

Modulación endógena del dolor en el dolor orofacial crónico: revisión sistemática y metaanálisis

Endogenous pain modulation in chronic orofacial pain: a systematic review and meta-analysis

Estephan J. Moana-Filho¹, Alberto Herrero Babiloni², Nicole R. Theis-Mahon³

Traductor: Dr. Nicolás E. Barbosa

1. Division of TMD and Orofacial Pain, School of Dentistry, University of Minnesota, Minneapolis, MN, United States. /

2. Faculty of Dental Medicine, Université de Montreal; CIUSSS Nord Ile Montreal - Hopital du Sacre' - Coeur de Montre' al; CEAMSE-1300, 5400 Boul Gouin O. Montre' al, Canada. /

3. Health Sciences Libraries, University of Minnesota, Minneapolis, MN, United States.

Los patrocinios o intereses en competencia que pueden ser relevantes para el contenido se revelan al final de este artículo.

A.S.C. Rice y N. Attal contribuyeron igualmente a este trabajo.

(a) Departamento de Medicina Clínica, Centro Danés de Investigación del Dolor, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca; (b) Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Aarhus, Aarhus, Dinamarca; (c) División de Investigación Clínica y Traslacional, Departamento de Anestesiología, Centro del Dolor, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis, St Louis, Misuri, Estados Unidos; (d) División de Investigación y Terapia del Dolor Neurológico, Departamento de Neurología, Hospital Universitario Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Alemania; Departamentos de (e) Anestesiología y Medicina Perioperatoria, (f) Neurología y (g) Psiquiatría, Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Rochester, Rochester, New York, Estados Unidos; (h) Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Universidad de Queen y Hospital General de Kingston, Kingston, Ontario, Canadá, (i) Ilmarinen Mutual Insurance Company, Helsinki, Finlandia, (j) Grupo de Investigación de Función Cerebral, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Witwatersrand, Johannesburgo, Sudáfrica, (k) Escuela de Farmacia y Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Curtin, Perth, Australia, Departamentos de (l) Farmacia y, (m) Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Centro Médico Tufts, Facultad de Medicina de la Universidad de Tufts, Boston Massachusetts, Estados Unidos, (n) División de Anestesiología de Nuffield, Departamento de Neurociencias Clínicas de Nuffield, Investigación del Dolor, Universidad de Oxford, The Churchill, Oxford, Reino Unido; (o) División de Medicina del Dolor, Departamento de Anestesiología y Medicina de Terapia Intensiva, Universidad de Johns Hopkin, Baltimore, Maryland, Estados Unidos; (p) Sección de Bioestadística del NT, Departamento de Salud Pública, Universidad de Aarhus, Aarhus, Denmark; (q) Centro de Ciencias Clínicas del Cerebro, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido; (r) División de Ciencias de la Salud de la Población, Facultad de Medicina, Universidad de Dundee; Hospital y Facultad de Medicina de Ninewells, Dundee, Escocia; (s) Investigación del Dolor, Departamento de Cirugía y Cáncer, Facultad Imperial de Londres, London, Reino Unido; (t) INSERM U-987, Centro de Evaluación y Tratamiento del Dolor, Hospital Ambroise Paré, Asistencia Pública del Hospital de París, Boulogne-Billancourt, Francia.

*Dirección de correspondencia del autor: Danish Pain Research Center, Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Denmark Building 1A, Norrebrogade 44, DK-8000 Aarhus C, Denmark.

Tel.: 145 78464230; fax: 145 78463287. Correo electrónico: finnerup@clin.au.dk (N.B. Finnerup). El contenido digital complementario está disponible para este artículo. Las URL de las citas aparecen en el texto impreso y se proporcionan en las versiones HTML y PDF de este artículo en el sitio web de la revista. (www.painjournalonline.com). PAIN 2018;159:1441-1455.

© 2018 International Association for the Study of Pain - <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001263>

RESUMEN

Se sugirió a la modulación anormal endógena del dolor como un mecanismo potencial para el dolor crónico, es decir, mayor facilitación del dolor y / o alteración de la inhibición del dolor en la manifestación de los síntomas subyacentes. La función de modulación endógena del dolor puede ser testada utilizando métodos psicofísicos como la suma temporal del dolor (TSP) y la modulación condicionada del dolor (CPM), que evalúan la facilitación y la inhibición del dolor, respectivamente. Varios estudios han investigado la función de modulación endógena del dolor en pacientes con dolor orofacial no paroxístico (OFP) y han informado resultados mixtos. Este estudio tuvo como objetivo proporcionar, a través de una síntesis cualitativa y cuantitativa de la literatura disponible, estimaciones generales para las respuestas de TSP / CPM en pacientes con OFP en

ABSTRACT

Abnormal endogenous pain modulation was suggested as a potential mechanism for chronic pain, ie, increased pain facilitation and/or impaired pain inhibition underlying symptoms manifestation. Endogenous pain modulation function can be tested using psychophysical methods such as temporal summation of pain (TSP) and conditioned pain modulation (CPM), which assess pain facilitation and inhibition, respectively. Several studies have investigated endogenous pain modulation function in patients with nonparoxysmal orofacial pain (OFP) and reported mixed results. This study aimed to provide, through a qualitative and quantitative synthesis of the available literature, overall estimates for TSP/CPM responses in patients with OFP relative to

relación con los controles. Se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE, Embase y Cochrane, y 2 evaluadores examinaron las referencias de forma independiente. Se incluyeron 26 estudios para la revisión cualitativa y 22 estudios se incluyeron para el metaanálisis. Se utilizaron el metaanálisis tradicional y la estimación robusta de la varianza para sintetizar las estimaciones generales de la diferencia de medias estandarizada. La estimación estandarizada general para TSP fue de 0.30 (intervalo de confianza del 95%: 0.11-0.49; $P = 0.002$), con una heterogeneidad moderada entre los estudios [$Q (df = 17) = 41.8, P = 0.001; I^2 = 70.2\%$]. El tamaño estimado del efecto global de la modulación del dolor condicionado fue grande pero por encima del umbral de significación (estimación = 1.36; intervalo de confianza del 95%: - 0.09 a 2.81; $P = 0.066$), con una heterogeneidad muy grande [$Q (df = 8) = 108.3, P < 0.001; I^2 = 98.0\%$]. Los análisis de sensibilidad no afectaron la estimación general de TSP; para CPM, la estimación general se volvió significativa si se usaban modelos específicos de efectos aleatorios o si se eliminaba el estudio más influyente. El sesgo de publicación no estuvo presente en los estudios de TSP, mientras que influyó sustancialmente en la estimación general de CPM. Estos resultados sugieren una mayor facilitación del dolor y una tendencia al deterioro de la inhibición del dolor en pacientes con OFP no paroxística.

