historia usando como medio activo un rubí sintético (22,25,26).

En 1965, Goldman sometió por primera vez un diente vital de su hermano a la energía del láser el cual no experimentó dolor y solo sufrió daños superficiales menores en la corona (23,25). No fue hasta 1990 que este láser estuvo disponible para un uso dental (procedimientos en tejidos blandos e inhibición de caries) tras su aprobación por la FDA (*Food And Drug*

Administration). Se considera como el primer láser diseñado específicamente para un uso odontológico. El desarrollo de la tecnología láser ha permitido un gran avance en el área médica posibilitando grandes cambios en los procedimientos terapéuticos, reduciendo los tiempos quirúrgicos y mejorando el postoperatorio de los pacientes. Actualmente, los avances técnicos y científicos se suceden rápidamente, se investigan nuevos tipos de láseres con propiedades y aplicaciones distintas de las que utilizamos, pudiendo ampliar su gama de indicaciones y aplicaciones terapéuticas posibles, incluso para la práctica odontológica (22,25).

5.3.2 Tipos de láseres

La clasificación general de los láseres se realiza según varios aspectos: el medio activo que utilizan, la longitud de onda de la radiación que producen, el modo de emisión y la potencia (27). Los láseres dentales se denominan según del medio activo que se estimula. El medio activo puede ser un gas (argón, dióxido de carbono, etc.), un líquido o una barra de cristal en estado sólido (Nd:YAG, Er:YAG o un semiconductor). Los láseres de diodo utilizan como medio activo un semiconductor (25).

También, se pueden dividir en dos grupos dependiendo de la longitud de onda producida: los láseres rojos e infrarrojos. Al grupo de láseres rojos o visibles (350-750 nm), pertenecen los de argón y KTP (potasio titanil fosfato). Se han visto estos láseres en el campo odontológico con diversas aplicaciones como la detección de caries. Algunos láseres de diodo de baja potencia (LLLT) forman parte de este grupo. En cuanto al segundo grupo, los láseres infrarrojos, existen otros láseres dentales que pertenecen a su porción cercana, media o lejana del espectro. Estos tipos de láseres no son visibles al ojo humano, por lo que se requieren haces de luces visibles como apuntadores (23).

5.3.3 Láseres de diodo y *Low-Level Light Therapy* (LLLT)

El láser de diodo está constituido por un medio activo sólido, formado por un semiconductor que frecuentemente usa una combinación de galio, arsenio y otros elementos como el aluminio o el indio para transformar la energía eléctrica en energía luminosa. La longitud de onda de estos láseres para su utilización en odontología suele ser de 800-980 nm. Pueden emitir en modo continuo o en pulsos (28). La ventaja principal de los láseres de diodo es su pequeño tamaño. Algunas unidades son compactas y fáciles de transportar dentro de la clínica dental en un tiempo mínimo. Los láseres de diodo pueden clasificarse en dos grandes grupos, los de baja y los de alta potencia, y tienen diferentes características (26,28,29).

LLLT

Los láseres de diodo de baja potencia también conocidos como fototerapia láser, láseres de clase III o "*Low Level Light Therapy*" en inglés (LLLT) son denominados láseres en frío debido a que no generan un aumento de temperatura en el tejido tratado que pueda provocar un cambio en la arquitectura de este (9,26,30–32). Son capaces de penetrar profundamente en la piel sin quemar ni dañarla (32). La LLLT es un láser continuo, coherente, bien colimado y monocromático, de longitud de onda comprendida entre 500 y 1 000 nm, cuyas propiedades se conocen desde hace casi 40 años (30,32,33).

El uso de la LLLT se ha sugerido como una modalidad de tratamiento alternativo y prometedor para el tratamiento y la prevención de la HLR, sin efectos secundarios (9,32). Las palabras que describen los efectos biológicos de la LLLT son fotobioestimulación láser, fotobioestimulación o bioestimulación (26).

El principio de la LLLT se basa en sus efectos analgésicos, antiinflamatorios, antiinfecciosos y bioestimulantes; estimula la proliferación de fibroblastos, la regeneración tisular, la respuesta inmunitaria y la neovascularización (9,26,30–34). Estos mecanismos antiinflamatorios y la naturaleza no invasiva de la LLLT sugieren que sería una opción terapéutica deseable para cualquier patología definida por un estado inflamatorio o que

requiera la estimulación del crecimiento y la reparación. Por ello, se considera cada vez más como posible modalidad de tratamiento de diversas afecciones (31).

Tipos de láseres de diodo y sus características

Potencia	Espectro	Aplicaciones
<p>Láseres de diodo de BAJA potencia = LLLT = láseres blandos</p>	<p>1-100 mW 500 - 1000 nm</p>	<p>Aplicaciones basadas en sus efectos de bioestimulación de los tejidos y en su acción analgésica y antiinflamatoria.</p> <p>Entre otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria · Tratamiento del dolor · Manejo de lesiones herpéticas · Neuropatías (del trigémino, parestesias) · Ulceraciones aftosas · Trastorno de la articulación temporomandibular · Manejo post-oncológico (mucositis, dermatitis, etc.) · Fotobioestimulación · Detección de caries · Rejuvenecimiento cutáneo
<p>Láseres de diodo de ALTA potencia</p>	<p>1-15 W 810 – 980 nm</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Periodoncia · Blanqueamiento · Endodoncia · Cirugía bucal · Implantología

Dosis recomendadas

Aunque existe una amplia ventana terapéutica en la terapia láser, es esencial aplicar una dosis razonable. Para calcular la dosis (densidad de energía), la energía dada se calcula como mW x segundos (por ejemplo, 100 mW x 10 segundos = 1000 mJ = 1 J). La dosis se calcula dividiendo la energía por la superficie irradiada. Se necesita una densidad de potencia razonable (mW por cm²) para desencadenar efectos biológicos, por lo que una potencia baja no puede compensarse totalmente con una exposición más prolongada. Las recomendaciones de dosis en segundos o minutos sólo pueden hacerse si se conocen las características del láser específico (26).

Precauciones de empleo

Los láseres terapéuticos se utilizan desde hace más de 30 años. No existen informes de pacientes que hayan resultado dañados por láseres terapéuticos, y los láseres de clase III se denominan productos sanitarios de riesgo no significativo (26). El haz de láser puede ser reflejado en instrumentos cercanos a la zona operatoria o incluso en el propio tejido irradiado y entonces podría dañar la retina. Por lo tanto, hay que tomar ciertas precauciones al emplear esa tecnología: llevar siempre gafas protectoras específicas para la longitud de onda, tanto para el paciente como para el profesional y el personal auxiliar (26,28).

5.3.4 Funcionamiento del láser

Luz ordinaria y luz láser

La luz es una forma de energía electromagnética que viaja a una velocidad constante y que se puede comportar como una onda o una partícula. La unidad fundamental de la luz se denomina fotón. La longitud de onda (λ) se define como la distancia entre dos puntos correspondientes de la onda en el eje horizontal y se expresa en micrones o nanómetros. La luz ordinaria presenta un resplandor blanco difuso, siendo la suma de los colores del espectro visible (23).

Por su parte, la luz láser es monocromática, visible o invisible, de espectro continuo y con poca longitud de onda. Las propiedades específicas que caracterizan la luz láser son la colimación (haz con límites espaciales específicos, la cual asegura un tamaño y una forma de onda constante), coherencia (las ondas de luz producidas en un instrumento son las mismas, sincronizadas y en las mismas formas, es decir picos y valles equivalentes) y eficiencia (a menor potencia se realiza un aprovechamiento mayor de energía para el efecto deseado) (23,26).

Sistema láser y principio físico

Básicamente, un sistema láser se compone de los siguientes elementos:

- *Sustancia emisora o medio activo*: que proporciona los átomos, iones o moléculas en niveles adecuados para permitir la producción de la luz amplificada.
- *Fuente de energía*: necesaria para excitar el medio activo por alguno de los métodos de bombeo existentes.
- *Cavidad óptica resonante*: facilita la retroalimentación de la luz amplificada (27).

La emisión estimulada se define como el proceso por el cual los haces de luz láser son producidos dentro de la cavidad láser. La energía se irradia como fotones en una onda coherente; así la emisión hace que el haz de luz se expanda/amplifique geométricamente, dando la posibilidad de cuantificar la energía. En este intercambio de electrones entre el exterior y el átomo pueden existir dos procesos: absorción o emisión. A su vez, dentro de los procesos de emisión existen dos fenómenos: emisión espontánea (emisión de un fotón a partir de la desestimulación espontánea del átomo) y emisión estimulada (emisión de dos fotones similares a partir de un fotón incidente). Esta última clase de emisión es el principio físico del láser (23).

Funcionamiento de la LLLT

La teoría más reconocida para explicar los efectos y mecanismos de la LLLT es la teoría fotoquímica. Según esta teoría, la luz es absorbida por ciertas moléculas, lo que desencadena una cascada de eventos biológicos. Se sugiere que los fotoreceptores son las porfirinas endógenas y las moléculas de la cadena respiratoria, como el citocromo c-oxidasa, lo que conduce a un aumento en la producción de ATP (26,30,31). Los mecanismos de acción que subyacen a los efectos analgésicos de la LLLT aún no están claros. Podría estimular síntesis, liberación y metabolismo de una variedad de neurotransmisores como la serotonina o endorfinas (26,31).

6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

6.1 Justificación

El herpes labial es una enfermedad con una alta prevalencia mundial alcanzando hasta el 70-80%. Algunos pacientes tienen hasta un episodio por mes (1,2,13). Aunque la infección es autolimitada, el HLR puede causar dolor, desfiguración, incomodidad y puede afectar significativamente la calidad de vida y producir restricción social debido a que compromete la estética (2).

Por otro lado, la selección de un compuesto antiviral apropiado y la vía de administración del fármaco (intravenoso, oral o tópico) para las infecciones por HLR, puede presentar un dilema para muchos médicos y odontólogos ya que hay numerosos agentes disponibles. El tratamiento convencional del HLR está basado en la medicación antiviral, principalmente el Aciclovir tópico (5,13).

Sin embargo, la terapia antiviral tiene sus limitaciones como las interacciones farmacológicas y efectos adversos potenciales. El uso los láseres de diodo de baja potencia se ha sugerido como una modalidad de tratamiento alternativa para el manejo y la prevención del HLR. El principio de la LLLT se basa en sus efectos analgésicos, antiinflamatorios, antiinfecciosos y bioestimulante. Varios ensayos clínicos han evaluado la eficacia de la LLLT en el manejo y la prevención del HLR (9,26,30–34).

Tras nuestra búsqueda exploratoria, hemos observado que se han realizado varias revisiones bibliográficas y sistemáticas en cuanto a la efectividad/eficacia del láser de diodo como tratamiento de lesiones herpéticas, pero muy pocas comparan este láser con el tratamiento *gold estándar*: la terapia antiviral tópica con Aciclovir. Además, casi ninguna estudia las variables que el presente trabajo analiza.

Por lo anteriormente mencionado, se creyó justificado realizar una revisión sistemática de la literatura que comparase los beneficios clínicos del láser de diodo de baja potencia con los de la terapia antiviral tópica mediante Aciclovir al 5%, para aportar una evidencia científica y apoyar nuestras tomas de decisiones como odontólogos.

6.2 Hipótesis

Nuestra hipótesis considera que el láser de diodo de baja potencia puede proporcionar mayores beneficios clínicos que la terapia antiviral tópica con Aciclovir al 5% en el tratamiento de pacientes con herpes labial recurrente.

7. OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Determinar y comparar los beneficios clínicos proporcionados por la terapia con láser de diodo de baja potencia frente a los aportados por la terapia antiviral tópica con Aciclovir tópico al 5% en pacientes con herpes labial recurrente.

Objetivos Específicos:

1. Evaluar el tiempo de curación del brote herpético al aplicar ambos tratamientos.
2. Valorar y comparar el tiempo hasta que se formen las costras en ambos tratamientos.
3. Comparar y estimar la evolución del tamaño de las lesiones herpéticas en ambos tratamientos.
4. Evaluar la intensidad y la duración del dolor asociado al brote herpético según el tipo de tratamiento.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (35).

8.1 Identificación de la pregunta PICO

Se utilizaron las siguientes bases de datos: Medline-PubMed (*United States National Library of Medicine*), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre los beneficios clínicos del láser de diodo en comparación con la terapia antiviral tópica (Aciclovir) en el tratamiento de pacientes con herpes labial publicados hasta diciembre de 2022 para responder a la siguiente pregunta: ¿En el tratamiento de pacientes con herpes labial, el láser de diodo de baja potencia aporta mayores beneficios clínicos frente al Aciclovir tópico al 5%?

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO, la cual queda reflejada en la Tabla 1.

Tabla 1: Pregunta de investigación según el modelo PICO.

P (Paciente)	Pacientes con herpes labial
I (Intervención)	Láser de diodo de baja potencia
C (Comparación)	Aciclovir tópico al 5%
O (Resultados)	Beneficios clínicos
	O1: Tiempo de curación
	O1: Tiempo hasta que se formen costras
	O2: Evolución del tamaño de las lesiones
	O3: Intensidad y duración del dolor

8.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- **Tipo de Estudio:** ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohortes prospectivos, estudios de casos y controles, estudios sobre individuos humanos, número de participantes ≥ 30 pacientes, publicaciones en inglés, español, italiano, portugués o francés, publicados hasta diciembre de 2022.
- **Tipo de Paciente:** pacientes humanos adultos > 18 años portadores del virus del herpes simple tipo 1 con manifestaciones labiales (herpes labial).
- **Tipo de Intervención:** artículos que estudiaran láseres de diodo de baja potencia (LLLT) y/o terapia antiviral tópica con Aciclovir.
- **Tipo de Variables de Resultados:** estudios que proporcionaran datos relacionados con los beneficios clínicos de la intervención y comparación. Y como variables secundarias: el tiempo de curación, el tiempo hasta costras, evolución del tamaño de las lesiones y dolor (intensidad y duración).

Los criterios de exclusión fueron: series de casos, revisiones sistemáticas y bibliográficas, cartas y comentarios al editor, informes de expertos, estudios experimentales in vitro y en animales. Además, se descartaron los artículos en los que se estudiaba el VHS-2, solo lesiones de primoinfección del VHS-1, solo lesiones genitales, o que estudiaban encefalitis o melasma. También se excluyeron aquellos que empleaban el Famciclovir, Penciclovir, Foscarnet o Cidofovir como terapia antiviral.

Se descartaron artículos publicados hace más de 20 años. Igualmente, se excluyeron los artículos a los que no se podían acceder a pesar de contactar con los autores.

8.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se aplicó una estrategia de búsqueda detallada de los artículos utilizando las tres bases de datos: Pubmed/Medline, Scopus y Web Of Science. La búsqueda fue realizada en diciembre de 2022, y se realizó mediante las siguientes palabras claves en inglés: “herpes labialis”, “simplexvirus”, “herpesvirus 1, human”, “cold sore*”, “fever blister*”, “VHS-1”, “lasers, semiconductor”, “diode laser”, “low-level therapy”, “acyclovir”, “valacyclovir”, “antiviral drugs” y “treatment outcome”.

La búsqueda en **Pubmed** fue la siguiente: (("herpes labialis"[MeSH Terms] OR "simplexvirus"[MeSH Terms] OR "herpesvirus 1, human"[MeSH Terms] OR "cold sore*"[All Fields] OR "fever blister*"[All Fields] OR "VHS-1"[All Fields]) AND ("low level light therapy"[MeSH Terms] OR ("lasers, semiconductor"[MeSH Terms] OR ("lasers"[All Fields] AND "semiconductor"[All Fields]) OR "semiconductor lasers"[All Fields] OR ("diode"[All Fields] AND "laser"[All Fields]) OR "diode laser"[All Fields]) OR ("acyclovir"[MeSH Terms] OR "valacyclovir"[MeSH Terms])) AND "treatment outcome"[MeSH Terms]) NOT "encephalitis"[MeSH Terms]

La búsqueda en **Scopus** fue la siguiente: ((ALL ("herpes labialis" OR "simplexvirus" OR "herpesvirus 1, human" OR "cold sore*" OR « fever blister*" OR "vhs-1")) AND ((ALL ("low-level light therapy" OR "diode laser")) OR (ALL ("acyclovir" OR "valacyclovir"))) AND (ALL ("treatment outcome"))) AND NOT (ALL ("encephalitis"))

La búsqueda en **Web Of Science** fue la siguiente: (((((TS=("low-level light therapy" OR "diode laser")) OR TS=("Acyclovir" OR "Valacyclovir")) AND

TS=("Herpes labialis" OR "Simplexvirus" OR "Herpesvirus 1, Human" OR "Cold Score*" OR "Fever Blister*" OR "VHS-1")) AND TS=("Treatment Outcome")) NOT TS=("encephalitis")) NOT TS=("melasma")

En el Anexo 1 se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas mediante una tabla, con el número de artículos obtenidos.

Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios.

Además, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos en las siguientes revistas: *Journal of Dental Research*, *Journal of Dentistry*, *Journal of Laser Applications*, *Virology Journal* (sección del herpesvirus) y *The American Journal of Surgical Pathology*.

Para acabar, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente interesantes para el análisis. Para la adquisición de los artículos que no estaban disponibles en las bases de datos con texto completo se contactó con los autores de los mismos.

8.4 Proceso de selección de los estudios

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. La selección de los estudios fue llevada a cabo por 1 revisor (LE). En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes, y se descartaron los artículos que no cumplían los criterios de inclusión cuando fue especificado: tipo de estudio, tipo de paciente, tipo de intervención, tipo de variables de resultados. En la tercera etapa se filtraron según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

8.5 Extracción de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de procedimiento (Aciclovir tópico o LLLT): autores con el año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes, reparto de los grupos de estudios, edad media, reparto por sexo, tiempo de curación (en días), tiempo hasta que se formen costras (en días), evolución del tamaño de las lesiones (en días y en mm o mm²) y duración (en días) e intensidad (escala del 0-10) del dolor.

Variable general

- **Beneficios clínicos (*clinical benefits*):** efectos positivos que se espera que tenga un tratamiento médico determinado (Aciclovir tópico vs. LLLT) en la salud del paciente y que se buscan para mejorar sus síntomas y su calidad de vida.