Palabras clave: Modulación del dolor endógeno, Dolor orofacial crónico, Sumatoria temporal del dolor, Modulación del dolor condicionado, Metaanálisis.

controls. MEDLINE, Embase, and the Cochrane databases were searched, and references were screened independently by 2 raters. Twenty-six studies were included for qualitative review, and 22 studies were included for meta-analysis. Traditional meta-analysis and robust variance estimation were used to synthesize overall estimates for standardized mean difference. The overall standardized estimate for TSP was 0.30 (95% confidence interval: 0.11-0.49; $P = 0.002$), with moderate between-study heterogeneity [$Q (df = 17) = 41.8, P = 0.001; I^2 = 70.2\%$]. Conditioned pain modulation's estimated overall effect size was large but above the significance threshold (estimate 1.36; 95% confidence interval: -0.09 to 2.81; $P = 0.066$), with very large heterogeneity [$Q (df = 8) = 108.3, P < 0.001; I^2 = 98.0\%$]. Sensitivity analyses did not affect the overall estimate for TSP; for CPM, the overall estimate became significant if specific random-effect models were used or if the most influential study was removed. Publication bias was not present for TSP studies, whereas it substantially influenced CPM's overall estimate. These results suggest increased pain facilitation and trend for pain inhibition impairment in patients with nonparoxysmal OFP.

Keywords: Endogenous pain modulation, Chronic orofacial pain, Temporal summation of pain, Conditioned pain modulation, Meta-analysis.

1. INTRODUCCIÓN

El dolor crónico tiene un impacto social profundo en los Estados Unidos con más pacientes adultos que lo padecen que aquellos afectados por enfermedades cardíacas, diabetes o cáncer combinados³⁶, y costos de tratamiento estimados que superan los 560 billones de dólares³⁷. Una parte significativa de este escenario está relacionado al dolor orofacial (OFP), que afecta a aproximadamente 39 millones de adultos (22%) en los Estados Unidos³⁸.

Los trastornos temporomandibulares (TMD) son las afecciones de OFP más prevalentes después del dolor de muelas, y afectan aproximadamente del 5% al 12% de la población, con estimaciones anuales de impacto económico entre 4 billones³⁹ y 32 billones de dólares⁴⁰. A pesar de esta carga social, el conocimiento actual sobre la fisiopatología de la OFP es insuficiente para generar diagnósticos basados en mecanismos, estrategias de tratamiento mejoradas o un pronóstico preciso, que son necesarios para tratar adecuadamente a estos pacientes y reducir los costos de atención médica asociados y los efectos secundarios relacionados con tratamientos ineficaces. Hasta dos tercios de los pacientes con TMD buscan atención para sus síntomas, y el 15% de estos pacientes desarrollan dolor

crónico⁶⁵. El dolor crónico de TMD generalmente se presenta sin una patología estructural clara o desproporcionada a los hallazgos físicos, y puede considerarse un «trastorno funcional» que probablemente comparte mecanismos fisiopatológicos con condiciones de dolor crónico que se superponen, como fibromialgia, síndrome del intestino irritable y dolor de espalda crónico^{1,55,96}. El dolor crónico de TMD generalmente se presenta como no paroxístico, afecta a más mujeres que hombres y el conocimiento actual de su etiología y mecanismos son limitados²⁵. Otras dos condiciones de OFP comparten características clínicas no paroxísticas similares: el desorden de dolor dento-alveolar persistente (PDAP) y el síndrome de boca ardiente (BMS). El desorden de dolor dentoalveolar persistente es un dolor persistente (> 3 meses), localizado en regiones dentoalveolares ocupadas actualmente o previamente por dientes en ausencia de patología detectable⁶⁶, con mayor preponderancia femenina y fisiopatología poco clara, a pesar de varias teorías propuestas⁶⁶. La persistencia de PDAP a menudo está presente después de un tratamiento endodóntico o una extracción quirúrgica de los dientes. El síndrome de boca ardiente es una sensación diaria de ardor / disestésica intraoral que no se explica por lesiones causales detectables presentes > 3 meses, y también es más prevalente en mujeres que en hombres y se han propuesto varios mecanismos etiológicos^{37,85}. Dadas las similitudes en las características clínicas y demográficas de TMD, PDAP y BMS, incluidas las que parecen ser en gran parte de naturaleza idiopática²⁰, además del hecho de que tanto PDAP^{4,50}, como BMS¹³ son frecuentemente comórbidos con TMD, parece razonable asumir una fisiopatología compartida entre estas tres condiciones crónicas superpuestas de OFP.

Varios mecanismos del sistema nervioso central (SNC) se han implicado en el dolor crónico en general⁸⁴ y en la OFP específicamente^{25,80}, incluida la sensibilización central, los desequilibrios en neurotransmisores del SNC y las anomalías del procesamiento somatosensorial^{2,25}. Este último incluye la modulación del dolor endógeno (EPM), caracterizado por la capacidad del SNC para modular la entrada nociceptiva de los tejidos periféricos, a medida que asciende a la médula espinal / tronco encefálico y al cerebro⁵⁹. La modulación endógena del dolor puede conducir a un aumento o inhibición de la percepción del dolor dependiendo de la salida combinada de los mecanismos del SNC implicados en el procesamiento de señales nociceptivas, y se ha sugerido que la EPM anormal podría ser parte de la fisiopatología del dolor crónico³.

La modulación endógena del dolor se puede probar clínicamente utilizando métodos psicofísicos. Para evaluar la facilitación del dolor, se puede realizar la suma temporal del dolor (TSP) administrando estímulos nocivos supraumbrales repetidamente en frecuencias > 0,33Hz que conducen a una mayor percepción del dolor⁷¹, y se considera un correlato clínico del fenómeno de liquidación que está asociado con sensibilización central^{57,58}. La inhibición del dolor se puede evaluar aplicando un estímulo nocivo solo sobre un sitio del cuerpo, y luego repitiéndolo simultáneamente con o después de que se presente un segundo estímulo nocivo en un sitio distante del cuerpo. Dicho protocolo de prueba se conoce como modulación condicionada del dolor (CPM)⁹⁵ y se considera el equivalente clínico de la prueba de «dolor inhibe el dolor» en modelos animales, que desencadena controles inhibidores nocivos difusos⁴⁵. Las respuestas tanto de TSP^{18,31} como de CPM⁴⁷ han sido ampliamente investigadas en muestras de pacientes con dolor crónico y los resultados informados sugieren que la EPM anormal, es decir, mayor facilitación del dolor y/ o inhibición del dolor alterada, está presente en esos pacientes en comparación con los controles sin dolor.

La función de la modulación del dolor endógeno también se ha evaluado en condiciones crónicas de OFP con resultados contradictorios. El trastorno temporomandibular es la afección más estudiada con informes iniciales que sugieren una EPM alterada en pacientes en relación con los controles^{39,53,54}. Algunos estudios posteriores respaldaron estos resultados^{24,41}, mientras que otros no encontraron tales alteraciones^{21,81}. También el caso de PDAP, donde se han informado respuestas CPM, tanto normales⁵ como dispares⁶⁴. El síndrome de boca ardiente se ha investigado utilizando diversos métodos que incluyen pruebas sensoriales cuantitativas y neurofisiológicas^{20,37}, pero se sabe poco sobre la función de la EPM en esta población de pacientes. En conjunto, estos resultados contradictorios y la falta de

análisis agregado de esta literatura impiden cualquier conclusión sólida sobre la función de EPM en pacientes con OFP crónica.

Para abordar esta brecha en nuestro conocimiento sobre la función de EPM en la OFP crónica, realizamos una revisión sistemática de la literatura seguida de un metaanálisis. Nuestros objetivos fueron: 1- resumir cualitativamente los estudios disponibles de la función de EPM evaluados en pacientes con OFP que presentan dolor no paroxístico, y 2- realizar una síntesis cuantitativa de las respuestas de TSP y CPM en pacientes con OFP crónica en relación con los controles sin dolor.