Variables específicas

- **Tiempo de curación (*healing time*):** el tiempo necesario para que el brote de herpes labial se cure por completo. Se mide en días.
- **Tiempo hasta que se formen costra (*time to crust*):** tiempo necesario para que las lesiones herpéticas formen costras, medido en días.
- **Evolución del tamaño de la lesión (*lesion size*):** el tamaño de las lesiones del brote herpético en mm² o mm, y su evolución en días.
- **Dolor (*pain*):** la intensidad del dolor asociado al brote herpético, medida mediante una notación con un rango del 0 al 10. La duración media del dolor se cuantificó en días.

8.6 Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (LE) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo).

8.7 Síntesis de datos

Para resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, se calculó las medias ponderadas de los valores de dos de las variables las cuales fueron agrupadas según el estudio: medidas del tiempo de curación y del tiempo hasta que se formen costras. También, se recopiló las medias de los valores de las dos otras variables tras cada día de tratamiento, organizadas en tablas según el estudio: medidas del tamaño de las lesiones a lo largo de los días y medidas de la intensidad del dolor. Para esas dos últimas variables, se realizó gráficos para esquematizar y entender mejor los datos.

No se pudo realizar un metaanálisis por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

9. RESULTADOS

9.1 Selección de estudios. Flow Chart

Se obtuvieron un total de 688 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=238), Scopus (n=371) y Web of Science (n=77). Además, se obtuvieron 2 estudios adicionales a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 17 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 8 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1). La información relacionada con los artículos excluidos y las razones de su exclusión se presentan en la Tabla 2.

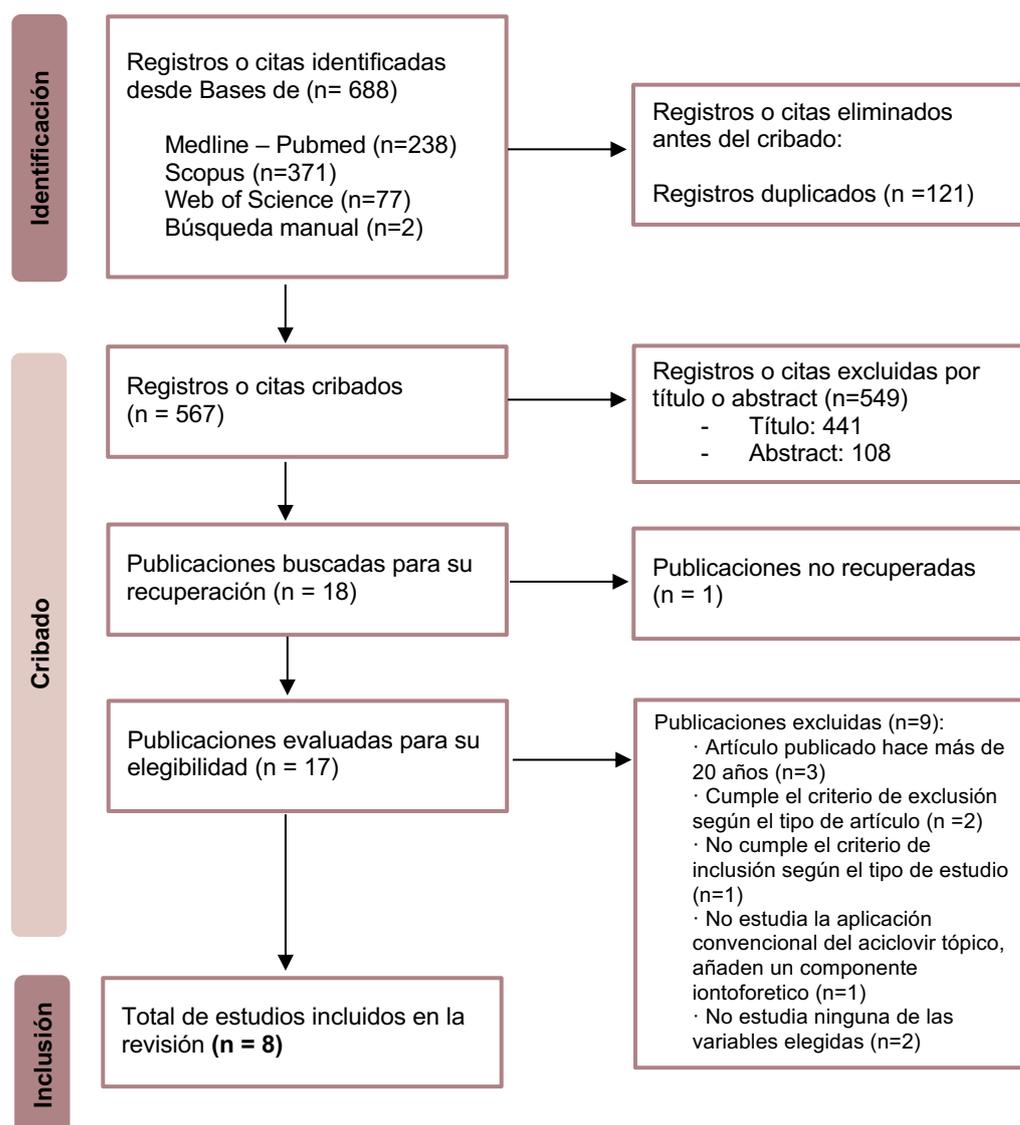


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 2: Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Femiano F y cols. 2001 (36)	Clinical Oral Medicine	Artículo publicado hace > 20 años.
Eduardo CDP y cols. 2012 (37)	Lasers Med Sci	No cumple con el criterio de inclusión según el tipo de estudio: número de participantes insuficiente ≤ 30.
Hull CM y cols. 2013 (38)	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Cumple el criterio de exclusión según el tipo de artículo: minireview no precisado en el abstract.

<i>Rosen T y cols.</i> 2018 (39)	Journal of Drugs in Dermatology	Cumple el criterio de exclusión según el tipo de artículo: caso clínico no precisado en el abstract.
<i>Schindl A y cols.</i> 1999 (40)	The Journal of Investigative Dermatology	Artículo publicado hace > 20 años.
<i>Rooney JF y cols.</i> 1993 (41)	Annals of Internal Medicine	Artículo publicado hace > 20 años.
<i>Morrel y cols.</i> 2006 (42)	Journal of the European Academy of Venerology and Dermatology	No estudia la aplicación convencional del aciclovir tópico, añaden un componente iontoforético.
<i>Zschocke y cols.</i> 2008 (43)	Journal of Dermatological Treatment	No estudia ninguna de las 4 variables secundarias (tiempo de curación, tiempo hasta costras, tamaño de las lesiones y dolor).
<i>Muñoz y cols.</i> 2012 (44)	Photomedicine and Laser Surgery	No estudia ninguna de las 4 variables secundarias (tiempo de curación, tiempo hasta costras, tamaño de las lesiones y dolor).

9.2 Análisis de las características de los estudios revisados.

De los 8 artículos incluidos en la presente revisión, 4 artículos comparaban el Aciclovir tópico al 5% con otro producto tópico (45–48), 2 estudiaban la eficacia de los láseres de baja potencia (49,50) y 2 comparaban el aciclovir con el láser (51,52).

Todos los artículos fueron controlados aleatorizados (45–52) y el paciente fue la unidad de asignación al azar.

Se trataron un total de 1.965 pacientes: 881 tratados Aciclovir tópico 5%, 82 mediante LLLT y 1.002 mediante otros productos de comparación y/o placebo.

Sobre los seis artículos que comparan el aciclovir con otros productos, placebo y/o LLLT, todos utilizaron el Aciclovir vía tópica en forma de crema al 5% (45–48,51,52). Cuatro artículos estudiaron la LLLT, uno con $\lambda = 870$ nm (51) y tres con un rango de longitud de onda comprendido entre 1.064nm y 1.072 nm (49,50,52).

En cuatro artículos se comparó el tratamiento (aciclovir o LLLT) con otros productos como parches de hidocoloide Compeed®, extracto de propóleo, miel de kanuka y suero Herpatch® (45–48). En total, hay tres artículos que tienen un grupo control con tratamiento placebo (49–51).

Se midieron una multitud de variables en los estudios, pero no todos midieron las mismas, con lo cual solo se analizó las que se encontraban tanto en los estudios sobre el ACY tópico como aquellos sobre la LLLT. El número de artículos que midieron cada variable se proporciona en la Tabla 3.

El tiempo de curación se midió en cuatro artículos para el Aciclovir tópico al 5% (46–48) y en dos artículos para la LLLT (49,50). Se evaluó el tiempo hasta la formación de costras en un artículo sobre el ACY tópico (51) y en tres para la LLLT (49–51). En cuanto a la variable del tamaño de las lesiones: dos artículos la midieron, en grupos de pacientes tratados con Aciclovir tópico al 5% y con LLLT (51,52). El dolor se midió en cuatro estudios que evaluaron el ACY (47,48,51,52) y en dos estudios para la LLLT (51,52).

Tabla 3: Características de los artículos revisados.

Tipos de tratamiento		Aciclovir tópico al 5%	Low-Level Light Therapy		Otros productos	Placebo	Total
			$\lambda =$ 870 nm	$\lambda =$ 1064 - 1072 nm			
Tipo de estudios	ECA	6	1	3	4	3	8
Número de artículos							
Número de pacientes: rango mínimo-máximo		15 - 421	12 - 35		15 - 431	15 - 45	1.965
		Número de artículos					
Tipos de variables	Tiempo de curación	4	2		4	2	4
	Tiempo hasta que se formen costras	1	3		0	3	3
	Tamaño de las lesiones	2	2		1	1	2
	Dolor	4	2		2	1	4

9.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Sobre los nueve estudios randomizados, un alto riesgo de sesgo fue considerado en los 8 estudios (Fig. 2). El sesgo de detección (cegamiento de los participantes y personal) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (Fig. 3).

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento participantes y personal (sesgo detección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
<i>Karlsmark y cols. 2008 (48)</i>	+	+	-	+	+	+	-
<i>Jautová y cols. 2018 (47)</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Boes y cols. 2020 (45)</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>Hargate y cols. 2006 (50)</i>	+	+	+	+	+	+	-
<i>Honarmand y cols. 2017 (51)</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>Dougal y cols. 2013 (49)</i>	+	+	+	+	+	+	-
<i>Semprini y cols. 2015 (46)</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>Khudhur y cols. 2017 (52)</i>	+	-	-	-	+	+	-

Figura 2. Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

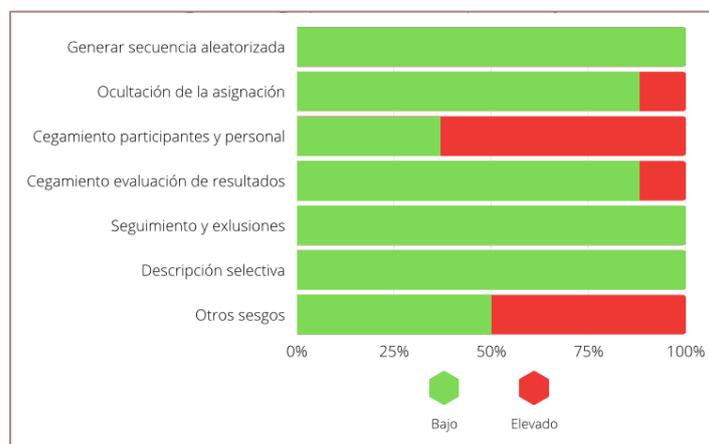


Figura 3. Riesgo de sesgo por dominio en porcentajes.

9.4 Síntesis de datos

9.4.1. Tiempo medio de curación

Se midió y analizó el tiempo medio de curación del brote herpético en seis estudios (45–50), con un promedio general de 6.28 días y un rango de 4.26 días (47) a 9.8 días (45). En pacientes tratados con ACY tópico al 5%, el tiempo medio de curación fue de 6.31 días, con un rango mínimo-máximo también de 4.26-9.8 días (45,47). El tiempo medio de curación en pacientes tratados con LLLT fue de 6.03 con un rango de 5.94 días (49) a 6.3 días (50). Estos resultados quedan reflejados en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados descriptivos del tiempo medio de curación recogidos por los estudios según el tipo de tratamiento empleado.

Tiempo medio de curación (<i>mean healing time</i>) en días						
Aciclovir tópico al 5%				LLLT		
<i>Karlsmark y cols.</i> 2008 ECA (48)	n = 172	EM = 43.8 ±13.9*	♀% = 77.3	-		
	7.03					
<i>Jautová y cols.</i> 2018 ECA (47)	n = 198	EM = 42.1 ±15.4*	♀% = 79	-		
	4.26 ± 1.43*					
<i>Semprini y cols.</i> 2015 ECA (46)	n = 421	EM = 42 ; RE = (30-54)	♀% = 76.6	-		
	6.46					
<i>Boes y cols.</i> 2020 ECA (45)	n = 60	EM = 30.55 ±10.57*	♀% = 76.67	-		
	9.8					
<i>Dougal y cols.</i> 2013 ECA (49)	-			n = 35	EM = 40.2 ±12.9*	♀%= 82.9
	-			5.94 ± 2.6*		
<i>Hargate y cols.</i> 2006 ECA (50)	-			n = 12	-	-
	-			6.3 ±2.99*		
TOTAL media ponderada	6.31			6.03		

EM = Edad media del grupo en años
 RE = Rango de edad del grupo en años
 %= porcentaje de mujeres del grupo
 * Valores medias ± SD.

9.4.2. Tiempo medio hasta que se formen costras

Los resultados sobre el tiempo medio hasta que se formen costras (TMhC) se muestran en la Tabla 5. En los tres artículos (49–51) que midieron el TMhC, el promedio fue de 2.40 días, con un rango de 2.00 días (50) a 3.4 días (51). El promedio fue de 3.4 días en el estudio en el cual trataron los pacientes con ACY al 5% (51) y de 2.10 días en los cuales investigaron en pacientes tratados por LLLT. *Honarmand y cols.* (51) fueron los únicos comparando un grupo tratado con ACY al 5% con otro grupo tratado con LLLT para esa variable, y encontraron una diferencia de 1.3 días entre ambos.

Tabla 5: Resultados descriptivos del TMhC recogidos por los estudios según el tipo de tratamiento empleado.

Tiempo medio hasta que se formen costras (<i>mean time to crust</i>) en días						
Aciclovir tópico al 5%				LLL		
<i>Dougal y cols.</i> 2013 ECA (49)	-			n = 35	EM = 40.2 ±12.9*	♀% = 82.9
	2.07 ± 0.99*					
<i>Hargate y cols.</i> 2006 ECA (50)	-			n = 12	-	-
	2.00 ±1.21*					
<i>Honarmand y cols.</i> 2017 ECA (51)	n = 20	EM = 31.35 ±6.862*	♀% = 30	n = 20	EM = 31.3 ±10.032*	♀% = 25
	3.4 ±1.042*			2.20 ±0.41*		
TOTAL media ponderada	3.4			2.1		

EM = Edad media del grupo en años

%= porcentaje de mujeres del grupo

* Valores medias ± SD.

9.4.3. Evolución del tamaño medio de las lesiones

Para entender todavía mejor los resultados de la evolución del tamaño medio de las lesiones herpéticas durante el tratamiento que se muestran en la Tabla 6b, recopilamos también el tamaño de las lesiones antes de iniciarlo, en la Tabla 6a.

El tamaño medio de las lesiones antes de iniciar cualquiera de los dos tratamientos fue de 5.99 mm, con un promedio de 6.6 mm en el artículo de *Boes y cols.* (45), de 4.5 mm para el grupo que iba a ser tratado con ACY tópico al 5% y de 5.03 mm para el grupo posteriormente tratado con LLLT (52).

Tabla 6a: Resultados descriptivos del tamaño medio de las lesiones antes de iniciar los tratamientos, recogidos por los estudios según el tipo de tratamiento empleado.

Tamaño medio de las lesiones (<i>mean lesion size</i>) en mm.						
	Aciclovir tópico al 5%			LLLT		
<i>Boes y cols.</i> 2020 ECA (45)	n = 60		EM = 30.55 ±10.57*	♀% = 76.67		
	6.6 ± 0.30*					
<i>Khudhur y cols.</i> 2017 ECA (52)	n = 15	RE = 20-40	♀% = 53.3	n = 15	RE = 20-40	♀% = 53.3
	4.5 ± 0.53*			5.03 ± 0.58*		
TOTAL media ponderada	5.99					

EM = Edad media del grupo en años
 RE = Rango de edad del grupo en años
 %= porcentaje de mujeres del grupo
 * Valores medias ± SD.

En la Tabla 6b se muestra la evolución del tamaño medio de las lesiones a lo largo de los días en función de los diferentes tratamientos. Los dos artículos, que estudiaron esa variable, compararon ambos grupos de tratamiento (51,52).

En el estudio de *Honarmand y cols.* (51), midieron el tamaño medio de las lesiones cada día y durante 6 días, y según la superficie que ocupaban, en milímetros cuadrados (mm²). Revelaron que la disminución del tamaño de las lesiones es menos rápida en pacientes tratados con ACY tópico al 5% que los tratados con LLLT: se tiene que esperar 3 días menos para la lesión desaparezca (=0.00 ±0.00 mm²) con el tratamiento con LLLT mientras que a los 6 días con ACY al 5% todavía la lesión tiene una superficie de 2.25 ±0.00 mm² (Fig. 4).

Khudur y cols. (52) registraron el tamaño medio de las lesiones el día 1, 2, 3 y 7, según su longitud (mm) y llegaron a la siguiente observación: a los 7

días con LLLT la lesión había desaparecido, mientras en pacientes tratados con ACY al 5% todavía medía 0.47 ± 0.52 mm (Fig. 5).

Globalmente, el tamaño de las lesiones disminuyó en 3-4 días en el grupo bajo LLLT y en 6-7 días en el grupo del ACY tópico.

Tabla 6b: Resultados descriptivos del tamaño medio de las lesiones recogido por los estudios a los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 según el tipo de tratamiento empleado.