2. MÉTODOS

Realizamos esta revisión sistemática y metaanálisis siguiendo la declaración de elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA)^{48,61}. El enfoque de esta revisión se definió en poblaciones, intervenciones, comparaciones y resultados específicos, es decir, PICO elementos, respaldados por la Cochrane Collaboration³².

2.1. Criterio de elegibilidad

Los criterios de inclusión para la revisión sistemática se desarrollaron utilizando un marco basado en los siguientes componentes PICO:

1. Población (P). Adultos (> 18 años) que no tenían dolor o recibieron un diagnóstico de TMD, PDAP o BMS según los criterios de diagnóstico publicados. Los ejemplos incluyen los criterios de diagnóstico de investigación para TMD¹⁶ y los criterios de diagnóstico basados en el consenso de expertos para PDAP^{66,93} y BMS²⁷. El dolor post endodóntico persistente, si está presente durante > 3 meses, se ajusta a los criterios de PDAP como se define aquí⁶⁶ (ver también criterios de búsqueda en la **Tabla complementaria S1**, disponible en línea en <http://links.lww.com/PAIN/A578>);

2. Intervenciones (I), Prueba de EPM para:

a) Facilitación del dolor: TSP como correlato psicofísico del fenómeno de acabado informado de estudios electrofisiológicos en modelos animales^{57,58}: Estímulos nocivos supraumbrales repetidos a una frecuencia de > 0.33Hz;

b) Inhibición del dolor: CPM como correlato psicofísico de los controles inhibidores nocivos difusos medidos en estudios con animales⁴⁵: Presentación de un estímulo de prueba nocivo solo, luego nuevamente concurrente (paralelo) o inmediatamente después (secuencial) de un segundo estímulo nocivo (condicionante) presentado en cualquier parte del cuerpo;

3. Comparación (C). Comparación entre pacientes con OFP y controles sin dolor;

4. Resultados (O). Medidas de resultado para:

a) Suma temporal del dolor: Percepción del dolor evocada por el estímulo de prueba cuando se presentó por primera vez y después de varias presentaciones repetidas. Los ejemplos incluyen el índice de recuperación, la diferencia de las calificaciones de dolor entre el estímulo inicial y el último, y la pendiente de una línea de regresión ajustada para las primeras cinco calificaciones de dolor.

b) Modulación condicionada del dolor: Percepción del dolor evocada por el estímulo de prueba presentado solo y nuevamente durante o inmediatamente después de la presentación del estímulo condicionante. La percepción del dolor se podría determinar usando calificaciones de dolor, por ejemplo, escala de calificación numérica de 0 a 100, para una intensidad de estímulo predefinida o unidades físicas para la intensidad de estímulo, por ejemplo, kPa o mA, para un umbral de dolor predefinido.

No hubo restricciones para el idioma o la fecha de publicación. Se excluyeron los estudios que no incluyeron un grupo de control sin dolor. Además de los criterios anteriores, los estudios incluidos también debían informar datos para las medidas de resultado de las pruebas de EPM (media, SD) y tamaños de muestra (u otros datos que permitieran determinarlos), tanto para los grupos de pacientes como de control para poder ser incluidos en el análisis cuantitativo.

2.2. Estrategia de búsqueda

Las búsquedas de literatura fueron realizadas por un bibliotecario capacitado (N.T.M.). Se desarrollaron estrategias de búsqueda de vocabulario controlado (términos MeSH) y palabras clave para MEDLINE (Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, MD) a través de la interfaz de Ovid [(1946- al presente, Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE (R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions (R)] y traducido a Embase (1947-2017 semana 44, Elsevier, Amsterdam, Países Bajos) y al Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, todo el 12 de abril de 2017. La tabla complementaria S1 (disponible en línea en <http://links.lww.com/PAIN/A578>) describe la estrategia de búsqueda detallada. Los resultados de la búsqueda se importaron de las diferentes bases de datos a EndNote X8 (Clarivate Analytics, Filadelfia, PA) para la deduplicación y la gestión de referencias. Posteriormente, todas las referencias encontradas fueron exportadas a una hoja de cálculo con la siguiente información: autores, año de publicación, título del artículo, revista, volumen, número y resumen. Se realizó una búsqueda actualizada y final el 24 de octubre de 2017. Se realizaron búsquedas adicionales utilizando las listas de referencias de los estudios incluidos y revisiones sobre EPM para identificar estudios adicionales potencialmente elegibles publicación, título del artículo, revista, volumen, número y resumen. Se realizó una búsqueda actualizada y final el 24 de octubre de 2017. Se realizaron búsquedas adicionales utilizando las listas de referencias de los estudios incluidos y revisiones sobre EPM para identificar estudios adicionales potencialmente elegibles.

2.3. Selección de referencias y evaluación de elegibilidad

Todas las referencias identificadas fueron evaluadas de forma independiente por dos de los autores (E.J.MF. y A.H.B.) en función de los títulos y resúmenes de las referencias. Los dos evaluadores se capacitaron para aplicar los criterios de elegibilidad utilizando veinte referencias seleccionadas al azar, que fueron revisadas de forma independiente por cada evaluador que anotó los motivos de la exclusión. Luego, los evaluadores se reunieron para comparar los resultados de la selección y se discutieron los desacuerdos hasta que se alcanzó un consenso basado en los criterios de elegibilidad especificados descriptos anteriormente. Si quedaba algún desacuerdo después de la reunión, se solicitaba el arbitraje de investigadores clínicos con experiencia en metaanálisis de la Facultad de Odontología de la Universidad de Minnesota y se consideraba definitivo. Posteriormente, se llevó a cabo un procedimiento de calibración con cincuenta referencias adicionales seleccionadas al azar. La concordancia entre evaluadores se calculó utilizando un kappa ajustado por predominio y sesgo (PABA)⁸, lo que resultó en un acuerdo «casi perfecto» (PABA kappa = 0,96) de acuerdo con las pautas propuestas para la interpretación de kappa⁴.

A continuación, ambos evaluadores examinaron las referencias restantes (= 3.629), también con un acuerdo entre evaluadores «casi perfecto» (PABA kappa = 0.98). Ambos evaluadores recuperaron y revisaron el texto completo de las referencias con información insuficiente en el título y el resumen para la evaluación de elegibilidad. Se utilizó el mismo proceso que durante el entrenamiento y la calibración para llegar a un consenso sobre qué artículos cumplían los criterios de inclusión para la revisión sistemática y el metaanálisis.

2.4. Extracción de datos y variables de estudio

El texto completo de todos los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión se adquirió en formato electrónico. La extracción de datos fue realizada por un revisor (E.J.MF.) utilizando formularios estandarizados, que luego fueron verificados de forma independiente por el segundo revisor (A.H.B.), y los desacuerdos se resolvieron mediante conciliación y consenso. Los datos extraídos para la revisión sistemática incluyeron: número de pacientes con OFP y controles, número de mujeres y hombres en cada grupo, edad media, duración del dolor, tipo de estímulo de prueba (eléctrico, calor nocivo, pinchazo y presión), ubicación del estímulo de prueba (trigémico o no

trigémico), diseño de grupo relativo al cálculo del tamaño del efecto (dos grupos independientes, preprueba-posprueba-control) y resultados de las pruebas estadísticas de las comparaciones entre grupos para las medidas de resultado.