Tamaño medio de las lesiones (<i>mean lesion size</i>) en mm ² o mm						
	Aciclovir tópico al 5%			LLLT		
	n = 20	EM = 31.35 ±6.862*	♀% = 30	n = 20	EM = 31.3 ±10.032*	♀% = 25
<i>Honarmand y cols. 2017 ECA (51)</i>	Día 1	25.90 ±15.05* mm ²		25.55 ±15.99* mm ²		
	Día 2	24.90 ±14.61* mm ²		22.25 ±15.48* mm ²		
	Día 3	21.00 ±15.54* mm ²		6.80 ±14.76* mm ²		
	Día 4	9.10 ±16.77* mm ²		0.00 ±0.00* mm ²		
	Día 5	8.85 ±16.25* mm ²		0.00 ±0.00* mm ²		
	Día 6	2.25 ±10.09* mm ²		0.00 ±0.00* mm ²		
<i>Khudhur y cols. 2017 ECA (52)</i>	n = 15	RE = 20-40	♀% = 53.3	n = 15	RE = 20-40	♀% = 53.3
	Día 1	4.50 ±0.53* mm		3.80 ±0.56* mm		
	Día 2	3.93 ±0.46* mm		1.90 ±0.66* mm		
	Día 3	3.10 ±0.71* mm		0.40 ±0.51* mm		
	Día 7	0.47 ±0.52* mm		0.00 ±0.00* mm		

EM = Edad media del grupo en años

RE = Rango de edad del grupo en años

% = porcentaje de mujeres del grupo

* Valores medias ± SD.

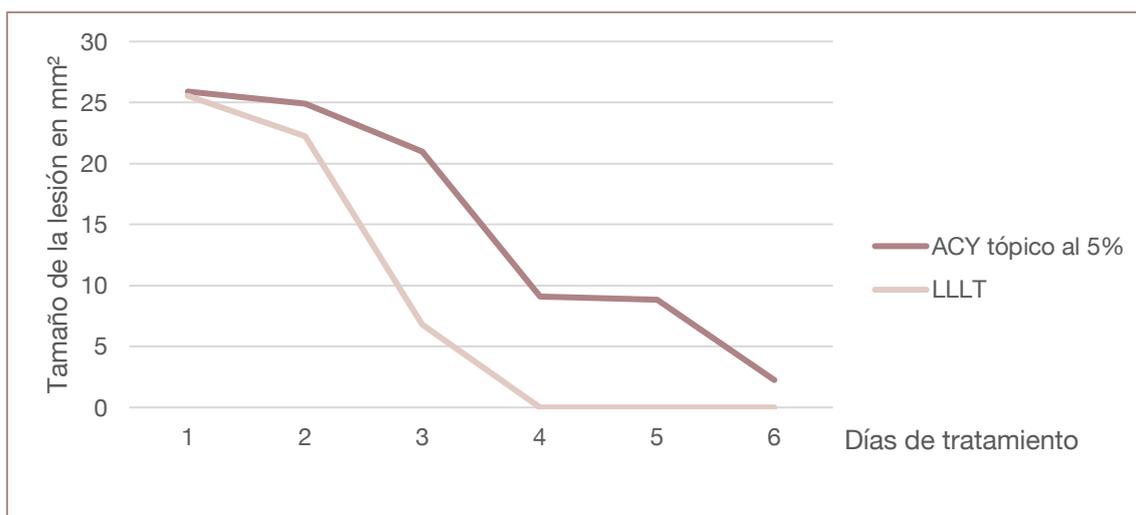


Figura 4. Evolución del tamaño medio de las lesiones en mm² a lo largo de los días de tratamiento con ACY tópico al 5% versus LLLT, según *Honarmand y cols. (51)*.

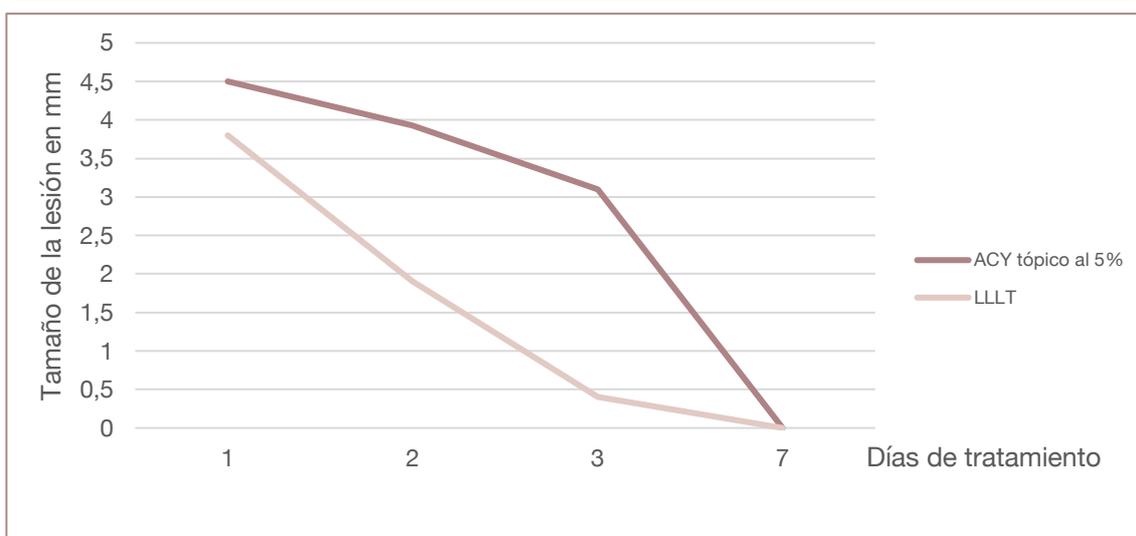


Figura 5. Evolución del tamaño medio de las lesiones en mm a lo largo de los días de tratamiento con ACY tópico al 5% versus LLLT, según *Khudhur y cols.* (52).

9.4.4. Intensidad y duración media del dolor

Se muestran en la Tabla 7 los resultados encontrados en los cuatro estudios (47,48,51,52) que analizaron el dolor medio en una escala del 0 al 10, 0 siendo la ausencia de dolor y 10 el dolor máximo que pudiera sentir el paciente. *Karlsmark y cols.* (48) encontraron un dolor promedio de 3.13 sobre 10, calculado haciendo la media de todos los valores registrados tras cada visita de control de los pacientes. Los demás autores recopilaban los valores cada día (47,51,52), lo cual nos indica la duración media del dolor.

Jautová y cols. (47) evaluaron el dolor del día 0, antes de iniciar el tratamiento, hasta al día 5 incluido, en pacientes tratados por ACY tópico al 5%. Encontraron que, tras el primer día de tratamiento, el dolor medio había disminuido de 48.9%, y que a partir del tercer día desaparecía por completo. En el ensayo cínico aleatorizado de *Honarmand y cols.* (51), ambos grupos de tratamiento vieron el dolor desaparecer a partir del cuarto día de tratamiento, con una disminución más acentuada en el grupo LLLT. *Khudhur y cols.* (52) midieron el dolor los tres primeros días de tratamiento y a la semana (día 7), en pacientes tratados con ACY tópico y LLLT. En el grupo tratado con LLLT, el dolor desapareció tras 2 días de tratamiento, mientras en el grupo del ACY tópico al

final de la semana todavía había dolor ($=0.27 \pm 0.46$). De todos los artículos, el dolor medio más elevado medido tras el inicio del tratamiento fue de 4.53, y se midió el tras el primer día un grupo tratado con ACY tópico (52).

La Figura 6 muestra las medias ponderadas del dolor a lo largo de los días de tratamiento evaluado en tres estudios (47,51,52).

Tabla 7: Resultados descriptivos del dolor medio (intensidad) recogido por los estudios según el tipo de tratamiento empleado.

Dolor medio (<i>mean pain</i>) en escala de 0 a 10.						
	Aciclovir tópico al 5%			LLLT		
<i>Karlsmark y cols. 2008 ECA (48)</i>	n = 172	EM = 43.8 $\pm 13.9^*$	♀% = 77.3	-		
	3.13					
<i>Jautová y cols. 2018 ECA (47)</i>	n = 198	EM = 42.1 $\pm 15.4^*$	♀% = 79	-		
	Día 0	4.70				
	Día 1	2.30				
	Día 2	0.50				
	Día 3	0.0				
	Día 4	0.0				
	Día 5	0.0				
<i>Honarmand y cols. 2017 ECA (51)</i>	n = 20	EM = 31.35 $\pm 6.862^*$	♀% = 30	n = 20	EM = 31.3 $\pm 10.032^*$	♀% = 25
	Día 1	3.50 $\pm 2.06^*$		Día 1	3.65 $\pm 2.58^*$	
	Día 2	2.55 $\pm 1.82^*$		Día 2	0.85 $\pm 0.99^*$	
	Día 3	0.85 $\pm 1.09^*$		Día 3	0.05 $\pm 0.22^*$	
	Día 4	0.00 $\pm 0.00^*$		Día 4	0.00 $\pm 0.00^*$	
	Día 5	0.00 $\pm 0.00^*$		Día 5	0.00 $\pm 0.00^*$	
<i>Khudhur y cols. 2017 ECA (52)</i>	n = 15	RE = 20-40	♀% = 53.3	n = 15	RE = 20-40	♀% = 53.3
	Día 1	4.53 $\pm 0.83^*$		Día 1	3.13 $\pm 0.74^*$	
	Día 2	3.73 $\pm 0.59^*$		Día 2	0.93 $\pm 0.70^*$	
	Día 3	2.47 $\pm 0.64^*$		Día 3	0.00 $\pm 0.00^*$	
	Día 7	0.27 $\pm 0.46^*$		Día 7	0.00 $\pm 0.00^*$	

EM = Edad media del grupo en años

RE = Rango de edad del grupo en años

% = porcentaje de mujeres del grupo

* Valores medias \pm SD.

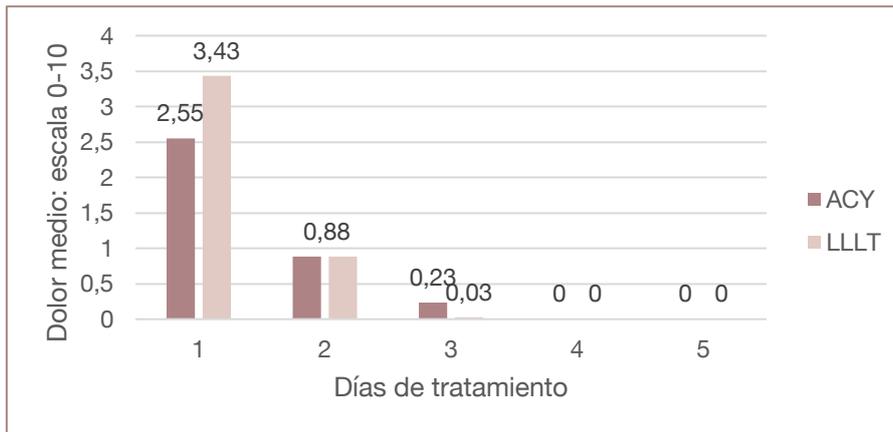


Figura 6. Medias ponderadas del dolor registrado a lo largo de los días de tratamiento con ACY al 5% versus LLLT en una escala del 0 al 10.

10. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados del tratamiento con Aciclovir tópico al 5% en comparación con el tratamiento con LLLT en pacientes con lesiones herpéticas labiales. El objetivo general de esta revisión fue evaluar ambos tratamientos respecto a los beneficios clínicos que aportan y, de forma más específica, estudiar parámetros medibles como el tiempo de curación, el tiempo hasta que se formen costras, la evolución del tamaño de las lesiones a lo largo de ambos tratamientos y el dolor.

10.1 Tiempo de curación

Desde hace años se ha buscado una terapia alternativa que sea igual de eficaz o incluso más que el Aciclovir tópico al 5% (9); esto incluye un menor tiempo de curación.

Los resultados de esta revisión sistemática basada en 8 investigaciones científicas revelan que el tiempo medio de curación con LLLT es ligeramente menor que con el ACY tópico al 5% (tiempo medio de curación para la LLLT = 6,03 días; tiempo medio de curación para el ACY tópico = 6,31 días).

Estos resultados parecen concordar con otros trabajos de la literatura (6,9,15,19,53–55).

Las terapias antivirales tópicas de venta libre, como el Aciclovir tópico al 5%, aplicadas varias veces al día durante un máximo de 5 días son ampliamente utilizadas (19,53). La crema de ACY al 5% redujo el tiempo de curación medio de un episodio de HLR aproximadamente un medio día (19). Los estudios clínicos revisados por *Cunningham y cols.* (53) demostraron que brindaba un pequeño beneficio clínico al reducir la duración de los síntomas y entonces el

tiempo de curación. No previno el desarrollo de las lesiones clásicas (progresión a vesículas, úlceras y/o costras), es decir, no fue efectiva profilácticamente porque la aplicación tópica no llevó el fármaco al sitio de reactivación (19,53).

La gravedad de la enfermedad varía en un mismo paciente en ocasiones sucesivas, y algunas lesiones van precedidas de un pródromo. Mientras que otras aparecen sin aviso previo. Además, si el paciente desarrolla más de una lesión, cada lesión puede seguir un patrón diferente (5).

En la revisión sistemática realizada por *Moomaw y cols.* (15) sobre el uso de crema de Aciclovir al 5%, dos de los estudios analizados mostraron una reducción modesta pero estadísticamente significativa en la duración de la etapa vesicular y una tendencia hacia la reducción del tiempo medio de curación completa, aunque un estudio no logró demostrar este beneficio. En 2002, *Spruance y cols.* (54) informaron sobre dos grandes ensayos cada uno con más de 600 participantes. La crema de ACY (5 %) aplicada dentro de la primera hora del inicio de un episodio recurrente se asoció con cambios estadísticamente significativos en la duración de los episodios de HLR, pero los efectos fueron modestos con una disminución de 0,5 días (15,54). Los efectos terapéuticos de los fármacos antivirales en el tratamiento del HLR fueron más evidentes cuando la concentración celular del fármaco se acercaba a un nivel óptimo. Estos nuevos datos sugieren claramente que la frecuencia de dosificación puede superar la penetración poco óptima del ACY tópico (5). La revisión sistemática realizada por *Graham Worrall* (14) en 2009 analizó 12 ECAs con un total de 4.904 pacientes. El Aciclovir tópico pareció más efectivo que el placebo para reducir marginalmente el tiempo de curación. Los efectos de la crema de Aciclovir al 5% (5 veces al día durante 5 días) se investigaron también en 10 estudios (rango de pacientes de 30 a 673 pacientes), revisados sistemáticamente por *Opstelten y cols.* (6) El tratamiento en cada estudio se inició tan pronto como aparecieron los primeros síntomas prodrómicos. Sin embargo, hubo una reducción en el tiempo de curación en 8 de los estudios, que varió de 0,5 a 2,5 días.

Por otro lado, según *Al-Maweri y cols.* (9), los medicamentos antivirales solo mostraron una reducción limitada en el tiempo de curación de las lesiones. El análisis de los resultados reveló que los pacientes tratados con LLLT mostraron un tiempo de curación más corto en comparación con los grupos de ACY, lo cual concuerda con los resultados del presente trabajo. La eficacia de la LLLT en el tiempo de curación fue acreditada por muchos mecanismos. La disminución del tiempo de curación observado en los pacientes tratados con LLLT se atribuyó al aumento de la circulación, la neovascularización y la inhibición de la síntesis de PGE2.

En el estudio piloto de *Muñoz y cols.* (55), tras el séptimo día, ningún paciente del grupo tratado con LLLT manifestó signos visibles de lesiones herpéticas (tiempo de curación).

En el ECA conducido por *Laiskonis y cols.* (56), el ACY tópico al 5% redujo significativamente el tiempo de curación del herpes labial, con una cicatrización más rápida de las lesiones frente a placebo/otros productos. Un ensayo controlado de aciclovir tópico también encontró un impacto en las lesiones abortivas, es decir, la prevención del desarrollo de lesiones vesiculares y la subsiguiente formación de costras duras.

10.2 Tiempo hasta que se formen costras

Los resultados de la presente revisión sistemática, revelan que el tiempo medio hasta que se formen costras (TMhC) con LLLT es menor que con el ACY tópico al 5% (TMhC con LLLT = 2,1 días; TMhC ACY tópico 5% = 3,4 días).

No se encontraron artículos que estudiaran el TMhC con los que comparar los resultados de nuestro trabajo, ya que los pocos que miden esta variable para estos tratamientos están ya incluidos en nuestra revisión sistemática.

10.3 Evolución del tamaño de las lesiones

En este trabajo, el tamaño de las lesiones a lo largo de ambas terapias ha sido difícil de analizar ya que todos los ensayos no utilizan la misma unidad de medición (superficie (51) versus longitud (52)). Sin embargo encontramos que, de una forma general, el tamaño de las lesiones analizado por día es siempre menor en el grupo tratado por LLLT. Además, disminuye más rápido en pacientes bajo LLLT que bajo ACY tópico con aproximadamente 3 días menos para que desaparezcan las lesiones (tamaño nulo).

En contraposición, en el ECA de *Ramalho y cols.* (57) en 2021, se mostró que el tamaño de las lesiones se redujo significativamente, sobre todo los tres primeros días, en el grupo tratado con ACY tópico. Por otro lado, el estudio llevado a cabo por *De Carvalho y cols.* (58) concluyó que la LLLT reducía la inflamación y por lo tanto el tamaño de las lesiones.

10.4 Intensidad y duración media del dolor

Tras el análisis de los 8 ensayos clínicos aleatorizados, encontramos que la intensidad el dolor promedio es de 3.13 durante la terapia con ACY tópico, y que disminuye hasta desaparecer al tercer día de tratamiento (47,51). Sin embargo, en uno de los ECAs analizados (52), los autores concluyen que tras una semana no desaparece por completo el dolor en pacientes tratados con ACY tópico. Mientras que en pacientes bajo láseres de diodo de baja potencia, el dolor disminuye drásticamente tras el primer día de tratamiento y se resuelve entre el segundo y tercer día después del inicio de la terapia (51,52).

Los hallazgos de diferentes revisiones sistemáticas de la literatura parecen contradictorios en cuanto al efecto del ACY tópico al 5% sobre la intensidad y/o dolor (6,14,15,54).

Según la literatura revisada por *Gopinath y cols.* (17) en 2023, no hubo modalidades de LLLT confirmadas que pudiesen detener por completo la

replicación del virus y prevenir la recurrencia con un 100 % de éxito, pero los ensayos clínicos mostraron una reducción del dolor en casi todos los pacientes con HLR. Una revisión reciente (2) concluyó que, aunque la LLLT es superior a la mayoría de los antivirales en la terapia del HLR, los diseños de estudio inconsistentes y los parámetros clínicos incomparables dificultan las conclusiones sólidas y, por lo tanto, se justifica una mayor estandarización.