Para el metaanálisis, se recopilaron los datos descriptivos necesarios para calcular los tamaños del efecto en forma de diferencias de medias estandarizadas (valores medios, SDs y tamaños de muestra). Un problema en la recopilación de estos datos es que se pueden informar de diferentes maneras. Por ejemplo, muchos estudios informaron las medidas de resultado de EPM para cada grupo (pacientes y controles) como la proporción de las calificaciones de dolor del estímulo de prueba cuando se presenta con el estímulo de acondicionamiento (para CPM) o después de una presentación repetida (para TSP) en relación con las calificaciones de dolor para la presentación inicial del estímulo de prueba solo [diseño de 2 grupos independientes (2indgrp)]. Alternativamente, esos resultados a veces se informaron como dos valores medios por grupo: calificación media de dolor para la presentación inicial del estímulo de prueba y otra calificación media durante CS (CPM) o presentación repetida (TSP) [(diseño pretest-posttest-control (pptc)]. Se incluyeron todos los datos disponibles de cada estudio, lo que para algunos estudios significó incluir la misma medida de resultado informada en ambos sentidos (2indgrp y pptc). Otro problema encontrado fueron las medidas de resultado que se informaron como mediana y rango, que requerían conversión a media y SD utilizando las guías publicadas³⁵. Cuando los datos necesarios para el cálculo del tamaño del efecto no estaban disponibles en el artículo publicado y/o archivos complementarios, se solicitó a los autores del estudio, con dos intentos de contacto con un mes de diferencia.

2.5. Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo fue evaluado de forma independiente por ambos revisores (EJ MF. y AHB) utilizando criterios desarrollados para un metaanálisis de CPM en dolor crónico⁴⁷. En resumen, se consideraron cuatro categorías de acuerdo con los siguientes criterios: 1- si el estudio del personal que evaluaba las medidas de resultado estaba cegado a la asignación del grupo de participantes; 2- si los casos eran representativos de la población, evaluados mediante el uso de criterios reconocidos internacionalmente y una descripción clara de las fuentes de las muestras de población de pacientes reclutadas; 3- si los casos y controles eran comparables por edad y sexo; y 4- si el análisis controló los factores de confusión conocidos de las pruebas sensoriales, es decir, consumo de medicación/caféina antes de la prueba de EPM, dolor clínico presente el día de la prueba, hora del día en que se realizó la prueba, fase del ciclo menstrual (para mujeres) y detección de participantes con afecciones que se sabe que influyen en las pruebas sensoriales (otras afecciones de dolor crónico, neuropatía diabética, etc.).

Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática se evaluaron para cada una de estas categorías y se clasificaron como de riesgo bajo (=0), moderado (=1) o alto (=2)⁴⁷. Para cada estudio, la suma de las puntuaciones de las cuatro categorías representa el total riesgo de sesgo, que va de 0 (riesgo bajo) a 8 (riesgo alto).

2.6. Síntesis y análisis de datos

Todos los análisis se implementaron utilizando el sistema R (v.3.4.2)⁷³ y los paquetes “metafor” (v2.0.0)⁹⁰, “robmeta” (v2.0)⁹¹, y “weighttr” (v1.1.2)⁹¹. Los valores de $P < 0,05$ se consideraron significativos.

El tamaño del efecto para cada estudio individual se calculó como la diferencia media estandarizada utilizando la función «escalc» (paquete «metafor»). Para el diseño de dos grupos independientes, los tamaños del efecto se calcularon como g^{sc} de Hedges; para el diseño pretest-posttest-control, estimamos los tamaños del efecto estandarizados utilizando la SD del pretest combinada⁶². Estos cálculos se realizaron de una manera que los tamaños del efecto positivo representaron un aumento de TSP / CPM deteriorado en el grupo de pacientes en relación con los controles sin dolor, mientras que los tamaños del efecto significaron TSP no incrementado/ CPM no deteriorado.

Para abordar el problema de los tamaños de efecto múltiples informados por los estudios individuales, se utilizaron dos enfoques metaanalíticos. El metaanálisis tradicional se realizó promediando todos los tamaños del efecto para una prueba de EPM determinada (TSP o CPM) informada por un solo estudio. Por lo tanto, en este enfoque, cada estudio contribuyó solo con un tamaño del efecto por prueba de EPM, satisfaciendo el supuesto de independencia de los tamaños estimados del efecto. Luego, se ajustó un modelo de efectos aleatorios utilizando el estimador de máxima verosimilitud restringida a través de la función «rma» (paquete «metafor»), ya que este modelo ha demostrado ser eficiente y aproximadamente insesgado⁸⁰. La heterogeneidad se evaluó mediante dos métodos³³:

1. Prueba Q de Cochran, donde un valor de $P < 0,05$ denota heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios;
2. Estadístico I^2 , el porcentaje de variabilidad total en la estimación del tamaño del efecto debido a la heterogeneidad más que al azar. Los valores de I^2 se evaluaron como bajos (=25%), medianos (=50%) y grandes (=75%) heterogeneidad, respectivamente (Del Re, 2015).

El segundo enfoque metaanalítico utilizado fue la estimación de varianza robusta (RVE), un método propuesto recientemente que permite la síntesis de tamaños de efecto dependientes cuando no hay información disponible sobre su estructura de covarianza²⁹. De esta manera, se manejan las dependencias del tamaño del efecto dentro del estudio evitando la pérdida de información debido al promedio. Se implementó un metaanálisis de estimación de varianza sólida para cada prueba de EPM usando la función «robu» del paquete «robumeta», usando la correlación predeterminada del tamaño del efecto dentro del estudio ($Rho = 0.8$) y el ajuste para muestras pequeñas⁸⁶ para ajustarse a los modelos de metarregresión.

Los análisis de sensibilidad exploraron la influencia de diferentes factores en las estimaciones del tamaño del efecto general de TSP y CPM. Para el metaanálisis tradicional, examinamos: 1- el impacto del modelo de efectos aleatorios utilizado, recalculando las estimaciones generales utilizando siete estimadores adicionales disponibles a través de la función «rma» [Hunter - Schmidt, Hedges, DerSimonian - Laird, Sidik- Jonkman, Maximum - Likelihood, Bayes Empirical, y estadístico Q generalizado (GENQ)]; y 2- análisis de «exclusión», para evaluar si la eliminación de algún estudio individual del metaanálisis influiría en las estimaciones generales. Para el metaanálisis RVE, realizamos un análisis de sensibilidad para determinar cómo los diferentes valores de correlación dentro del estudio (valores Rho de 0 a 1, en pasos de 0,2) influyen en las estimaciones generales.

Se realizó una metarregresión con moderadores que potencialmente podrían explicar la heterogeneidad del tamaño del efecto para el metaanálisis tradicional: edad media (< 40 años y > 40 años) y sexo de los participantes (mujeres y mixtos), así como condición de OFP (TMD, PDAP y BMS). Además de estos moderadores, para el metaanálisis RVE también investigamos la influencia de la ubicación del estímulo de la prueba (trigémico o no trigémico), el tipo de estímulo de la prueba (eléctrico, pinchazo, presión o calor nocivo) y el diseño del estudio del tamaño del efecto (dos grupos independientes, pretest-postest-control). Se realizó la prueba Q, donde el componente «Qmodel» representa la dispersión de los tamaños del efecto explicada por el moderador o moderadores evaluados. Un «Qmodel» estadísticamente significativo ($P < 0,05$) sugiere que los moderadores influyen en la estimación del tamaño del efecto general.

Finalmente, usamos medidas de diagnóstico para identificar estudios que podrían ser valores atípicos potenciales y «casos influyentes»^{90,91}. Estas medidas incluyen: residuos estandarizados externamente, valores DFFITS, distancias de Cook, razones de covarianza, estimaciones de tau² y estadísticas de prueba para heterogeneidad (residual) (QE) cuando se elimina cada estudio por turno, los elementos diagonales de la matriz del sombrero y las ponderaciones (en %) dadas a los resultados observados durante el ajuste del modelo. Estos son equivalentes a los diagnósticos de casos y valores atípicos para los modelos de regresión estándar, adaptados al metaanálisis al considerar tanto la variabilidad del muestreo como la heterogeneidad entre estudios. Los grandes cambios relativos en las diversas medidas de un estudio individual en comparación con los demás justifican un examen más detenido de sus características⁹¹.

2.7. Evaluación del sesgo de publicación

El sesgo de publicación puede ejercer una influencia sustancial en un metaanálisis, por lo que utilizamos varios enfoques para estimarlo y, cuando está presente, corregirlo.

Primero, determinamos el N a prueba de fallas de Rosenthal («análisis de cajón de archivos») que estima el número de estudios no publicados que deberían existir para convertir una estimación del tamaño de efecto general significativo en uno no significativo⁷⁷.

En segundo lugar, evaluamos visualmente la simetría en el embudo gráfico, que representaron los tamaños del efecto de los estudios frente a sus respectivos errores estándar. Para probar formalmente el sesgo de publicación, primero realizamos un modelo de regresión utilizando tamaños de efecto y sus errores estándar que detectan la asimetría del gráfico de embudo al evaluar la distancia de la intersección desde el origen⁷, luego una prueba de correlación de rango entre las estimaciones del tamaño del efecto y sus varianzas, donde el sesgo de publicación está representado por una correlación significativa⁷.

Finalmente, si el sesgo de publicación estaba presente, lo corregimos utilizando dos métodos: 1- recortar y rellenar⁵, una técnica no paramétrica que estima el número de estudios faltantes en un metaanálisis y proporciona una estimación del tamaño del efecto general corregido. Esta corrección se realiza eliminando los resultados más extremos de un lado del gráfico del embudo, luego “llenándolos” agregando tamaños de efectos pequeños simulados de manera iterativa; 2- modelos de función de ponderación para el sesgo de publicación⁸⁸, que representan el proceso mediante el cual es más probable que algunos estudios se publiquen más que otros en función de algunas características, por ejemplo, la significancia estadística. Los modelos “one-tailed” representan un sesgo de publicación que favorece los estudios que informan un aumento significativo de TSP y/o respuestas de CPM deterioradas para los pacientes con OFP en comparación con los controles sin dolor, mientras que el sesgo de «2-tailed» favorecería la publicación de estudios que informan efectos significativos en cualquier dirección (TSP aumentado/ no aumentado y/o CPM alterado / no alterado). El paquete “weighttr” se utilizó para implementar este análisis usando cuatro funciones de peso⁸⁸: selección moderada de 1-tailed, selección severa de 1-tailed, selección moderada de 2-tailed y selección severa de 2-tailed.

2.8. Análisis complementario para condiciones específicas de dolor orofacial

Para cada condición de OFP y prueba de EPM que tenían tamaños de efecto calculados a partir de tres o más estudios, realizamos un metaanálisis tradicional para presentar resultados específicos para la población de pacientes y la prueba de EPM informada, ya que los lectores pueden estar interesados en resultados más granulares.

3. RESULTADOS

Después de la selección de referencias y la evaluación de la elegibilidad del texto completo, se incluyeron 26 estudios publicados para la síntesis cualitativa (**Figura 1**). Ambos evaluadores pudieron llegar a un consenso sobre todos los desacuerdos que surgieron durante la selección y la evaluación de texto completo; por lo tanto, no había necesidad de escalarlo al arbitraje de otros.

Doce estudios no informaron datos suficientes para cumplir con los criterios de inclusión para la síntesis cuantitativa, es decir, el metaanálisis. Se contactó con los autores de esos estudios por correo electrónico en dos ocasiones con un mes de diferencia y se recibieron respuestas para ocho estudios pero no para los otros cuatro, lo que llevó a su exclusión de la síntesis cuantitativa^{68,70,74,78}.

La **Figura 1** muestra los 22 estudios que se incluyeron en el metaanálisis. Las características descriptivas de todos los estudios incluidos se resumen en las **Tablas 1 y 2** para TSP y CPM, respectivamente.

3.1. Características de la población de estudio

El enfoque aquí está en las muestras de población de los 22 estudios incluidos en el metaanálisis, ya que estos estudios se utilizaron para calcular las estimaciones del tamaño del efecto general para TSP y CPM. 894 pacientes con OFP (89,3% mujeres) y 2.300 controles sin dolor (63,8% mujeres) se incluyeron en estudios que informaron medidas de resultado de TSP, mientras que los estudios que informaron resultados de CPM incluyeron 257 pacientes con OFP (86,8% mujeres) y 243 controles sin dolor (84,4% mujeres). Un solo estudio que informó los resultados de TSP contribuyó con 1.818 participantes (185 pacientes y 1633 controles)²⁴. Doce estudios informaron que la edad media de sus muestras era menor de 40 años (un estudio no informó la edad media específica del grupo). La duración media del dolor informada para los pacientes con OFP fue de > 1,5 años (máximo = 14,5 años)⁹; de los 22 estudios no informaron este descriptor (**Tablas 1 y 2**).