Por una parte, en la revisión sistemática de *Worrall* (14), 5 ECA fueron analizados con un total de 2.588 pacientes, concluyendo que el ACY tópico no parecía más eficaz que el placebo para reducir la duración media del dolor (59–63). Igualmente, sobre los 10 estudios analizados en la revisión sistemática de *Opstelten y cols.* (6) ninguno informó una disminución en la duración o la gravedad del dolor tras aplicación de ACY tópico (54,60–68). Sin embargo, *Moonmaw y cols.* (15) concluyeron que la crema de Aciclovir aplicada dentro de la primera hora del inicio de un episodio recurrente se asoció con cambios estadísticamente significativos en la duración del dolor con una disminución de 0,3-0,4 días.

Al-Maweri y cols. (9) destacaron que la LLLT fue tan efectiva o más que el ACY tópico al 5% en la reducción del dolor. Concluyeron que el efecto analgésico de LLLT podría atribuirse a la posible estimulación de los nervios periféricos, lo que a su vez aumenta la concentración de ATP y mantiene la estabilidad de la membrana celular, lo que posteriormente lleva a un aumento del umbral del dolor. Además, la LLLT reduce la transmisión del dolor y aumenta la producción de opioides endógenos, mejorando aún más el efecto analgésico.

Un ECA del 2002 (56) concluyó que el ACY tópico permitió una duración del dolor menor frente a otros productos/placebo, y en el ECA de *Semprini y cols.* (46) se estimó la duración del dolor con esa terapia a 8 a 9 días.

10.5 Limitaciones del estudio

La presente revisión evidenció una falta de estudios clínicos randomizados comparativos de los dos tratamientos ya que, de los 8 ECAs incluidos, únicamente 2 compararon el aciclovir tópico al 5% con la LLLT (51,52). Los demás estudiaban una de las dos terapias con otros productos y/o placebo. Esto imposibilitó realizar un metanálisis que pudiera determinar si una técnica era preferible. Por esta razón, los resultados aquí presentados deben interpretarse con precaución y se plantearon de manera descriptiva en cada grupo del estudio.

También, cabe destacar que sobre los ocho ECAs estudiados, seis estudiaron el aciclovir tópico (cuatro comparándolo con otros productos/placebo (45–48) y dos comparándolo con LLLT (51,52)) mientras solo cuatro investigaron la LLLT (49–52), con lo cual se obtuvo más datos sobre el primer tratamiento mencionado.

Además, en ninguno de los artículos los grupos de pacientes tuvieron una repartición igualitaria de los sexos: incluso, el porcentaje de mujeres casi siempre fue mucho mayor al de los hombres. Esto podría influenciar los hallazgos, como lo explica *Klein* (69) que afirma que las infecciones virales por el VHS-1 afectan más a los varones, mientras el resultado de la enfermedad es peor en mujeres. Por otro lado, ciertos artículos no entregaron datos demográficos sobre sus grupos, como el estudio de *Hargate y cols.* (50).

La variabilidad en cuanto a la medición de la intensidad del dolor también fue considerada como una limitación de la presente revisión sistemática. Algunos ensayos (47,51) la midieron mediante una escala análoga visual (VAS) en milímetros, mientras otros (48,52) la midieron mediante una escala del 0 al 10 o también como parte de una valoración global del paciente de sus síntomas (45). Por lo que por razones de comparabilidad, estos últimos ensayos no fueron utilizados para el análisis de la intensidad del dolor.

El momento de inclusión del paciente en el estudio y, por tanto, el inicio del tratamiento también puede considerarse como una limitación ya que influye en el resultado (54). Algunos ECAs empezaron el tratamiento antes de 24 horas tras la aparición de las lesiones herpéticas (45,48), otros antes de 36 horas (49–51) o incluso hasta 72h (46).

La definición del tiempo de curación no fue idéntica en todos los estudios, algunos definiéndola como la vuelta de la piel a su estado normal y otros como la caída de la costra (46–50).

Otra limitación del presente trabajo sería que no todos los artículos sobre el ACY tópico comunicaron la marca de la crema utilizada. Aunque la molécula es idéntica, parece ser que los diferentes excipientes podrían alterar los resultados (45–48,51,52). De igual manera, en los estudios sobre la LLLT no utilizaron los mismos láseres en cuanto a marca, longitud de onda y potencia (49–52). La eficacia de la LLLT está controlada por los parámetros de irradiación, como la longitud de onda del láser, la densidad de energía, la potencia de salida y la duración de la irradiación del láser. Entre estos, la longitud de onda del láser y la dosis son de suma importancia. Según la literatura revisada por *Al-Maweri y cols.* (9), no hay una longitud de onda ideal. De hecho, las longitudes de onda que oscilan entre 780 y 808 nm fueron efectivas en el tratamiento preventivo del HLR en la fase latente, y la luz láser roja visible (600-700 nm) fue más efectiva en las fases prodrómica y de costra. Aunque existe una variación sustancial entre las longitudes de onda empleadas en estos estudios, se encontraban dentro del rango terapéutico (630–780 nm) necesario para mostrar la eficacia (9). Estos hallazgos son contradictorios con los artículos estudiados en el presente trabajo, ya que la LLLT mostró eficacia en un rango de 870-1072 nm (49–52). Aunque hubo una amplia heterogeneidad en otros parámetros del láser, los resultados de varios estudios demostraron que LLLT en general era eficaz en el tratamiento del HLR (9,49–52).

10.6 Nuevas líneas

Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados con grandes grupos de pacientes, representativos de la población en cuanto a edad y sexo y que comparen ambos tratamientos, el aciclovir tópico al 5% con la LLLT, mediante ciertas variables: tiempo de curación, tiempo hasta la formación de costras, tamaño de las lesiones, e intensidad y duración del dolor. Pero también recurrencia, tolerabilidad y seguridad del tratamiento. Estas últimas, sobre todo la recurrencia, son parámetros importantes a la hora de elegir un tratamiento, pero poco estudiadas en ambas terapias hasta ahora.

11. CONCLUSIONES

11.1 Conclusiones generales

1. Los beneficios clínicos proporcionados por la terapia por láseres de diodo de baja potencia parecen ser mayores a los beneficios clínicos aportados por la terapia antiviral tópica con crema de Aciclovir al 5%, en pacientes con herpes labial recurrente.

11.2 Conclusiones específicas

1. El tiempo de curación del brote herpético al aplicar LLLT parece ser ligeramente menor al tiempo de curación medido en pacientes tratados con Aciclovir tópico al 5%.
2. El tiempo hasta que se formen costras parece ser menor en el tratamiento con LLLT respecto al tratamiento con Aciclovir tópico al 5%.
3. La evolución del tamaño de las lesiones herpéticas parece ser más rápida en lesiones tratadas por LLLT que con Aciclovir tópico al 5%.
4. La intensidad y duración del dolor en ambas terapias no parecen tener diferencias significativas.

Aceptamos nuestra hipótesis nula: el láser de diodo de baja potencia proporciona mayores beneficios clínicos que la terapia antiviral tópica en el tratamiento de pacientes con herpes labial recurrente.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'amico C, Amoroso G, Gorassini F, et al. Herpes virus, oral clinical signs and qol: Systematic review of recent data. *Viruses*. 2019;11(5):463.
2. De Paula Eduardo C, Aranha ACC, Simões A, Bello-Silva MS, Ramalho KM, Esteves-Oliveira M, et al. Laser treatment of recurrent herpes labialis: A literature review. *Lasers Med Sci*. 2014;29(4):1517–29.
3. Majewska A, Mlynarczyk-Bonikowska B. 40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs? *Int J Mol Sci*. 2022;23(7).
4. Jiang YC, Feng H, Lin YC, Guo XR. New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. *Int J Oral Sci*. 2016 Mar 30;8:1–6.
5. Raborn G, Grace M. Recurrent Herpes Simplex Labialis: Selected Therapeutic Options. *J Can Dent Assoc*. 2003;69(8):498–503.
6. Opstelten W, Knuistingh Neven A, Eekhof J. Clinical Review Treatment and prevention of herpes labialis. Vol. 54, *Can Fam Physician*. 2008 p. 1683–7.
7. Field J, Wildy P. Recurrent herpes simplex: the outlook for systemic antiviral agents. *British Medical Journal*. 1981;282:1821–2.
8. Lotufo MA, Tempestini Horliana ACR, Santana T, De Queiroz AC, Gomes AO, Motta LJ, et al. Efficacy of photodynamic therapy on the treatment of herpes labialis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020 Mar 1;29.
9. Al-Maweri SA, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar WA, Ashraf S, Abdulrab S, et al. Efficacy of low-level laser therapy in management of recurrent herpes labialis: a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2018 Sep 1;33(7):1423–30.
10. Saller R, Büechi S, Meyrat R, Schmidhauser C. Combined Herbal Preparation for Topical Treatment of Herpes labialis. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*. 2001;8:373–82.
11. Biswas S, Field HJ. Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors: recent findings from the study of drug resistance mutations. *Antivir Chem Chemother*. 2008;19:1–6.
12. Wilson SS, Fakioglu E, Herold BC. Novel approaches in fighting herpes simplex virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(5):559–68.
13. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: Review of its management. *Oral Dis*. 2006;12(3):254–70.
14. Worrall G. Herpes labialis. *BMJ Clin Evid*. 2009;1–27.
15. Moomaw MD, Cornea P, Rathbun RC, Wendel KA. Review of antiviral therapy for herpes labialis, genital herpes and herpes zoster. *Expert Rev Anti-infect Ther*. 2003;1(2):283–95.
16. Gold D, Corey L. Acyclovir Prophylaxis for Herpes Simplex Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(3):361–7.
17. Gopinath D, Koe KH, Maharajan MK, Panda S. A Comprehensive Overview of Epidemiology, Pathogenesis and the Management of Herpes Labialis. *Viruses*. 2023;15(1):225.

18. Rajalakshmi R, Kumari R, Thappa DM. Acyclovir versus valacyclovir. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(4):439–44.
19. Landis MN. Topical and Intralesional Antiviral Agents. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, Fourth Edition*. 2020;493-503.e4.
20. Van de Sand L, Bormann M, Schmitz Y, Heilingloh CS, Witzke O, Krawczyk A. Antiviral active compounds derived from natural sources against herpes simplex viruses. *Viruses*. 2021 Jul 1;13(7).
21. Koytchev R, Alken RG, Dundarov S. Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring Herpes labialis. *Phytomedicine*. 1999;6(4):225–30.
22. López Castro G. Estudio de las aplicaciones clínicas del láser de diodo InGaAsP (980nm) en Periodoncia e Implantología. 2006.
23. Briceño J, Gaviria D, Carranza Y. Láser en odontología: fundamentos físicos y biológicos. *Universidad Odontológica*. 2016;35(75).
24. Einstein A. The Quantum Theory of Radiation. *Physikalische Zeitschrift*. 1917;18(121).
25. George R. Laser in dentistry-Review. *International Journal Of Dental Clinics*. 2009;1(1):13–9.
26. Sun G, Tunér J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am*. 2004;48(4):1061–76.
27. González É. El LÁSER: principios básicos. AM, editors. UST. 2003;1–183.
28. Larrea-Oyarbide N, España-Tost A, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Aplicaciones del láser de diodo en Odontología. *RCOE*. 2004;9(5):529–34.
29. Parker S. Low-level laser use in dentistry. *Br Dent J*. 2007;202(3):131–8.
30. Berman MH, Hamblin MR, Chazot P. Photobiomodulation and Other Light Stimulation Procedures. In: *Rhythmic Stimulation Procedures in Neuromodulation*. Elsevier Inc.; 2017. p. 97–129.
31. Wickenheisser VA, Zywot EM, Rabjohns EM, Lee HH, Lawrence DS, KathleenTarrant T. Laser Light Therapy in Inflammatory, Musculoskeletal, and Autoimmune Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019 Aug 1;19(8).
32. Mansouri V, Arjmand B, Tavirani MR, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Hamdieh M. Evaluation of Efficacy of Low-Level Laser Therapy. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(4):369–80.
33. Akram Z, Abduljabbar T, Vohra F, Javed F. Efficacy of low-level laser therapy compared to steroid therapy in the treatment of oral lichen planus: A systematic review. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2018 Jan 1;47(1):11–7.
34. Weersink R, White R, Lilge L. Light dosimetry for low-level laser therapy: accounting for differences in tissue and depth. *Proc of SPIE*. 2007;6428:31–8.
35. 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. *The BMJ*. 2021;74(9):790–9.
36. Femiano F, Gombos F, Scully C. Recurrent herpes labialis: efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir. *Oral Dis*. 2001;7:31–3.
37. De Paula Eduardo C, Bezinelli LM, De Paula Eduardo F, Da Graça Lopes RM, Ramalho KM, Bello-Silva MS, et al. Prevention of recurrent herpes labialis outbreaks through low-intensity laser therapy: A clinical protocol with 3-year follow-up. *Lasers Med Sci*. 2012;27(5):1077–83.

38. Hull CM, Levin MJ, Tyring SK, Spruance SL. Novel composite efficacy measure to demonstrate the rationale and efficacy of combination antiviral-anti-inflammatory treatment for recurrent herpes simplex labialis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1273–8.
39. Rosen T. Successful Therapy of Severe Oro-Labial Herpes Simplex with Muco-Adhesive Acyclovir. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2018;17(4):479–80.
40. Schindl A, Neumann R. Low-Intensity Laser Therapy is an Effective Treatment for Recurrent Herpes Simplex Infection. Results from a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *The Journal Of Investigate Dermatology*. 1999;113(2):221–3.
41. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, Wohlenberg CR, Ailing DW, Dumois JA, et al. Oral Acyclovir To Suppress Frequently Recurrent Herpes Labialis A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Internal Medecine*. 1993;118(4):268–72.
42. Morrel EM, Spruance SL, Goldberg DI, Acyclovir I. Topical Iontophoretic Administration of Acyclovir for the Episodic Treatment of Herpes Labialis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinic-Initiated Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(7):460–7.
43. Zschocke I, Reich C, Zielke A, Reitmeier N, Reich K. Silica gel is as effective as acyclovir cream in patients with recurrent herpes labialis: Results of a randomized, open-label trial. *Journal of Dermatological Treatment*. 2008;19(3):176–81.
44. Muñoz Sanchez PJ, Capote Femenías JL, Díaz Tejada A, Tunér J. The effect of 670-nm low laser therapy on herpes simplex type 1. *Photomed Laser Surg*. 2012 Jan 1;30(1):37–40.
45. Boes H, Goulioumis V, Wechsler A, Zimmer S, Bizhang M. Clinical Study on the Effectiveness of Three Products in the Treatment of Herpes Simplex Labialis. *Sci Rep*. 2020;10(1):6465.
46. Semprini A, Singer J, Braithwaite I, Shortt N, Thayabaran D, McConnell M, et al. Kanuka honey versus aciclovir for the topical treatment of herpes simplex labialis: A randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(5):e026201.
47. Jautová J, Zelenková H, Drotarová K, Nejdková A, Grünwaldová B, Hladíková M. Lip creams with propolis special extract GH 2002 0.5% versus aciclovir 5.0% for herpes labialis (vesicular stage): Randomized, controlled double-blind study. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2019;169(7–8):193–201.
48. Karlsmark T, Goodman JJ, Drouault Y, Lufrano L, Pledger GW, Erlbaum ER, et al. Randomized clinical study comparing Compeed® cold sore patch to acyclovir cream 5% in the treatment of herpes simplex labialis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(10):1184–92.
49. Dougal G, Lee SY. Evaluation of the efficacy of low-level light therapy using 1072 nm infrared light for the treatment of herpes simplex labialis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(7):713–8.
50. Hargate G. A randomised double-blind study comparing the effect of 1072-nm light against placebo for the treatment of herpes labialis. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(5):638–41.

51. Honarmand M, Farhadmollashahi L, Vosoughirahbari E. Comparing the effect of diode laser against acyclovir cream for the treatment of herpes labialis. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(6):729–32.
52. Khudhur AS, Alshamaa ZA, Hamed GY. Effectiveness Of Low Level Diode Laser (1064) And Acyclovir in Treatment Of Recurrent Herpes Labialis. Comparative Clinical Study. *Al-Rafidain Dent*. 2017;17(1):23–31.
53. Cunningham A, Griffiths P, Leone P, Mindel A, Patel R, Stanberry L, et al. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. *Journal of Clinical Virology*. 2012;53(1):6–11.
54. Spruance SL, Nett R, Marbury T, Wolff R, Johnson J, Spaulding T. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: Results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(7):2238–43.
55. Muñoz Sanchez PJ, Capote Femenías JL, Díaz Tejada A, Tunér J. The effect of 670-nm low laser therapy on herpes simplex type 1. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(1):37–40.
56. Laiskonis A, Thune T, Neldam S, Hiltunen-Back E. Valacyclovir in the Treatment of Facial Herpes Simplex Virus Infection. *J Infect Dis*. 2002;186(Suppl 1):S66-70.
57. Ramalho KM, Cunha SR, Gonçalves F, Escudeiro GS, Steiner-Oliveria C, Horliana ACRT, et al. Photodynamic therapy and Acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis: A controlled randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;33:102093.
58. De Carvalho RR, De Paula Eduardo F, Ramalho KM, Antunes JLF, Bezinelli LM, De Magalhães MHCG, et al. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: An in vivo study. *Lasers Med Sci*. 2010;25(3):397–402.
59. Spruance SL, Rea TL, Thoming C, Tucker R, Saltzman R. Penciclovir Cream for the Treatment of Herpes Simplex Labialis A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *JAMA*. 1997;277(17):1374–9.
60. Spruance SL, Schnipper LE, Overall JC, Kern ER, Modlin J, Wenerstrom G, et al. Treatment of Herpes Simplex Labialis with Topical Acyclovir in Polyethylene Glycol. *J Infect Dis*. 1982;146(1).
61. Van Vloten WA, Swart RNJ, Pot F. Topical acyclovir therapy in patients with recurrent orofacial herpes simplex infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1983;12:89–93.
62. Raborn G, McGaw WT, Grace M, Eng P, Percy J, Samuels S. Herpes labialis treatment with acyclovir 5% modified aqueous cream: A double-blind, randomized trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67:676–9.
63. Raborn G, McGaw W, Grace M, Houle L. Herpes labialis treatment with acyclovir 5 per cent ointment. *J Can Dent Assoc*. 1989;55(2):135–7.
64. Fiddian A, Yeo J, Stubbings R, Dean D. Successful treatment of herpes labialis with topical acyclovir. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6379):1699–701.
65. Fiddian AP, Ivanyi L. Topical acyclovir in the management of recurrent herpes labialis. *British Journal of Dermatology*. 1983;109:321–6.