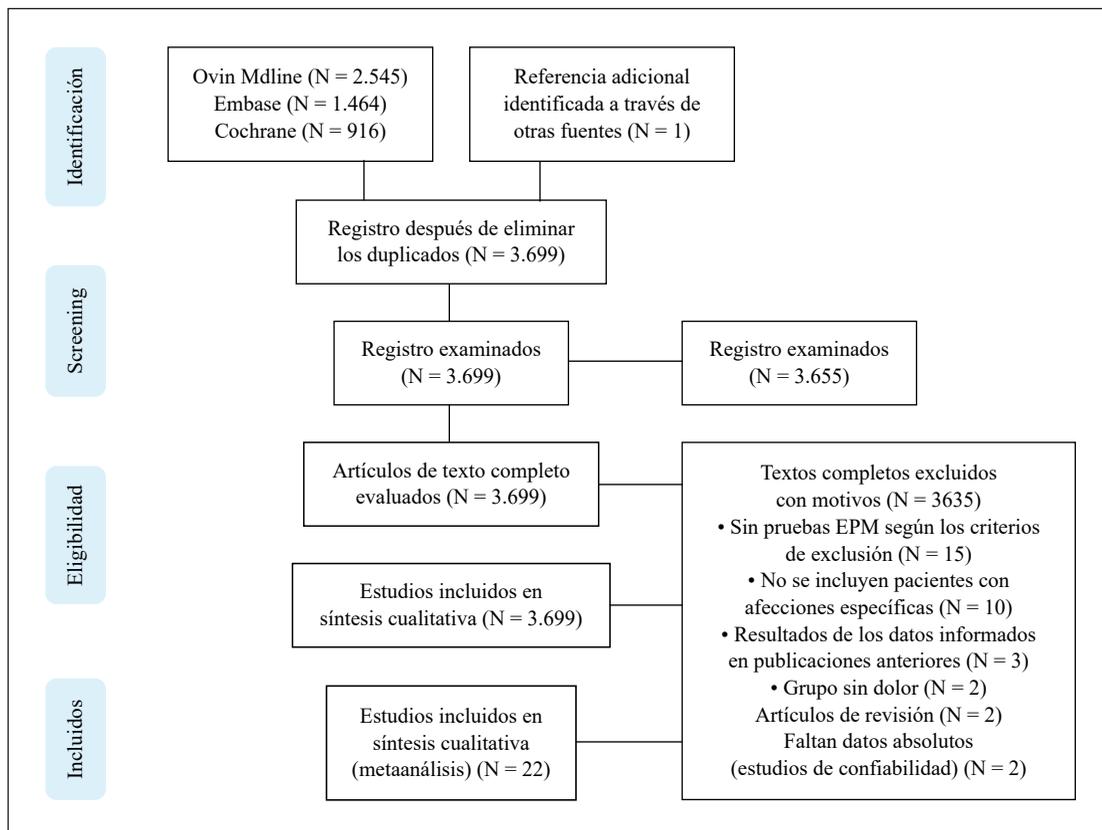


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. EPM modulación de dolor endógeno.

3.2. Síntesis cualitativa (revisión sistemática)

De los estudios incluidos en la revisión sistemática ($k = 26$), 22 informaron resultados de TSP en pacientes con TMD ($k = 16$), PDAP ($k = 5$), o BMS ($k = 1$) (**Tabla 1**). El estímulo de prueba más utilizado fue el pinchazo ($k = 13$), seguido del calor nocivo ($k = 7$) y la presión ($k = 3$). La ubicación del cuerpo del estímulo de la prueba incluyó sitios con inervación del trigémino en cinco estudios, no trigémino en ocho, y -tanto trigémino como no trigémino- en nueve estudios. Sólo un estudio encontró que la TSP aumentaba dentro del territorio del trigémino, mientras que seis estudios informaron un aumento de la TSP en sitios del cuerpo que no eran del trigémino. El riesgo de sesgo para los estudios de TSP incluidos en el metaanálisis osciló entre 2 y 6, con una mediana de 4.

Los resultados de la modulación condicionada del dolor se informaron en nueve estudios (**Tabla 2**), y siete incluyeron pacientes con TMD. El tipo de estímulo de prueba que se utilizó con más frecuencia fue la presión ($k = 5$), y la mitad de los estudios ($k = 5$) evaluaron sitios corporales tanto del trigémino

como del no trigémico, con tres estudios que informaron CPM deficiente en ambos lugares. El riesgo de sesgo en los estudios CPM tuvo una distribución similar a la de TSP (mediana = 4).

Estudios incluidos en metaanálisis	Población	Sexo	Muestra (% mujeres)	Edad media	Duración media del dolor (años)	Estímulo de la prueba	Ubicación del estímulo	Resultados de los pacientes vs. controles Trigeminal	Resultados de los pacientes vs. controles No trigeminal	Riesgo de sesgo
Maixner et al ⁵⁴	TMD	Fem.	23 (100)	<40	4,5 (4,5)	Calor nocivo	No trigeminal	–	No aumentado	4
Sarlani et al ⁷⁹	TMD	Fem.	24 (100) 25 (100)	<40	4 (5,1)	Presión	No trigeminal	–	Aumentado	3
Baad Hansen et al ³	PDAP	Mixto	10 (70,0) 10 (60,0)	>40	8,8 (14,1)	Pinchazo	Trigeminal	No aumentado	–	8
Greenspan et al ²⁴	TMD	Mixto	185 (83,8)	•	•	Pinchazo y calor nocivo	No trigeminal	–	Aumentado No aumentado	6
Ribeiro Dasilva et al ⁷⁵	TMD	Mixto	1.633(56,6) 49 (55,3)	>40 >40	3,5 (2,6)	Calor nocivo	No trigeminal	–	No aumentado	3
Sato et al ⁸¹	TMD	Fem.	70 (47,1) 13 (100)	>40	–	Calor nocivo	Ambos	No aumentado	No aumentado	3
Baad–Hansen et al ⁶	PDAP	Mixto	20 (100) 47 (85,1)	>40	1,5–20 (solo)	Pinchazo rango reportado)	Ambos	–	No aumentado	4
Chen et al ⁹	TMD	Fem.	69 (76,8) 159 (100)	<40	9,5 (8,3)	Calor nocivo	No trigeminal	–	Aumentado	5
Garret et al ⁹	TMD	Fem.	131 (100) 30 (100) 30 (100)	<40	8.1(1–,1)	Presión	No trigeminal	–	No aumentado	4
Kothari et al ⁴³	TMD	Mixto	34 (79,4)	<40	•	Pinchazo	No trigeminal	–	No aumentado	4
Nasri–Heir et al ⁶⁴	PDAP	Mixto	34 (73,5) 27 (74,1)	>40	•	Pinchazo	Ambos	–	–	4
Porporatti et al ⁶⁹	PDAP	Mixto	27 (76,0) 25 (76,0)	>40	3,5 (2,6)	Pinchazo	Trigeminal	No aumentado	–	4
Gil–Martínez et al ²³	TMD	Fem.	19 (100) 20 (100)	>40	•	Pinchazo	Ambos	Aumentado	Aumentado	4
Higenber Sydney et al ³⁴	TMD	Fem.	20 (100) 20 (100)	>40	•	Pinchazo	Ambos	No aumentado	Aumentado	2
Janal et al ³⁸	TMD	Fem.	125 (100)	<40	8,9 (8,3)	Calor nocivo	No trigeminal	–	No aumentado	4
Kothari et al ⁴²	TMD	Mixto	43 (100) 58 (82,8) 41 (73,2)	<40	•	Pinchazo	Trigeminal	No aumentado	–	5
Yang et al ³⁸	TMD	Mixto	40 (80,0)	>	14,5 (21,1)	Pinchazo	Ambos	–	–	4
Hartmann et al ²⁶	BMS	Mixto	70 (51,4) 5 (80,0) 8 (100)	>40	1,9*	Pinchazo	Ambos	No aumentado	–	6
Estudios no incluidos en el metaanálisis										
Sarlani et al ⁷⁸	TDM	Mixto	43 (62,8) 20 (0,0)	<40	–	Presión	No trigeminal	–	Aumentado	–
Plau et al ⁶⁸	TMD	Mixto	23 (8,7) 18 (83,3)	>40	–	Pinchazo	Ambos	No aumentado	No aumentado	–
Raphael et al ⁷⁴	TMD	Fem.	19 (100)	<40	1*	Calos nocivo	Ambos	No aumentado	No aumentado	–
Porporatti et al ⁷⁰	PDAP	Mixto	17 (100) 20 (75,5) 20 (70,0)	<40	–	Pinchazo	Trigeminal	No tringeminal	–	–

Tabla 1. Características descriptivas de los estudios de suma temporal del dolor (TSP) (TSP).

3.3. Síntesis cuantitativa (metaanálisis)

Se calcularon 27 tamaños de efecto (18 para TSP y 9 para CPM) a partir de los 22 estudios incluidos en el metaanálisis (algunos estudios informaron tamaños de efecto para ambas pruebas de EPM). Esos tamaños de efecto se calcularon principalmente a partir de estudios de TMD (TSP = 13 y CPM = 7), mientras que PDAP (TSP = 4 y CPM = 2) y BMS (TSP = 1 y CPM = 0) contribuyeron sustancialmente con menos tamaños de efecto.

3.3.1.1. Suma temporal del dolor. La estimación del tamaño del efecto estandarizado general para TSP fue de 0,30 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,11-0,49; $P = 0,002$], que se considera un tamaño del efecto «pequeño» a «mediano» según la convención de Cohen¹² y sugiere que TSP se incrementa en pacientes con OFP en comparación con controles sin dolor. La **Figura 2A** muestra los tamaños del efecto de los estudios individuales para TSP y sus respectivos IC del 95%; los IC del 95% de la mayoría de los estudios incluyen la estimación general, con la excepción de Nasri-Heir et al.⁴⁰ y Sarlani et al.⁴¹. Se encontró una heterogeneidad de mediana a grande entre los estudios [$Q (df = 17) = 41,8, P = 0,001; I^2 = 70,2\%$ (IC del 95%: 44,3% -90,9%)]. Los análisis de sensibilidad mostraron que los diferentes estimadores para los modelos de efectos aleatorios tuvieron un impacto mínimo en la estimación general (mínimo = 0,26, máximo = 0,31, todos valores de $P < 0,01$), al igual que el análisis de «dejar uno fuera» (mínimo = 0,23, máximo = 0,33, todos valores de $P < 0,006$). Estos resultados también apoyan un aumento de TSP en pacientes con OFP. La metarregresión encontró que solo el sexo de los participantes influyó en la estimación del tamaño del efecto general [$Q_{\text{modelo}} (df = 1) = 4,01; P = 0,045$], y los estudios que incluyeron solo mujeres ($k = 8$) mostraron un tamaño del efecto «medio» ($P = 0,51, P < 0,001$), mientras que aquellos que incluían a los sexos mixtos ($k = 10$) mostraron una estimación del tamaño del efecto “pequeño” ($= 0,14, P = 0,248$). La edad media ($P = 0,452$) y la condición de OFP ($P = 0,144$) no fueron moderadores estadísticamente significativos.

El estudio de Sarlani et al.⁴¹ se consideró un «caso influyente» entre los estudios de TSP (**Figura Complementaria S1A**, disponible en línea en <http://links.lww.com/PAIN/A578>). Después de excluir este estudio del metaanálisis, la estimación general de TSP fue de 0,23 (IC del 95%: 0,14-0,33; $P < 0,001$), prácticamente sin heterogeneidad entre los estudios restantes [$Q (df = 16) = 20,3, P = 0,206; I^2 = 0,01\%$ (IC del 95%: 0,01% -77,6%)].

3.3.1.2. Modulación condicionada del dolor. Para CPM, la estimación del tamaño del efecto general fue grande, pero no alcanzó significación estadística (estimación estandarizada = 1,36; IC del 95%: 20,09 a 2,81; $P = 0,066$), mientras que hubo una gran heterogeneidad entre los estudios [$Q (df = 8) = 108,3, P < 0,001; I^2 = 98,0\%$ (IC del 95%: 95,6% -99,5%)] (**Figura 2B**). La elección del modelo de efectos aleatorios afectó la estimación general: 2 de los 7 estimadores dieron una estimación del tamaño del efecto general significativo [estimación de DerSimonian-Laird = 1,18 (IC del 95%: 0,43-1,94; $P = 0,002$); estimación de HunterSchmidt = 1,15 (IC del 95%: 0,45-1,86; $P = 0,001$)].

El análisis de “dejar uno fuera” mostró que cuando se eliminó el estudio de King et al.⁴², la estimación se volvió significativa (estimación = 0,66, IC del 95%: 0,07-1,24; $P = 0,028$). La metarregresión no encontró influencias estadísticamente significativas en la estimación general del CPM para la edad media ($P = 0,800$), el sexo ($P = 0,465$) o la condición de OFP ($P = 0,898$), lo que sugiere que la heterogeneidad sustancial encontrada no se explica por cualquiera de estos moderadores.

El estudio de King et al.⁴² se identificó como un «caso influyente» entre los estudios que informaron los resultados de la CPM (**Figura Complementaria S1B**, disponible en línea en <http://links.lww.com/PAIN/A578>). La eliminación de este estudio del metaanálisis condujo a una estimación general estadísticamente significativa, como se mencionó anteriormente, para el análisis de «dejar uno fuera», aunque todavía había una gran heterogeneidad en los ocho estudios restantes [$Q (df = 7) = 47,3, P < 0,001; I^2 = 87,9\%$ (IC del 95%: 71,6% -97,2%)].

3.3.2. Metaanálisis robusto de estimación de varianza

La estimación robusta de la varianza permite incluir todos los tamaños del efecto dentro de cada estudio individual, lo que da un total de 72 tamaños del efecto (44 para TSP y 28 para CPM). En

cuanto al enfoque tradicional, se estimaron principalmente a partir de estudios de TMD (TSP = 27 y CPM = 21) con menos de estudios PDAP (TSP = 15 y CPM = 7) y BMS (TSP = 2 y CPM = 0).

La estimación del tamaño del efecto general de RVE para TSP fue de 0,30 (IC del 95%: 0,09-0,50; $p = 0,007$), lo que sugiere nuevamente que los pacientes con OFP presentan un aumento de TSP en relación con los controles sin dolor. Para CPM, se encontró una gran estimación general (=1,19; IC del 95%: 20,20 a 2,58) que nuevamente no alcanzó significancia ($P = 0,084$). Las **Figuras 3 y 4** (TSP y CPM) muestran todos los tamaños del efecto y los respectivos IC del 95% para cada estudio. El análisis de sensibilidad para RVE mostró que la variación de la correlación dentro del estudio no cambió las estimaciones generales de TSP y CPM al segundo lugar decimal.

Ninguno de los moderadores evaluados para la metarregresión RVE se consideró estadísticamente significativo para TSP (edad media: $P = 0,450$; sexo: $P = 0,085$; condición OFP: $P = 0,847$; sitio del estímulo de prueba: $P = 0,272$; tipo de estímulo de prueba: $p > 0,303$; y diseño del estudio del tamaño del efecto: $P = 0,810$) o CPM (edad media: $P = 0,920$; sexo: $p = 0,590$; condición OFP: $P = 0,969$; ubicación del estímulo de prueba: $P = 0,517$; tipo de estímulo de prueba: $P > 0,181$; y diseño del estudio del tamaño del efecto: $P = 0,815$).