66. Shaw M, King M, Best JM, Banatvala JE, Gibson JR, Klaber MR. Failure of acyclovir cream in treatment of recurrent herpes labialis. *Br Med J*. 1985;291:7–9.
67. Evans TG, Bernstein DI, Raborn GW, Harmenberg J, Kowalski J, Spruance SL. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(6):1870–4.
68. Horwitz E, Pisanty S, Czerninski R, Helser M, Eliav E, Touitou E. A clinical evaluation of a novel liposomal carrier for acyclovir in the topical treatment of recurrent herpes labialis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87(6):700–5.
69. Klein SL. Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and treatments for viral diseases. *BioEssays*. 2012;34(12):1050–9.

11. Anexos

Anexo 1

Base de Dato	Estrategia de búsqueda	Número de artículos	Fecha
PUBMED	« (("herpes labialis"[MeSH Terms] OR "simplexvirus"[MeSH Terms] OR "herpesvirus 1, human"[MeSH Terms] OR "cold sore*" [All Fields] OR "fever blister*" [All Fields] OR "VHS-1" [All Fields]) AND ("low level light therapy"[MeSH Terms] OR ("lasers, semiconductor"[MeSH Terms] OR ("lasers" [All Fields] AND "semiconductor" [All Fields]) OR "semiconductor lasers" [All Fields] OR ("diode" [All Fields] AND "laser" [All Fields]) OR "diode laser" [All Fields]) OR ("acyclovir" [MeSH Terms] OR "valacyclovir" [MeSH Terms])) AND "treatment outcome" [MeSH Terms]) NOT "encephalitis" [MeSH Terms] »	238	
SCOPUS	« ((ALL ("herpes labialis" OR "simplexvirus" OR "herpesvirus 1, human" OR "cold sore*" OR "fever blister*" OR "vhs-1")) AND ((ALL ("low-level light therapy" OR "diode laser")) OR (ALL ("acyclovir" OR "valacyclovir"))) AND (ALL ("treatment outcome"))) AND NOT (ALL ("encephalitis")) »	371	Diciembre 2022
WEB OF SCIENCE	(((((TS=("low-level light therapy" OR "diode laser")) OR TS=("Acyclovir" OR "Valacyclovir")) OR TS=("Herpes labialis" OR "Simplexvirus" OR "Herpesvirus 1, Human" OR "Cold Score*" OR "Fever Blister*" OR "VHS-1")) AND TS=("Treatment Outcome")) NOT TS=("melasma")) NOT TS=("encephalitis"))	77	

Guía Prisma

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	3,5
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	22-23
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	25
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	28-29
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	29
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	29-30
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	30
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	31
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	31
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	28-29
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	32
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	32
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5)).	30,32
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	30,32
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	32
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	34-36
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	35-36
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	36-37
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	38
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	39-45
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	47-54
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	52-53
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	52-53
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	54
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

**CLINICAL BENEFITS OF LOW-POWER DIODE LASERS VERSUS TOPICAL 5% ACYCLOVIR IN
THE TREATMENT OF HERPES LABIALIS: A SYSTEMATIC REVIEW**

**Running title: Clinical benefits of low-power diode lasers vs. topical 5% acyclovir in cold
sores**

Authors:

Léah Eginard¹, Carolina Pérez Martínez²

¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² Dentistry Doctor and Professor at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

Corresponding and reprints author

Léah EGINARD
Paseo Alameda 7, Valencia
46010, Valencia
leah.egrnd@gmail.com

Abstract

Introduction: Recurrent herpes labialis (RHL) are prevalent in up to 80% of the population. The lesions recur after stimuli such as stress, sun exposure or dental treatment. Acyclovir 5% cream (ACY) is the mainstay of treatment of RHL, but another therapeutic option would be low-level light therapy (LLLT) also known as low-power diode lasers. The aim was to compare the clinical benefits provided by LLLT therapy versus those provided by topical acyclovir in RHL patients.

Material and methods: A systematic electronic search of PubMed, Scopus and Web Of Science databases on the treatment of cold sores using topical antiviral therapy or low power diode lasers was conducted until December 2022. A selection process was carried out in three consecutive stages, by titles, abstracts and full text.

Results: Out of 688 potentially eligible articles, 8 met the inclusion criteria: 4 studies on topical acyclovir, 2 on LLLT and 2 comparing both treatment groups. In patients treated with topical 5% ACY, the mean time to healing was 6.31 days, and in patients treated with LLLT it was 6.03. For the topical ACY and LLLT groups, the mean time to crusting was respectively 3.4 and 2.1 days and lesion size decreased respectively by 3-4 and 6-7 days. Pain in both therapies did not appear to be significantly different.

Discussion: Despite the limitations, the clinical benefits provided by low-level diode laser therapy appear to outweigh the clinical benefits provided by topical antiviral therapy with 5% Acyclovir cream in patients with recurrent cold sores.

Key Words: *Acyclovir, Herpes Labialis, Low-Level Light Therapy, Diode Laser, HSV-1.*

Introduction

The prevalence of HSV-1 infection increases gradually with age, starting in childhood, reaching 70-80% in lower socioeconomic levels and 40-60% in higher socioeconomic levels (1). Transmission of the disease is by direct contact with body fluids or lesions of an infected individual (2). Primary HSV-1 infection typically manifests as gingivostomatitis, the virus remaining latent in sensory ganglia (3). Internal or external stimuli such as stress, menstruation, prolonged sun exposure, dental treatment, and especially changes in the state of immune defenses can lead to reactivation and migration of the virus to the skin and mucous membranes. This process results in a clinical picture of secondary or recurrent herpetic infection, mostly in the periorbital areas, often referred to as recurrent herpes labialis (RHL) or cold sores (4). Although the infection is self-limiting, RHL can cause fever, pain, impairment of quality of life and cause social restriction due to compromised aesthetics, especially in individuals who suffer multiple outbreaks per year (1,5-7). For the treatment of RHL in adults, topical Acyclovir 5% 5 times daily is recommended (1,4). Another therapeutic option would be low-power diode lasers. Low-power diode lasers also known as laser phototherapy, class III lasers or Low-Level Light Therapy (LLLT) are referred to as cold lasers because they do not generate a temperature increase in the treated tissue that would cause a change in the tissue architecture (7-10). The use of LLLT has been suggested as a promising alternative treatment modality for the treatment and prevention of RHL, without side effects (7,10). The words describing the biological effects of LLLT are laser photo-biostimulation, photo-biostimulation or just biostimulation (8). The mechanisms of action underlying the analgesic effects of LLLT are still unclear. It could stimulate synthesis, release and metabolism of a variety of neurotransmitters such as serotonin or endorphins (8,9).

The aim of the present review was to systematically review the following question: In the treatment of patients with herpes labialis, does low-power diode laser provide greater clinical benefits compared to topical Acyclovir 5%? For this purpose, the mean healing time, the mean time to crusting, the evolution of lesion size, as well as the intensity and duration of pain were evaluated.

Material and methods

This systematic review was carried out in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) Guidelines (11).

- Focus question:

The focus question was established according to the PICO structured question:

P (population): Patients with herpes labialis

I (intervention): Low-power diode laser (LLLT)

C (comparison): Topical Acyclovir 5%

O (outcomes): Clinical benefits

o O1: Healing time

o O2: Time to crust formation

o O3: Evolution of lesion size

o O4: Intensity and duration of pain

- Eligibility criteria:

The inclusion criteria were:

- Study design: randomized controlled clinical trials, prospective cohort studies, case-control studies, studies on human subjects, number of participants ≥ 30 patients, publications in English, Spanish, Italian, Portuguese or French, published until December 2022.
- Patient: adult human patients > 18 years old who are carriers of herpes simplex virus type 1 with labial manifestations (cold sores).
- Intervention: articles studying low-power diode lasers (LLLT) and/or antiviral therapy with Acyclovir.
- Outcomes: studies that provided data related to the clinical benefits of the intervention and comparison. And as secondary variables: healing time, time to scabbing, evolution of lesion size and pain (intensity and duration).

Exclusion criteria were: case series, systematic and literature reviews, letters and comments to the editor, expert reports, in vitro and animal experimental studies. In addition, articles studying HSV-2, only HSV-1 primoinfection lesions, only genital lesions, or studying

encephalitis or melasma were excluded. Those using Famciclovir, Penciclovir, Foscarnet or Cidofovir as antiviral therapy were also excluded.

Articles published more than 20 years ago were excluded. Articles that could not be accessed despite contacting the authors were also excluded.

- Information sources and data search:

An automated electronic and manual literature searches were conducted in three major electronic databases: Pubmed/Medline, Scopus and Web Of Science. The search was conducted in December 2022, using the following keywords: "herpes labialis", "simplexvirus", "herpesvirus 1, human", "cold sore*", "fever blister*", "HSV-1", "lasers, semiconductor", "diode laser", "low-level therapy", "acyclovir", "valacyclovir", "antiviral drugs" and "treatment outcome". Keywords were combined with the boolean operators AND, OR and NOT, as well as controlled terms ("MeSH" for Pubmed) in an attempt to obtain the best and broadest search results. The Pubmed search was: (("herpes labialis"[MeSH Terms] OR "simplexvirus"[MeSH Terms] OR "herpesvirus 1, human"[MeSH Terms] OR "cold sore*" [All Fields] OR "fever blister*" [All Fields] OR "VHS-1" [All Fields]) AND ("low level light therapy" [MeSH Terms] OR ("lasers, semiconductor" [MeSH Terms] OR ("lasers" [All Fields] AND "semiconductor" [All Fields]) OR "semiconductor lasers" [All Fields] OR ("diode" [All Fields] AND "laser" [All Fields]) OR "diode laser" [All Fields]) OR ("acyclovir" [MeSH Terms] OR "valacyclovir" [MeSH Terms])) AND "treatment outcome" [MeSH Terms]) NOT "encephalitis" [MeSH Terms]

In order to identify any eligible studies that the initial search might have missed, we completed the search with a review of the references provided in the bibliography of each of the studies.

In addition, a hand search for scientific articles was conducted in the following journals: Journal of Dental Research, Journal of Dentistry, Journal of Laser Applications, Virology Journal (sección del herpesvirus) and The American Journal of Surgical Pathology.

- Search strategy:

A three-stage selection process was carried out. The selection of studies was carried out by 1 reviewer (LE). In the first stage, we filtered by titles in order to eliminate irrelevant publications. In the second stage, screening was performed by abstracts, and articles that did not meet the inclusion criteria were discarded when specified: study design, type of patient, type of intervention, type of outcome variables. In the third stage, we filtered by reading the full text and proceeded to data extraction using a previously developed data collection form to confirm the eligibility of the studies.

- **Extraction data:**

The following information was extracted from the studies and tabulated according to the type of procedure (Acyclovir or LLLT): authors with year of publication, type of study, number of patients, distribution of study groups, mean age, gender distribution, healing time (in days), time to crusting (in days), evolution of lesion size (in days and in mm or mm²) and duration (in days) and intensity (0-10 scale) of pain.

- **Quality and risk of bias assessment:**

The risk of bias assessment was evaluated by one reviewer (LE) in order to analyse the methodological quality of the included articles. The Cochrane 5.1.0 guidelines (<http://handbook.cochrane.org>) were used to assess the quality of the randomised controlled clinical studies; publications were considered "low risk of bias" when all criteria were met, "high risk of bias" when one or more criteria were not met and the study was therefore considered to have a possible bias that undermines the reliability of the results, and "uncertain bias" (either due to lack of information or uncertainty about the potential for bias).

- **Data synthesis:**

To summarize and compare the outcome variables between the different studies, we calculated weighted arithmetic means of the variable values which were grouped according to the study: measures of healing time and pain intensity. Also, we compiled the mean values of the variables after each day of treatment, organized in tables according to the study: measures of time to scab formation, measures of lesion size and measures of pain duration.

For these last two variables, graphs were made to schematize and a better understanding of the data. A meta-analysis could not be performed due to the lack of randomized studies comparing both treatment groups, so the results were focused on a descriptive study of the variables.

Results

- Study selection:

A total of 688 articles were obtained from the initial search process: Medline - PubMed (n=238), Scopus (n=371) and Web of Science (n=77). In addition, 2 studies were obtained through handsearching (reference list and primary sources). Of these publications, 17 were identified as potentially eligible articles by screening by titles and abstracts. Full-text articles were subsequently obtained and thoroughly assessed. As a result, 8 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review (Fig. 1).

- Study characteristics:

Of the 8 articles included in the present review, 4 articles compared topical acyclovir 5% with another topical product (12-15), 2 studied the efficacy of low-power lasers (16,17) and 2 compared acyclovir with lasers (18,19). All articles were randomised controlled trials (12-19) and the patient was the unit of randomisation. A total of 1.965 patients were treated: 881 treated with topical acyclovir 5%, 82 with LLLT and 1.002 with other comparators and/or placebo. Healing time was measured in four articles for topical Acyclovir 5% (13-15) and in two articles for LLLT (16,17). Time to crusting was assessed in one article for topical ACY (18) and in three for LLLT (16-18). As for the lesion size variable: two articles measured it, in groups of patients treated with topical 5% acyclovir and LLLT (18,19). Pain was measured in four studies evaluating ACY (14,15,18,19) and in two studies for LLLT (18,19).

- Risk of bias:

Over the nine randomized studies, a high risk of bias was considered in all eight studies (Fig. 2). Detection bias (blinding of participants and staff) was the item with the highest risk of bias.

- Synthesis of results:

Healing time

The herpetic lesion's mean healing time was measured and analyzed in six studies (12-17), with an overall mean of 6.28 days and a range of 4.26 days (14) to 9.8 days (12). In patients treated with topical 5% ACY, the median healing time was 6.31 days, with a minimum-maximum range also of 4.26-9.8 days (12,14). The median healing time in patients treated with LLLT was 6.03 with a range of 5.94 days (16) to 6.3 days (17) (Table 1).

Time to crusting:

In the three articles (16-18) that measured time to crusting, the average was 2.40 days, with a range of 2.00 days (17) to 3.4 days (18). The average was 3.4 days in the study in which they treated patients with 5% ACY (18) and 2.10 days in which they investigated patients treated by LLLT. *Honarmand et al.* (18) were the only ones to compare a 5% ACY-treated group with a LLLT-treated group for this variable and found a difference of 1.3 days between the two (Table 2).

Lesion size evolution:

The two articles which studied this variable, compared both treatment groups (18,19) (Table 3). In the study by *Honarmand et al.* (18), they measured the average size of lesions every day for 6 days, and according to the surface area they occupied, in square millimeters (mm²). They revealed that the decrease in lesion size is less rapid in patients treated with topical 5% ACY than those treated with LLLT: it takes 3 days less for the lesion to disappear ($=0.00 \pm 0.00$ mm²) with LLLT treatment whereas after 6 days with 5% ACY the lesion still has a surface area of 2.25 ± 0.00 mm² (Fig. 3). *Khudur et al.* (19) recorded the mean lesion size at day 1, 2, 3 and 7, according to their length (mm) and came to the following observation: at 7 days with LLLT the lesion had disappeared, while in patients treated with 5% ACY it still measured 0.47 ± 0.52 mm (Fig. 4). Overall, lesion size decreased in 3-4 days in the LLLT group and in 6-7 days in the topical ACY group.

Intensity and duration of pain:

Four studies (14,15,18,19) analyzed the average pain on a scale from 0 to 10, 0 being no pain and 10 being the maximum pain the patient could feel (Table 4). *Karlsmark et al.* (15) found an average pain of 3.13 out of 10. The other authors collected the values every day (14,18,19),

which indicates the average duration of pain. *Jautová et al.* (14) found that after the first day of treatment, the average pain had decreased by 48.9%, and after the third day it disappeared completely. In the randomized clinical trial by *Honarmand et al.* (18), both treatment groups saw pain disappear after the fourth day of treatment, with a more pronounced decrease in the LLLT group. *Khudhur et al.* (19) measured pain on the first three days of treatment and at one week (day 7) in patients treated with topical ACY and LLLT. In the LLLT group, pain disappeared after 2 days of treatment, while in the topical ACY group at the end of the week there was still pain ($=0.27 \pm 0.46$).

Discussion

The lack of randomized studies comparing the two techniques made it impossible to perform a meta-analysis, so the results were shown descriptively.

Healing time:

The results of this systematic review reveal that the mean healing time with LLLT is slightly shorter than with topical 5% ACY. These results seem to agree with other works in the literature (7,20,21). *Landis* (21) reported that 5% ACY cream reduced the mean healing time of an episode of RHL by approximately half a day. Clinical studies reviewed by *Cunningham et al.* (20) showed that it provided a small clinical benefit by reducing the duration of symptoms and then the healing time. According to *Al-Maweri et al.* (7), patients treated with LLLT showed a shorter healing time compared to the ACY groups.

Time to crusting:

The results of the present systematic review, reveal that the time to crusting with LLLT is shorter than with topical 5% ACY. However, no articles were found that studied the time to crusting with which to compare them.

Lesion size evolution:

In this study we found that, in general, the size of lesions analyzed per day is always smaller in the LLLT-treated group. Furthermore, it decreases faster in patients under LLLT than under topical ACY. In contrast, the RCT by *Ramalho et al.* (22) in 2021 showed that lesion size was significantly reduced, especially in the first three days, in the group treated with ACY cream.

On the other hand, the study by *De Carvalho et al.* (23) concluded that LLLT reduced inflammation and thus lesion size.

Intensity and duration of pain:

The articles in this review report that pain decreases until it disappears on the third day of treatment with 5% ACY (14,18) or even on the seventh day (19). While in patients under low power diode lasers, pain decreases dramatically after the first day of treatment and resolves between the second and third day (18,19). The findings of different systematic literature reviews seem contradictory (2,7). According to the literature reviewed by *Gopinath et al.* (24) in 2023, there were no confirmed LLLT modalities that could completely stop virus replication and prevent recurrence with 100 % success, but clinical trials showed a reduction of pain in almost all patients with RHL. A recent review (25) concluded that although LLLT is superior to most antivirals in the therapy of RHL, inconsistent study designs and incomparable clinical endpoints make robust conclusions difficult and therefore further standardization is warranted. On the one hand, in *Worrall's* systematic review (5), 5 RCTs were analyzed with a total of 2.588 patients, concluding that topical ACY did not appear more effective than placebo in reducing the average duration of pain. Similarly, of the 10 studies analyzed in the systematic review by *Opstelten et al.* (4), none reported a decrease in pain duration or severity after topical ACY application. *Moomaw et al.* (2) concluded that acyclovir cream applied within 1 hour of the onset of a recurrent episode was associated with statistically significant changes in pain duration. *Al-Maweri et al.* (7) noted that LLLT was as effective or more effective than topical 5% ACY in reducing pain.

References

1. Raborn G, Grace M. Recurrent Herpes Simplex Labialis: Selected Therapeutic Options. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(8):498–503.
2. Moomaw MD, Cornea P, Rathbun RC, Wendel KA. Review of antiviral therapy for herpes labialis, genital herpes and herpes zoster. *Expert Rev Anti-infect Ther.* 2003;1(2):283–95.
3. Saller R, Büechi S, Meyrat R, Schmidhauser C. Combined Herbal Preparation for Topical Treatment of Herpes labialis. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd.* 2001;8:373–82.
4. Opstelten W, Knuistingh Neven A, Eekhof J. Clinical Review Treatment and prevention of herpes labialis. *Can Fam Physician.* 2008;54:1683–7.
5. Worrall G. Herpes labialis. *BMJ Clin Evid.* 2009;1–27.

6. Majewska A, Mlynarczyk-Bonikowska B. 40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs? *Int J Mol Sci.* 2022;23(7).
7. Al-Maweri SA, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar WA, Ashraf S, Abdulrab S, et al. Efficacy of low-level laser therapy in management of recurrent herpes labialis: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2018 Sep 1;33(7):1423–30.
8. Sun G, Tunér J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am.* 2004;48(4):1061–76.
9. Wickenheisser VA, Zywoot EM, Rabjohns EM, Lee HH, Lawrence DS, KathleenTarrant T. Laser Light Therapy in Inflammatory, Musculoskeletal, and Autoimmune Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019 Aug 1;19(8).
10. Mansouri V, Arjmand B, Tavirani MR, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Hamdieh M. Evaluation of Efficacy of Low-Level Laser Therapy. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(4):369–80.
11. 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. *The BMJ.* 2021;74(9):790–9.
12. Boes H, Goulioumis V, Wechsler A, Zimmer S, Bizhang M. Clinical Study on the Effectiveness of Three Products in the Treatment of Herpes Simplex Labialis. *Sci Rep.* 2020;10(1):6465.
13. Semprini A, Singer J, Braithwaite I, Shortt N, Thayabaran D, McConnell M, et al. Kanuka honey versus aciclovir for the topical treatment of herpes simplex labialis: A randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2019;9(5):e026201.
14. Jautová J, Zelenková H, Drotarová K, Nejdková A, Grünwaldová B, Hladiková M. Lip creams with propolis special extract GH 2002 0.5% versus aciclovir 5.0% for herpes labialis (vesicular stage): Randomized, controlled double-blind study. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2019;169(7–8):193–201.
15. Karlsmark T, Goodman JJ, Drouault Y, Lufrano L, Pledger GW, Erlbaum ER, et al. Randomized clinical study comparing Compeed® cold sore patch to acyclovir cream 5% in the treatment of herpes simplex labialis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2008;22(10):1184–92.
16. Dougal G, Lee SY. Evaluation of the efficacy of low-level light therapy using 1072 nm infrared light for the treatment of herpes simplex labialis. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(7):713–8.
17. Hargate G. A randomised double-blind study comparing the effect of 1072-nm light against placebo for the treatment of herpes labialis. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):638–41.
18. Honarmand M, Farhadmollashahi L, Vosoughirahbari E. Comparing the effect of diode laser against acyclovir cream for the treatment of herpes labialis. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(6):729–32.
19. Khudhur AS, Alshamaa ZA, Hamed GY. Effectiveness Of Low Level Diode Laser (1064) And Acyclovir in Treatment Of Recurrent Herpes Labialis. *Comparative Clinical Study. Al-Rafidain Dent.* 2017;17(1):23–31.
20. Cunningham A, Griffiths P, Leone P, Mindel A, Patel R, Stanberry L, et al. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. *Journal of Clinical Virology.* 2012;53(1):6–11.
21. Landis MN. Topical and Intralesional Antiviral Agents. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, Fourth Edition.* 2020;493-503.e4.

22. Ramalho KM, Cunha SR, Gonçalves F, Escudeiro GS, Steiner-Oliveria C, Horliana ACRT, et al. Photodynamic therapy and Acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis: A controlled randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;33:102093.
23. De Carvalho RR, De Paula Eduardo F, Ramalho KM, Antunes JLF, Bezinelli LM, De Magalhães MHCG, et al. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: An in vivo study. *Lasers Med Sci.* 2010;25(3):397–402.
24. Gopinath D, Koe KH, Maharajan MK, Panda S. A Comprehensive Overview of Epidemiology, Pathogenesis and the Management of Herpes Labialis. *Viruses.* 2023;15(1):225.
25. De Paula Eduardo C, Aranha ACC, Simões A, Bello-Silva MS, Ramalho KM, Esteves-Oliveira M, et al. Laser treatment of recurrent herpes labialis: A literature review. *Lasers Med Sci.* 2014;29(4):1517–29.

Funding: none declared. **Conflict of interest:** none declared.

Table 1: Descriptive results of the mean healing time collected by the studies according to the type of treatment used.

Mean healing time in days				
	5% Topical Acyclovir			LLLT
Karlsmark et al. 2008 RCT (15)	n = 172	MA = 43.8 ±13.9*	♀% = 77.3	-
	7.03			
Jautová et al. 2018 RCT (14)	n = 198	MA = 42.1 ±15.4*	♀% = 79	-
	4.26 ± 1.43*			
Semprini et al. 2015 RCT (13)	n = 421	MA = 42 ; AR = (30-54)	♀% = 76.6	-
	6.46			
Boes et al. 2020 RCT (12)	n = 60	MA = 30.55 ±10.57*	♀% = 76.67	-
	9.8			
Dougal et al. 2013 RCT (16)	-			n = 35
	-			MA = 40.2 ±12.9*
				♀% = 82.9
				5.94 ± 2.6*
Hargate et al. 2006 RCT (17)	-			n = 12
	-			-
				6.3 ±2.99*
Weighted average TOTAL	6.31			6.03

MA = Mean age of the group in years
 AR = Age range of the group in years
 RCT = Randomized clinical trial
 % = percentage of women in the group
 * Mean Values ± SD.

Table 2: Descriptive results of the time to crusting collected by the studies according to the type of treatment used.

Mean time to crust in days						
5% Topical Acyclovir				LLL		
Dougal et al. 2013 RCT (16)	-			n = 35	MA = 40.2 ±12.9*	♀% = 82.9
				2.07 ± 0.99*		
Hargate et al. 2006 RCT (17)	-			n = 12	-	-
				2.00 ±1.21*		
Honarmand et al. 2017 RCT (18)	n = 20	MA = 31.35 ±6.862*	♀% = 30	n = 20	MA = 31.3 ±10.032*	♀% = 25
	3.4 ±1.042*			2.20 ±0.41*		
Weighted average TOTAL	3.4			2.1		

MA = Mean age of the group in years
 RCT = Randomized clinical trial
 % = percentage of women in the group
 * Mean Values ± SD.

Table 3: Descriptive results of the mean lesion size collected by the studies at days 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7 according to the type of treatment used.

Mean lesion size in mm ² o mm						
5% Topical Acyclovir				LLLT		
	n = 20	MA = 31.35 ±6.862*	♀% = 30	n = 20	MA = 31.3 ±10.032*	♀% = 25
<i>Honarmand et al. 2017 RCT (18)</i>	Day 1	25.90 ±15.05* mm ²		25.55 ±15.99* mm ²		
	Day 2	24.90 ±14.61* mm ²		22.25 ±15.48* mm ²		
	Day 3	21.00 ±15.54* mm ²		6.80 ±14.76* mm ²		
	Day 4	9.10 ±16.77* mm ²		0.00 ±0.00* mm ²		
	Day 5	8.85 ±16.25* mm ²		0.00 ±0.00* mm ²		
	Day 6	2.25 ±10.09* mm ²		0.00 ±0.00* mm ²		
<i>Khudhur et al. 2017 RCT (19)</i>	n = 15	AR = 20-40	♀% = 53.3	n = 15	AR = 20-40	♀% = 53.3
	Day 1	4.50 ±0.53* mm		3.80 ±0.56* mm		
	Day 2	3.93 ±0.46* mm		1.90 ±0.66* mm		
	Day 3	3.10 ±0.71* mm		0.40 ±0.51* mm		
	Day 7	0.47 ±0.52* mm		0.00 ±0.00* mm		

MA = Mean age of the group in years

AR = Age range of the group in years

RCT = Randomized clinical trial

% = percentage of women in the group

* Mean Values ± SD.

Table 4: Descriptive results of the mean pain (intensity) reported by the studies according to the type of treatment used.

Mean pain (scale 0-10)						
5% Topical Acyclovir				LLLT		
<i>Karlsmark et al.</i> 2008 RCT (15)	n = 172	MA = 43.8 ±13.9*	♀% = 77.3	-		
	3.13					
<i>Jautová et al.</i> 2018 RCT (14)	n = 198	MA = 42.1 ±15.4*	♀% = 79	-		
	Day 0	4.70				
	Day 1	2.30				
	Day 2	0.50				
	Day 3	0.0				
	Day 4	0.0				
	Day 5	0.0				
<i>Honarmand et al.</i> 2017 RCT (18)	n = 20	MA = 31.35 ±6.862*	♀% = 30	n = 20	MA = 31.3 ±10.032*	♀% = 25
	Día 1	3.50 ±2.06*		Día 1	3.65 ±2.58*	
	Día 2	2.55 ±1.82*		Día 2	0.85 ±0.99*	
	Día 3	0.85 ±1.09*		Día 3	0.05 ±0.22*	
	Día 4	0.00 ±0.00*		Día 4	0.00 ±0.00*	
	Día 5	0.00 ±0.00*		Día 5	0.00 ±0.00*	
<i>Khudhur et al.</i> 2017 RCT (19)	n = 15	AR = 20-40	♀% = 53.3	n = 15	AR = 20-40	♀% = 53.3
	Día 1	4.53 ±0.83*		Día 1	3.13 ±0.74*	
	Día 2	3.73 ±0.59*		Día 2	0.93 ±0.70*	
	Día 3	2.47 ±0.64*		Día 3	0.00 ±0.00*	
	Día 7	0.27 ±0.46*		Día 7	0.00 ±0.00*	

MA = Mean age of the group in years
 AR = Age range of the group in years
 RCT = Randomized clinical trial
 %= percentage of women in the group
 * Mean Values ± SD.

Fig. 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review.

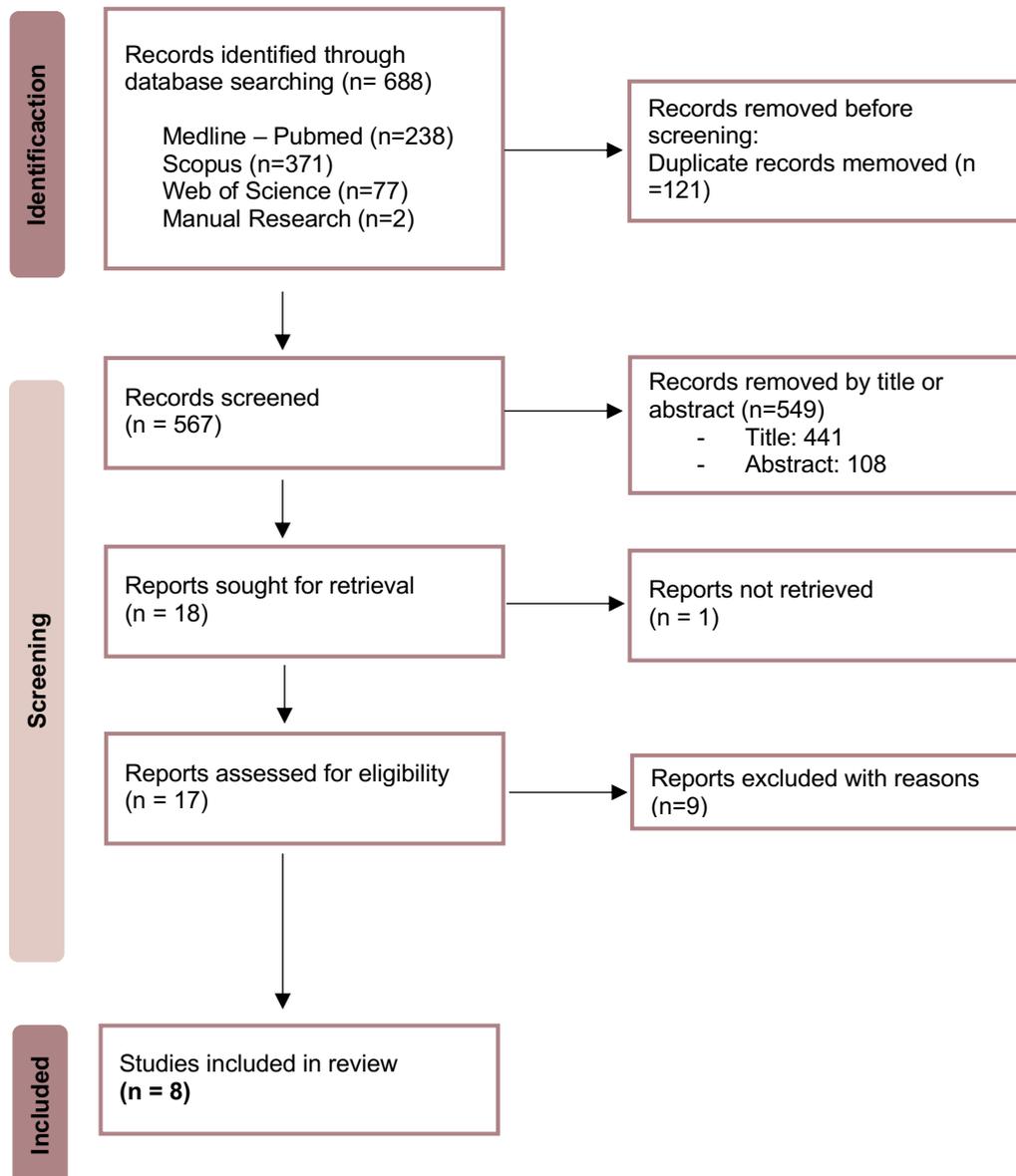


Fig. 2: Randomized studies risk of bias following Cochrane’s guidelines.

	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personal	Blinding outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
<i>Karlsmark et al. 2008 (15)</i>	+	+	-	+	+	+	-
<i>Jautová et al. 2018 (14)</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Boes et al. 2020 (12)</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>Hargate et al. 2006 (17)</i>	+	+	+	+	+	+	-
<i>Honarmand et al. 2017 (18)</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>Dougal et al. 2013 (16)</i>	+	+	+	+	+	+	-
<i>Semprini et al. 2015 (13)</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>Khudhur et al. 2017 (19)</i>	+	-	-	-	+	+	-

Fig. 3: Evolution in mean lesion size in mm² over the days of treatment with topical 5% ACY versus LLLT, according to Honarmand et al. (18).

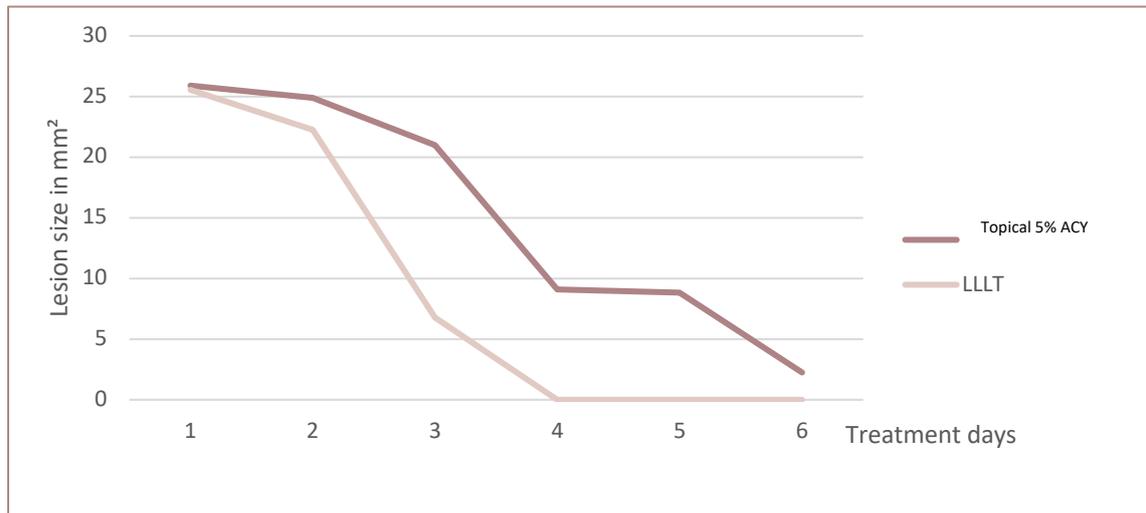
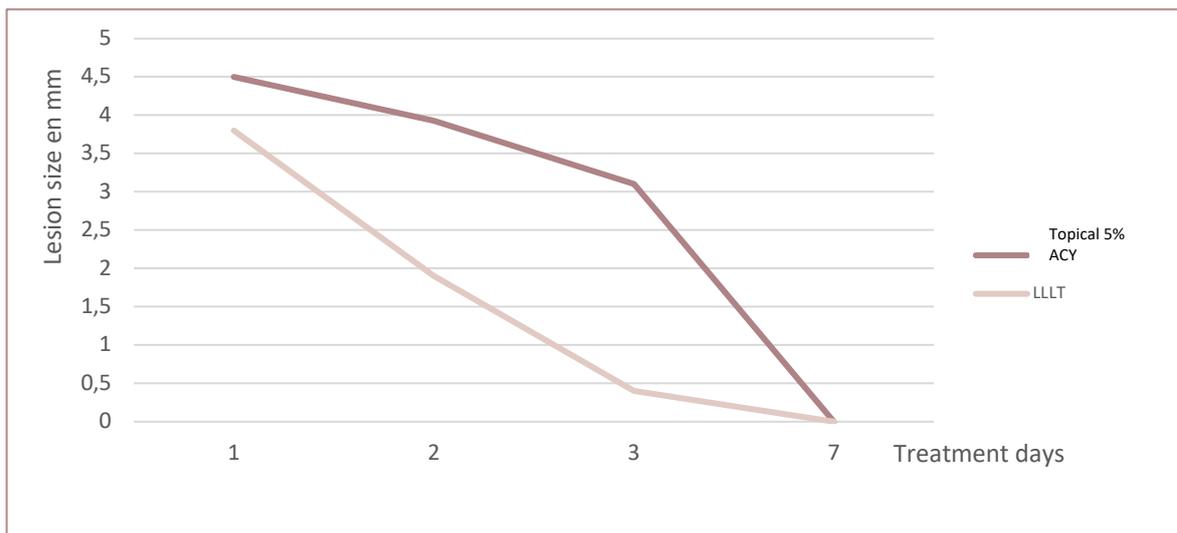


Fig. 4: Evolution in mean lesion size in mm over the days of treatment with topical 5% ACY versus LLLT, according to Khudhur et al. (19).



**BENEFICIOS CLÍNICOS DE LOS LÁSERES DE DIODO DE BAJA POTENCIA FRENTE AL
ACICLOVIR TÓPICO AL 5% EN EL TRATAMIENTO DEL HERPES LABIAL: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**Título corto: Beneficios clínicos de los láseres de diodo de baja potencia vs Aciclovir tópico
al 5% en el herpes labial**

Autores:

Léah Eginard ¹, Carolina Pérez Martínez ²

*¹ Estudiante del 5º curso en el Grado de Odontología de la Universidad Europea de Valencia,
Valencia, España.*

*² Doctora en Odontología y Profesora en el Grado de Odontología de la Universidad Europea
de Valencia, Valencia, España.*

Correspondencia

Léah EGINARD
Paseo Alameda 7, Valencia
46010, Valencia
leah.egr@gmail.com

Resumen

Introducción: El herpes labial recurrente (HLR) tiene una prevalencia alcanzando hasta el 80% de la población. Las lesiones reaparecen tras estímulos como el estrés, el sol o tratamientos dentales. La crema de Aciclovir al 5% (ACY) es el pilar del tratamiento del HLR, pero otra opción terapéutica sería los láseres de diodo de baja potencia (LLLT). El objetivo fue comparar los beneficios clínicos proporcionados por la terapia con LLLT frente a los aportados por el aciclovir tópico en pacientes HLR.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre el tratamiento del herpes labial mediante terapia antiviral tópica o láseres de diodo de baja potencia hasta diciembre de 2022. Se realizó un proceso de selección en tres etapas consecutivas, por títulos, resúmenes y textos completos.

Resultados: De 688 artículos potencialmente elegibles, 8 cumplieron con los criterios de inclusión: 4 estudios sobre el Aciclovir tópico, 2 sobre LLLT y 2 realizaban una comparativa de ambos grupos de tratamiento. En pacientes tratados con ACY tópico al 5%, el tiempo medio de curación fue de 6.31 días, y en pacientes tratados con LLLT fue de 6.03. Para el grupo tratado con ACY tópico y para el bajo LLLT, el tiempo medio hasta costras fue respectivamente de 3.4 y 2.1 días y el tamaño de lesiones disminuyó respectivamente en 3-4 y en 6-7 días. El dolor en ambas terapias no pareció tener diferencias significativas.

Discusión: A pesar de las limitaciones, los beneficios clínicos proporcionados por la terapia por láseres de diodo de baja potencia parecen ser mayores a los beneficios clínicos aportados por la terapia antiviral tópica con crema de Aciclovir al 5%, en pacientes con herpes labial recurrente.

Palabras claves: Aciclovir, Herpes Labial, Láser De Baja Potencia, Láser De Diodo, VHS-1.

Introducción

La prevalencia de la infección por VHS-1 aumenta gradualmente con la edad, desde la infancia, alcanzando el 70-80% en niveles socioeconómicos bajos, y entre el 40-60% en niveles superiores (1). La transmisión de la enfermedad es por contacto directo con fluidos corporales o lesiones de un individuo infectado (2). La primo-infección por VHS-1 típicamente se manifiesta como gingivostomatitis, el virus permaneciéndose en estado latente en ganglios sensoriales (3). Estímulos internos o externos como el estrés, la menstruación, exposición prolongada al sol, tratamientos dentales, y sobre todo cambios en el estado de las defensas inmunitarias pueden provocar la reactivación y migración del virus hasta la piel y mucosas. Este proceso da lugar a un cuadro clínico de infección herpética secundaria o recurrente, mayoritariamente en las áreas peribucales, a menudo denominado herpes labial recurrente (HLR) o herpes labial (4). Aunque la infección es autolimitada, el HLR puede causar fiebre, dolor, afectación de la calidad de vida y causar restricción social debido a que compromete la estética, especialmente en personas que sufren múltiples brotes al año (1,5-7). Para el tratamiento del HLR en adultos, se recomienda aplicar el Aciclovir tópico al 5% 5 veces al día (1,4). Otra opción terapéutica sería los láseres de diodo de baja potencia. Los láseres de diodo de baja potencia también conocidos como fototerapia láser, láseres de clase III o "*Low Level Light Therapy*" en inglés (LLLT) son denominados láseres en frío debido a que no generan un aumento de temperatura en el tejido tratado que pueda provocar un cambio en la arquitectura de este (7-10). El uso de la LLLT se ha sugerido como una modalidad de tratamiento alternativo y prometedor para el tratamiento y la prevención de la HLR, sin efectos secundarios (7,10). Los efectos biológicos de la LLLT son fotobioestimulación láser, fotobioestimulación o bioestimulación (8). Los mecanismos de acción que subyacen a los efectos analgésicos de la LLLT aún no están claros. Podría estimular síntesis, liberación y metabolismo de una variedad de neurotransmisores como la serotonina o endorfinas (8,9). El objetivo de la presente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta ¿ En el tratamiento de pacientes con herpes labial, el láser de diodo de baja potencia aporta mayores beneficios clínicos frente al Aciclovir tópico al 5%? Para ello, se evaluaron el tiempo medio de curación, el tiempo medio hasta que se formen costras, la evolución del tamaño de las lesiones, así como la intensidad y duración del dolor.

Materiales y métodos

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (11)

- Pregunta PICO:

El formato de la pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO.

P (población): Pacientes con herpes labial.

I (intervención): Láser de diodo de baja potencia (LLLT)

C (comparación): Aciclovir tópico al 5%

O (resultados): Beneficios clínicos

o O1: Tiempo de curación

o O2: Tiempo hasta que se formen costras

o O3: Evolución del tamaño de las lesiones

o O4: Intensidad y duración del dolor

- Criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión fueron:

- Tipo de Estudio: ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohortes prospectivos, estudios de casos y controles, estudios sobre individuos humanos, número de participantes ≥ 30 pacientes, publicaciones en inglés, español, italiano, portugués o francés, publicados hasta diciembre de 2022.
- Tipo de Paciente: pacientes humanos adultos > 18 años portadores del virus del herpes simple tipo 1 con manifestaciones labiales (herpes labial).
- Tipo de Intervención: artículos que estudian láseres de diodo de baja potencia (LLLT) y/o terapia antiviral con Aciclovir.
- Tipo de Variables de Resultados: estudios que proporcionaran datos relacionados con los beneficios clínicos de la intervención y comparación. Y como variables secundarias: el tiempo de curación, el tiempo hasta costras, evolución del tamaño de las lesiones y dolor (intensidad y duración).

Los criterios de exclusión fueron: series de casos, revisiones sistemáticas y bibliográficas, cartas y comentarios al editor, informes de expertos, estudios experimentales in vitro y en animales. Además, se descartaron los artículos en los que se estudiaba el VHS-2, solo lesiones de primoinfección del VHS-1, solo lesiones genitales, o que estudiaban encefalitis o melasma. También se excluyeron aquellos que empleaban el Famciclovir, Penciclovir, Foscarnet o Cidofovir como terapia antiviral.

Se descartaron artículos publicados hace más de 20 años. Igualmente, se excluyeron los artículos a los que no se podían acceder a pesar de contactar con los autores.

- **Fuentes de información y estrategia de búsqueda:**

Se aplicó una estrategia de búsqueda detallada de los artículos utilizando las tres bases de datos: Pubmed/Medline, Scopus y Web Of Science. La búsqueda fue realizada en diciembre de 2022, y se realizó mediante las siguientes palabras claves en inglés: “herpes labialis”, “simplexvirus”, “herpesvirus 1, human”, “cold sore*”, “fever blister*”, “VHS-1”, “lasers, semiconductor”, “diode laser”, “low-level therapy”, “acyclovir”, “antiviral drugs” y “treatment outcome”. Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (("herpes labialis"[MeSH Terms] OR "simplexvirus"[MeSH Terms] OR "herpesvirus 1, human"[MeSH Terms] OR "cold sore*" [All Fields] OR "fever blister*" [All Fields] OR "VHS-1" [All Fields]) AND ("low level light therapy"[MeSH Terms] OR ("lasers, semiconductor"[MeSH Terms] OR ("lasers" [All Fields] AND "semiconductor" [All Fields]) OR "semiconductor lasers" [All Fields] OR ("diode" [All Fields] AND "laser" [All Fields]) OR "diode laser" [All Fields]) OR ("acyclovir" [MeSH Terms] OR "valacyclovir" [MeSH Terms])) AND "treatment outcome" [MeSH Terms]) NOT "encephalitis" [MeSH Terms]

Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios.

Además, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos en las siguientes revistas: *Journal of Dental Research*, *Journal of Dentistry*, *Journal of Laser Applications*, *Virology Journal* (sección del herpesvirus) y *The American Journal of Surgical Pathology*.

- **Proceso de selección de los estudios:**

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. La selección de los estudios fue llevada a cabo por 1 revisor (LE). En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes, y se descartaron los artículos que no cumplían los criterios de inclusión cuando fue especificado: tipo de estudio, tipo de paciente, tipo de intervención, tipo de variables de resultados. En la tercera etapa se filtraron según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

- **Extracción de los datos:**

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de procedimiento (Aciclovir o LLLT): autores con el año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes, reparto de los grupos de estudios, edad media, reparto por sexo, tiempo de curación (en días), tiempo hasta que se formen costras (en días), evolución del tamaño de las lesiones (en días y en mm o mm²) y duración (en días) e intensidad (escala del 0-10) del dolor.

- **Valoración de la calidad:**

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (LE) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo).

- **Síntesis de datos:**

Para resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, se calculó las medias ponderadas de los valores de las variables las cuales fueron agrupadas según el estudio: medidas del tiempo de curación y de la intensidad del dolor. También, se recopiló las medias de los valores de las variables tras cada día de tratamiento, organizadas en tablas según el estudio: medidas del tiempo hasta que se formen costras, medidas del tamaño de las lesiones y medidas de la duración del dolor. Para esas dos últimas variables, se realizó gráficos para esquematizar y entender mejor los datos. No se pudo realizar un metaanálisis por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

Resultados

- **Selección de estudios:**

Se obtuvieron un total de 688 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=238), Scopus (n=371) y Web of Science (n=77). Además, se obtuvieron 2 estudios adicionales a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 17 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 8 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1).

- **Análisis de las características de los estudios revisados:**

De los 8 artículos incluidos en la presente revisión, 4 artículos comparaban el Aciclovir tópico al 5% con otro producto tópico (12–15), 2 estudiaban la eficacia de los láseres de baja potencia (16,17) y 2 comparaban el aciclovir con el láser (18,19). Todos los artículos fueron controlados aleatorizados (12–19) y el paciente fue la unidad de asignación al azar. Se trataron un total de 1.965 pacientes: 881 tratados Aciclovir tópico 5%, 82 mediante LLLT y 1.002 mediante otros productos de comparación y/o placebo. El tiempo de curación se midió en cuatro artículos para el Aciclovir tópico al 5% (13–15) y en dos artículos para la LLLT (16,17).

Se evaluó el tiempo hasta la formación de costras en un artículo sobre el ACY tópico (18) y en tres para la LLLT (16–18). En cuanto a la variable del tamaño de las lesiones: dos artículos la midieron, en grupos de pacientes tratados con Aciclovir tópico al 5% y con LLLT (18,19). El dolor se midió en cuatro estudios que evaluaron el ACY (14,15,18,19) y en dos estudios para la LLLT (18,19).

- **Evaluación de la calidad metodológica:**

Sobre los nueve estudios randomizados, un alto riesgo de sesgo fue considerado en los 8 estudios (Fig. 2). El sesgo de detección (cegamiento de los participantes y personal) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo.

- **Síntesis de resultados:**

Tiempo de curación

Se midió y analizó el tiempo medio de curación del brote herpético en seis estudios (12–17), con un promedio general de 6.28 días y un rango de 4.26 días (14) a 9.8 días (12). En pacientes tratados con ACY tópico al 5%, el tiempo medio de curación fue de 6.31 días, con un rango mínimo-máximo también de 4.26-9.8 días (12,14). El tiempo medio de curación en pacientes tratados con LLLT fue de 6.03 con un rango de 5.94 días (16) a 6.3 días (17) (Tabla 1).

Tiempo hasta que se formen costras (TMhC):

En los tres artículos (16–18) que midieron el TMhC, el promedio fue de 2.40 días, con un rango de 2.00 días (17) a 3.4 días (18). El promedio fue de 3.4 días en el estudio en el cual trataron los pacientes con ACY al 5% (18) y de 2.10 días en los cuales investigaron en pacientes tratados por LLLT. *Honarmand y cols.* (18) fueron los únicos comparando un grupo tratado con ACY al 5% con otro grupo tratado con LLLT para esa variable y encontraron una diferencia de 1.3 días entre ambos (Tabla 2).

Evolución del tamaño de las lesiones:

Los dos artículos que estudiaron esa variable compararon ambos grupos de tratamiento (18,19) (Tabla 3). En el estudio de *Honarmand y cols.* (18), midieron el tamaño medio de las

lesiones cada día y durante 6 días, y según la superficie que ocupaban, en milímetros cuadrados (mm^2). Revelaron que la disminución del tamaño de las lesiones es menos rápida en pacientes tratados con ACY tópico al 5% que los tratados con LLLT: se tiene que esperar 3 días menos para la lesión desaparezca ($=0.00 \pm 0.00 \text{ mm}^2$) con el tratamiento con LLLT mientras que a los 6 días con ACY al 5% todavía la lesión tiene una superficie de $2.25 \pm 0.00 \text{ mm}^2$ (Fig. 3). *Khudur y cols.* (19) registraron el tamaño medio de las lesiones el día 1, 2, 3 y 7, según su longitud (mm) y llegaron a la siguiente observación: a los 7 días con LLLT la lesión había desaparecido, mientras en pacientes tratados con ACY al 5% todavía medía $0.47 \pm 0.52 \text{ mm}$ (Fig. 4). Globalmente, el tamaño de las lesiones disminuyó en 3-4 días en el grupo bajo LLLT y en 6-7 días en el grupo del ACY tópico.

Intensidad y duración del dolor:

Cuatro estudios (14,15,18,19) analizaron el dolor medio en una escala del 0 al 10, 0 siendo la ausencia de dolor y 10 el dolor máximo que pudiera sentir el paciente (Tabla 4). *Karlsmark y cols.* (15) encontraron un dolor promedio de 3.13 sobre 10. Los demás autores recopilaron los valores cada día (14,18,19), lo cual nos indica la duración media del dolor. *Jautová y cols.* (14) encontraron que, tras el primer día de tratamiento, el dolor medio había disminuido de 48.9%, y que a partir del tercer día desaparecía por completo. En el ensayo cínico aleatorizado de *Honarmand y cols.* (18), ambos grupos de tratamiento vieron el dolor desaparecer a partir del cuarto día de tratamiento, con una disminución más acentuada en el grupo LLLT. *Khudhur y cols.* (19) midieron el dolor los tres primeros días de tratamiento y a la semana (día 7), en pacientes tratados con ACY tópico y LLLT. En el grupo tratado con LLLT, el dolor desapareció tras 2 días de tratamiento, mientras en el grupo del ACY tópico al final de la semana todavía había dolor ($=0.27 \pm 0.46$).

Discusión

La falta de estudios aleatorios que comparen ambas técnicas hizo imposible realizar un metaanálisis, por lo que los resultados se mostraron de forma descriptiva.

Tiempo medio de curación:

Los resultados de esta revisión sistemática revelan que el tiempo medio de curación con LLLT es ligeramente menor que con el ACY tópico al 5%. Estos resultados parecen concordar con

otros trabajos de la literatura (7,20,21). *Landis* (21) informó que la crema de ACY al 5% redujo el tiempo de curación medio de un episodio de HLR aproximadamente un medio día. Los estudios clínicos revisados por *Cunningham y cols.* (20) demostraron que brindaba un pequeño beneficio clínico al reducir la duración de los síntomas y entonces el tiempo de curación. Según *Al-Maweri y cols.* (7), los pacientes tratados con LLLT mostraron un tiempo de curación más corto en comparación con los grupos de ACY.

Tiempo hasta que se formen costras (TMhC):

Los resultados de la presente revisión sistemática, revelan que el TMhC con LLLT es menor que con el ACY tópico al 5%. Sin embargo, no se encontraron artículos que estudiaran el TMhC con los que compararlos.

Evolución del tamaño de las lesiones:

En este trabajo encontramos que, de una forma general, el tamaño de las lesiones analizado por día es siempre menor en el grupo tratado por LLLT. Además, disminuye más rápido en pacientes bajo LLLT que bajo ACY tópico. En contraposición, en el ECA de *Ramalho y cols.* (22) en 2021, se mostró que el tamaño de las lesiones se redujo significativamente, sobre todo los tres primeros días, en el grupo tratado con crema de ACY. Por otro lado, el estudio llevado a cabo por *De Carvalho y cols.* (23) concluyó que la LLLT reducía la inflamación y por lo tanto el tamaño de las lesiones.

Intensidad y duración del dolor:

Los artículos de la presente revisión refieren que el dolor disminuye hasta desaparecer al tercer día de tratamiento con ACY al 5% (14,18) o incluso al séptimo día (19). Mientras que en pacientes bajo láseres de diodo de baja potencia, el dolor disminuye drásticamente tras el primer día de tratamiento y se resuelve entre el segundo y tercer (18,19). Los hallazgos de diferentes revisiones sistemáticas de la literatura parecen contradictorios (2,7). Según la literatura revisada por *Gopinath y cols.* (24) en 2023, no hubo modalidades de LLLT confirmadas que pudiesen detener por completo la replicación del virus y prevenir la recurrencia con un 100 % de éxito, pero los ensayos clínicos mostraron una reducción del dolor en casi todos los pacientes con HLR. Una revisión reciente (25) concluyó que, aunque la LLLT es superior a la mayoría de los antivirales en la terapia del HLR, los diseños de estudio

inconsistentes y los parámetros clínicos incomparables dificultan las conclusiones sólidas y, por lo tanto, se justifica una mayor estandarización. Por una parte, en la revisión sistemática de *Worrall* (5), 5 ECA fueron analizados con un total de 2.588 pacientes, concluyendo que el ACY tópico no parecía más eficaz que el placebo para reducir la duración media del dolor. Igualmente, sobre los 10 estudios analizados en la revisión sistemática de *Opstelten y cols.* (4) ninguno informó una disminución en la duración o la gravedad del dolor tras aplicación de ACY tópico. *Moomaw y cols.* (2) concluyeron que la crema de Aciclovir aplicada dentro de la primera hora del inicio de un episodio recurrente se asoció con cambios estadísticamente significativos en la duración del dolor. *Al-Maweri y cols.* (7) destacaron que la LLLT fue tan efectiva o más que el ACY tópico al 5% en la reducción del dolor.

Bibliografía

1. Raborn G, Grace M. Recurrent Herpes Simplex Labialis: Selected Therapeutic Options. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(8):498–503.
2. Moomaw MD, Cornea P, Rathbun RC, Wendel KA. Review of antiviral therapy for herpes labialis, genital herpes and herpes zoster. *Expert Rev Anti-infect Ther.* 2003;1(2):283–95.
3. Saller R, Büechi S, Meyrat R, Schmidhauser C. Combined Herbal Preparation for Topical Treatment of Herpes labialis. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd.* 2001;8:373–82.
4. Opstelten W, Knuistingh Neven A, Eekhof J. Clinical Review Treatment and prevention of herpes labialis. *Can Fam Physician.* 2008;54:1683–7.
5. Worrall G. Herpes labialis. *BMJ Clin Evid.* 2009;1–27.
6. Majewska A, Mlynarczyk-Bonikowska B. 40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs? *Int J Mol Sci.* 2022;23(7).
7. Al-Maweri SA, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar WA, Ashraf S, Abdulrab S, et al. Efficacy of low-level laser therapy in management of recurrent herpes labialis: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2018 Sep 1;33(7):1423–30.
8. Sun G, Tunér J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am.* 2004;48(4):1061–76.
9. Wickenheisser VA, Zywot EM, Rabjohns EM, Lee HH, Lawrence DS, KathleenTarrant T. Laser Light Therapy in Inflammatory, Musculoskeletal, and Autoimmune Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019 Aug 1;19(8).
10. Mansouri V, Arjmand B, Tavirani MR, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Hamdieh M. Evaluation of Efficacy of Low-Level Laser Therapy. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(4):369–80.
11. 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. *The BMJ.* 2021;74(9):790–9.
12. Boes H, Goulioumis V, Wechsler A, Zimmer S, Bizhang M. Clinical Study on the Effectiveness of Three Products in the Treatment of Herpes Simplex Labialis. *Sci Rep.* 2020;10(1):6465.

13. Semprini A, Singer J, Braithwaite I, Shortt N, Thayabaran D, McConnell M, et al. Kanuka honey versus aciclovir for the topical treatment of herpes simplex labialis: A randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(5):e026201.
14. Jautová J, Zelenková H, Drotarová K, Nejdková A, Grünwaldová B, Hladíková M. Lip creams with propolis special extract GH 2002 0.5% versus aciclovir 5.0% for herpes labialis (vesicular stage): Randomized, controlled double-blind study. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2019;169(7–8):193–201.
15. Karlsmark T, Goodman JJ, Drouault Y, Lufrano L, Pledger GW, Erlbaum ER, et al. Randomized clinical study comparing Compeed® cold sore patch to acyclovir cream 5% in the treatment of herpes simplex labialis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(10):1184–92.
16. Dougal G, Lee SY. Evaluation of the efficacy of low-level light therapy using 1072 nm infrared light for the treatment of herpes simplex labialis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(7):713–8.
17. Hargate G. A randomised double-blind study comparing the effect of 1072-nm light against placebo for the treatment of herpes labialis. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(5):638–41.
18. Honarmand M, Farhadmollashahi L, Vosoughirahbari E. Comparing the effect of diode laser against acyclovir cream for the treatment of herpes labialis. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(6):729–32.
19. Khudhur AS, Alshamaa ZA, Hamed GY. Effectiveness Of Low Level Diode Laser (1064) And Acyclovir in Treatment Of Recurrent Herpes Labialis. *Comparative Clinical Study. Al-Rafidain Dent*. 2017;17(1):23–31.
20. Cunningham A, Griffiths P, Leone P, Mindel A, Patel R, Stanberry L, et al. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. *Journal of Clinical Virology*. 2012;53(1):6–11.
21. Landis MN. Topical and Intralesional Antiviral Agents. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, Fourth Edition*. 2020;493-503.e4.
22. Ramalho KM, Cunha SR, Gonçalves F, Escudeiro GS, Steiner-Oliveria C, Horliana ACRT, et al. Photodynamic therapy and Acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis: A controlled randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;33:102093.
23. De Carvalho RR, De Paula Eduardo F, Ramalho KM, Antunes JLF, Bezinelli LM, De Magalhães MHCG, et al. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: An in vivo study. *Lasers Med Sci*. 2010;25(3):397–402.
24. Gopinath D, Koe KH, Maharajan MK, Panda S. A Comprehensive Overview of Epidemiology, Pathogenesis and the Management of Herpes Labialis. *Viruses*. 2023;15(1):225.
25. De Paula Eduardo C, Aranha ACC, Simões A, Bello-Silva MS, Ramalho KM, Esteves-Oliveira M, et al. Laser treatment of recurrent herpes labialis: A literature review. *Lasers Med Sci*. 2014;29(4):1517–29.

Financiamiento: ninguno declarado. **Conflicto de interés:** ninguno declarado.

Tabla 1: Resultados descriptivos del tiempo medio de curación recogidos por los estudios según el tipo de tratamiento empleado.

Tiempo medio de curación en días				
	Aciclovir tópico al 5%			LLL
Karlsmark y cols. 2008 ECA (15)	n = 172	EM = 43.8 ±13.9*	♀% = 77.3	-
	7.03			
Jautová y cols. 2018 ECA (14)	n = 198	EM = 42.1 ±15.4*	♀% = 79	-
	4.26 ± 1.43*			
Semprini y cols. 2015 ECA (13)	n = 421	EM = 42 ; RE = (30-54)	♀% = 76.6	-
	6.46			
Boes y cols. 2020 ECA (12)	n = 60	EM = 30.55 ±10.57*	♀% = 76.67	-
	9.8			
Dougal y cols. 2013 ECA (16)	-			n = 35
	-			EM = 40.2 ±12.9*
				♀% = 82.9
				5.94 ± 2.6*
Hargate y cols. 2006 ECA (17)	-			n = 12
	-			-
				6.3 ±2.99*
TOTAL media ponderada	6.31			6.03

EM = Edad media del grupo en años
 RE = Rango de edad del grupo en años
 ECA = Estudio aleatorizado controlado
 %= porcentaje de mujeres del grupo
 * Valores medias ± SD.

Tabla 2: Resultados descriptivos del TMhC recogidos por los estudios según el tipo de tratamiento empleado.

Tiempo medio hasta que se formen costras en días						
<u>Aciclovir tópico al 5%</u>				<u>LLL</u>		
<i>Dougal y cols. 2013</i> ECA (16)	-			n = 35	EM = 40.2 ±12.9*	♀% = 82.9
	2.07 ± 0.99*					
<i>Hargate y cols. 2006</i> ECA (17)	-			n = 12	-	-
	2.00 ±1.21*					
<i>Honarmand y cols. 2017</i> ECA (18)	n = 20	EM = 31.35 ±6.862*	♀% = 30	n = 20	EM = 31.3 ±10.032*	♀% = 25
	3.4 ±1.042*			2.20 ±0.41*		
TOTAL media ponderada	3.4			2.1		

EM = Edad media del grupo en años
 ECA = Estudio aleatorizado controlado
 %= porcentaje de mujeres del grupo
 * Valores medias ± SD.

Tabla 3: Resultados descriptivos del tamaño medio de las lesiones recogido por los estudios a los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 según el tipo de tratamiento empleado.

Tamaño medio de las lesiones en mm ² o mm						
Aciclovir tópico al 5%				LLLTT		
	n = 20	EM = 31.35 ±6.862*	♀% = 30	n = 20	EM = 31.3 ±10.032*	♀% = 25
<i>Honarmand y cols. 2017 ECA (18)</i>	Día 1	25.90 ±15.05* mm ²		25.55 ±15.99* mm ²		
	Día 2	24.90 ±14.61* mm ²		22.25 ±15.48* mm ²		
	Día 3	21.00 ±15.54* mm ²		6.80 ±14.76* mm ²		
	Día 4	9.10 ±16.77* mm ²		0.00 ±0.00* mm ²		
	Día 5	8.85 ±16.25* mm ²		0.00 ±0.00* mm ²		
	Día 6	2.25 ±10.09* mm ²		0.00 ±0.00* mm ²		
<i>Khudhur y cols. 2017 ECA (19)</i>	n = 15	RE = 20-40	♀% = 53.3	n = 15	RE = 20-40	♀% = 53.3
	Día 1	4.50 ±0.53* mm		3.80 ±0.56* mm		
	Día 2	3.93 ±0.46* mm		1.90 ±0.66* mm		
	Día 3	3.10 ±0.71* mm		0.40 ±0.51* mm		
	Día 7	0.47 ±0.52* mm		0.00 ±0.00* mm		

EM = Edad media del grupo en años
 RE = Rango de edad del grupo en años
 ECA = Estudio aleatorizado controlado
 %= porcentaje de mujeres del grupo
 * Valores medias ± SD.

Tabla 4: Resultados descriptivos del dolor medio (intensidad) recogido por los estudios según el tipo de tratamiento empleado.

Dolor medio en escala de 0 a 10.							
Aciclovir tópico al 5%				LLLT			
Karlsmark y cols. 2008 ECA (15)	n = 172	EM = 43.8 ±13.9*	♀% = 77.3	-			
	3.13						
Jautová y cols. 2018 ECA (14)	n = 198	EM = 42.1 ±15.4*	♀% = 79	-			
	Día 0	4.70					
	Día 1	2.30					
	Día 2	0.50					
	Día 3	0.0					
	Día 4	0.0					
Honarmand y cols. 2017 ECA (18)	n = 20	EM = 31.35 ±6.862*	♀% = 30	n = 20	EM = 31.3 ±10.032*	♀% = 25	
	Día 1	3.50 ±2.06*		Día 1	3.65 ±2.58*		
	Día 2	2.55 ±1.82*		Día 2	0.85 ±0.99*		
	Día 3	0.85 ±1.09*		Día 3	0.05 ±0.22*		
	Día 4	0.00 ±0.00*		Día 4	0.00 ±0.00*		
	Día 5	0.00 ±0.00*		Día 5	0.00 ±0.00*		
Khudhur y cols. 2017 ECA (19)	n = 15	RE = 20-40	♀% = 53.3	n = 15	RE = 20-40	♀% = 53.3	
	Día 1	4.53 ±0.83*		Día 1	3.13 ±0.74*		
	Día 2	3.73 ±0.59*		Día 2	0.93 ±0.70*		
	Día 3	2.47 ±0.64*		Día 3	0.00 ±0.00*		
	Día 7	0.27 ±0.46*		Día 7	0.00 ±0.00*		

EM = Edad media del grupo en años
 RE = Rango de edad del grupo en años
 ECA = Estudio aleatorizado controlado
 %= porcentaje de mujeres del grupo
 * Valores medias ± SD.

Fig. 1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

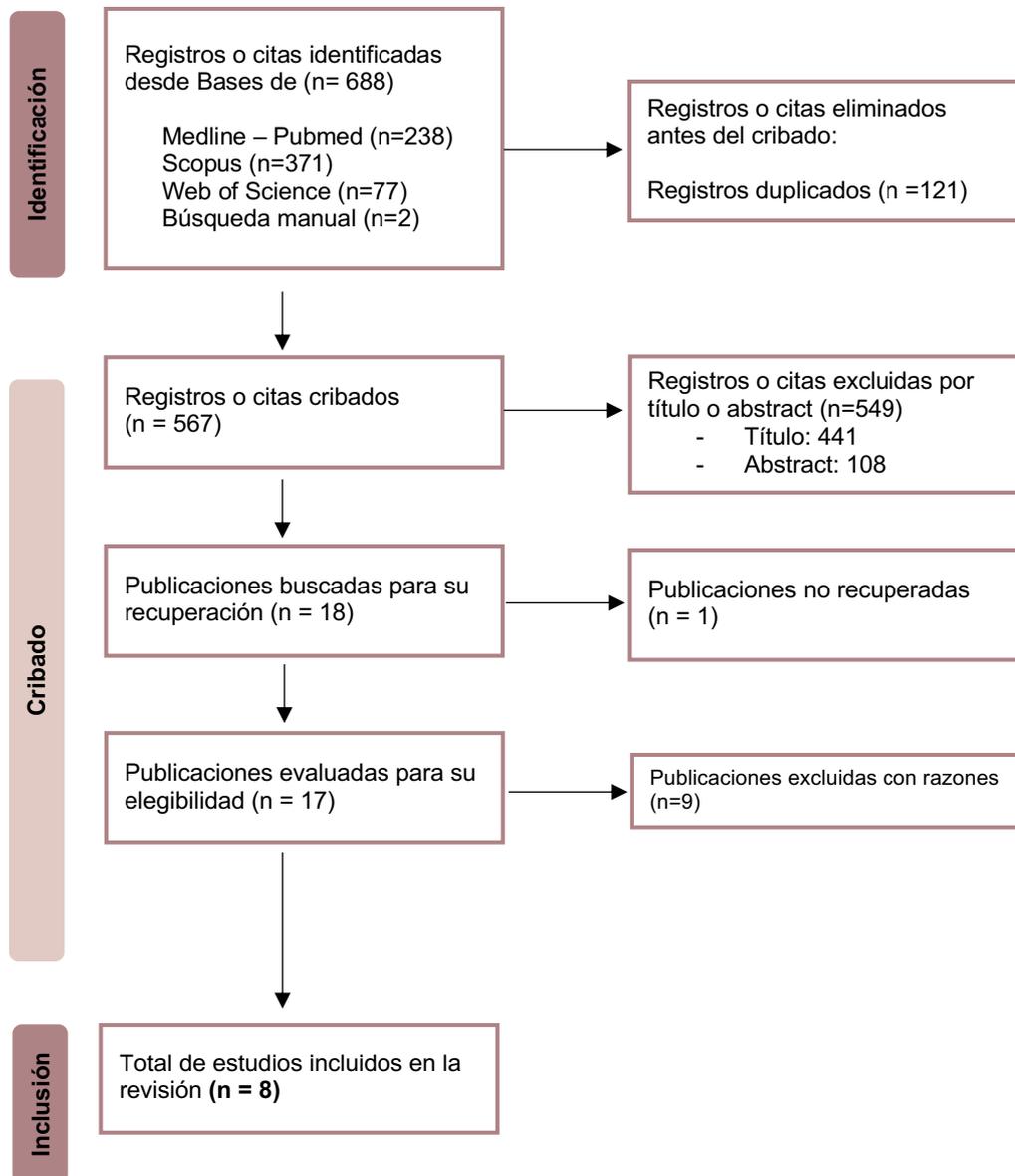


Fig. 2: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento participantes y personal (sesgo detección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
<i>Karlsmark y cols. 2008 (15)</i>	+	+	-	+	+	+	-
<i>Jautová y cols. 2018 (14)</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Boes y cols. 2020 (12)</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>Hargate y cols. 2006 (17)</i>	+	+	+	+	+	+	-
<i>Honarmand y cols. 2017 (18)</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>Dougal y cols. 2013 (16)</i>	+	+	+	+	+	+	-
<i>Semprini y cols. 2015 (13)</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>Khudhur y cols. 2017 (19)</i>	+	-	-	-	+	+	-

Fig. 3: Evolución del tamaño medio de las lesiones en mm² a lo largo de los días de tratamiento con ACY tópico al 5% versus LLLT, según Honarmand y cols. (18).

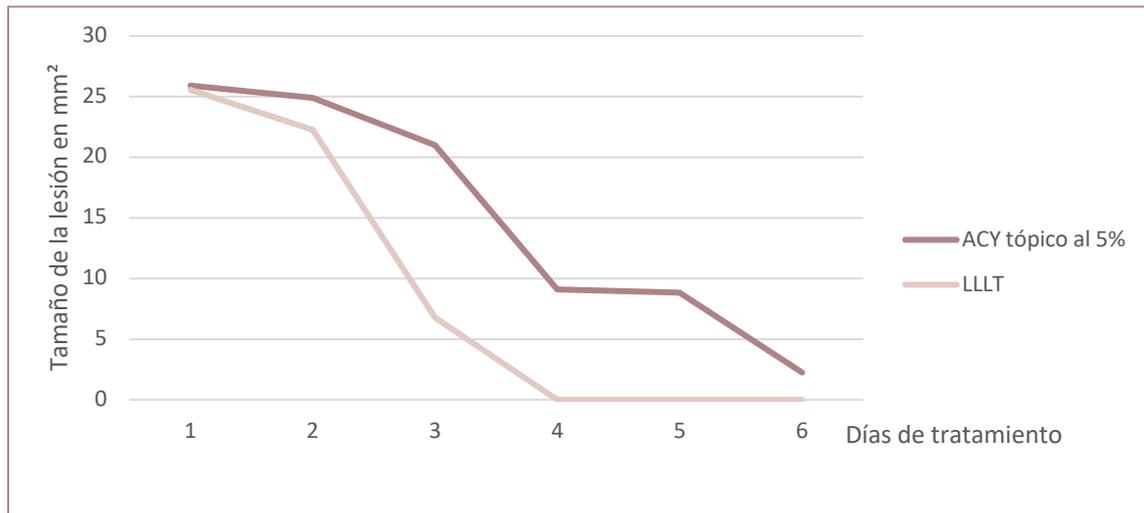


Fig. 4: Evolución del tamaño medio de las lesiones en mm a lo largo de los días de tratamiento con ACY tópico al 5% versus LLLT, según Khudhur y cols. (19).