3.4. Evaluación del sesgo de publicación

El cálculo de N a prueba de fallas, es decir, el «análisis del cajón de archivos», mostró que sería necesario agregar al metaanálisis 177 estudios hipotéticos que no informan diferencias entre los grupos para los resultados del TSP para considerar que la estimación general no es significativa. Debido a que la estimación general de CPM no fue estadísticamente significativa, este análisis no se realizó para ella.

El análisis visual del gráfico de embudo para los estudios de TSP mostró un gráfico razonablemente simétrico (**Figura 5A**), lo que indica una baja probabilidad de sesgo de publicación. Esto se confirmó mediante una evaluación formal mediante pruebas de regresión [$t(16) = 0,66$, $P = 0,519$] y correlación de rango (tau de Kendall = 0,22, $p = 0,229$). Dado que no hubo sesgo de publicación para

los estudios de TSP, no se realizó ninguna corrección.

El gráfico de embudo para los estudios CPM sugirió sesgo de publicación dada su asimetría sustancial determinada tanto por inspección visual (**Figura 5B**) como cuantitativamente (la prueba de regresión: $t(7) = 4,70$, $P = 0,002$; la prueba de correlación de rango: tau de Kendall = 0,67, $P = 0,013$). La corrección del sesgo de publicación mediante el método de «recorte y relleno» no cambió la estimación del tamaño del efecto general de la CPM (estimación corregida = 1,36); sin embargo, cambió sustancialmente para los modelos de sesgo de selección de «one-tailed» (estimación corregida usando: selección moderada de one-tailed = 0,83; selección severa de one-tailed = 20,58; selección moderada de two-tailed = 1,28; y selección severa de two-tailed = 1,21). Esto significa que la presencia de sesgo de publicación que favorece los estudios que informaron CPM deficiente en pacientes con OFP altera sustancialmente la estimación general, e incluso revierte la conclusión original para el sesgo de selección severo de one-tailed. Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que la estimación general de CPM no es sólida y muy probablemente esté influenciada por el sesgo de publicación.

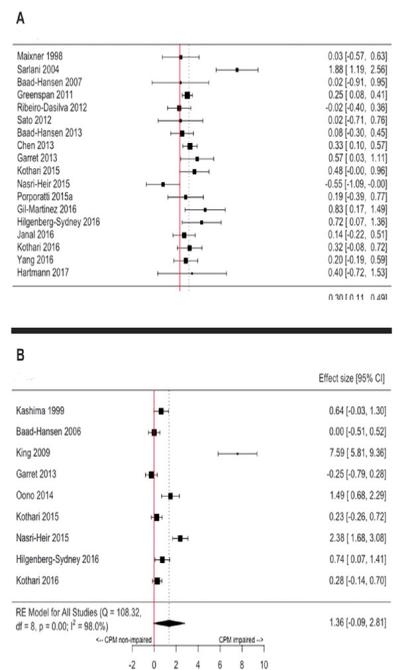


Figura 2. Diagramas de bosque de metaanálisis tradicionales para: (A) suma temporal del dolor, y (B) modulación condicionada del dolor. CPM: modulación condicionada del dolor; RE: efecto aleatorio; TSP: suma temporal del dolor.

Para evaluar el impacto del influyente estudio CPM⁴¹, se volvieron a ejecutar 41 análisis de sesgo de publicación sin él. Ambas pruebas para la asimetría del gráfico de embudo se volvieron no significativas (la prueba de regresión: $t(6) = 2,39$, $P = 0,054$; la prueba de correlación de rango: tau de Kendall = 0,50, $P = 0,109$). La corrección de “recorte y relleno” no provocó cambios en la estimación general al excluir el influyente estudio de CPM. Ambos modelos de sesgo de selección one-tailed todavía mostraron estimaciones generales corregidas sustancialmente diferentes en comparación con la estimación general sin el estudio influyente (50,66), lo que sugiere que el estudio influyente no tiene en cuenta por completo el sesgo de publicación putativo de los estudios CPM (moderado selección 1-tailed = 0,47; selección severa 1-tailed = 0,02; selección moderada de 2 tailed = 0,59 y selección severa 2-tailed = 0,53).

3.5. Análisis complementario para condiciones específicas de dolor orofacial

El metaanálisis tradicional de los estudios de TSP que incluyen solo pacientes con TMD ($k = 13$) encontró un tamaño del efecto pequeño a mediano (estimación = 0,39; IC del 95%: 0,18-0,60; $P < 0,001$), lo que sugiere que los pacientes con TMD presentan facilitación del dolor en relación con los controles sin dolor medidos a través de la prueba de TSP (**Figura Complementaria S2A**, disponible en línea en <http://links.lww.com/PAIN/A578>). Por el contrario, el metaanálisis de estudios que informaron respuestas CPM en pacientes con TMD ($k = 7$) mostró una gran estimación del tamaño del efecto general (= 1,44; IC del 95%: -0,44 a 3,31) que no alcanzó significación estadística ($P = 0,133$) (**Figura Complementaria S2B**, disponible en línea en <http://links.lww.com/PAIN/A578>).

Los estudios que informaron resultados de EPM para pacientes con PDAP no mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación con los controles para TSP (estimación = -0,06; IC del 95%: -0,41 a 0,28; $P = 0,720$) (**Figura Complementaria S3**, disponible en línea en <http://links.lww.com/PAIN/A578>). No se realizó ningún metaanálisis para CPM en PDAP o BMS porque solo se incluyeron dos estudios de prueba de CPM en pacientes con PDAP y un estudio que evaluó TSP en pacientes con BMS, respectivamente.

4. DISCUSIÓN

Este es el primer metaanálisis centrado en la función de EPM en pacientes que padecen condiciones de OFP no paroxísticas crónicas. Los resultados sugieren que hay una mayor facilitación del dolor en los pacientes con OFP en comparación con los participantes sin dolor. Se observó una tendencia de deterioro de la inhibición del dolor en los pacientes, pero la estimación del tamaño del efecto general no fue sólida, como lo demuestran los análisis de sesgo de sensibilidad y de publicación de los estudios de CPM. Se utilizaron enfoques metaanalíticos completos para llegar a estos resultados utilizando modelos específicos para el diseño del estudio del tamaño del efecto utilizado (dos grupos independientes, pretest-postest-control) y dos métodos metaanalíticos: metaanálisis tradicional y un método novedoso para contabilizar para tamaños de efectos múltiples dentro del estudio y su covarianza, RVE. En conjunto, estos resultados sugieren que la disfunción de EPM es uno de varios mecanismos putativos del SNC implicados en la presentación clínica de OFP.

El aumento de la facilitación del dolor, según lo medido por TSP, está presente en pacientes con OFP en relación con los controles sin dolor, dada la estimación del tamaño del efecto general altamente significativo y que los análisis de sensibilidad no redujeron esa estimación a no significativa. La variabilidad de los tamaños del efecto entre los estudios individuales (heterogeneidad) fue relativamente grande, pero esto fue impulsado principalmente por un estudio influyente⁷⁹ que, una vez eliminado del metaanálisis, prácticamente eliminó la heterogeneidad. La metarregresión mostró que el sexo de los participantes fue un moderador significativo para el TSP, y las mujeres presentaron una mayor facilitación del TSP en comparación con los estudios que informaron datos de sexos mixtos. A

pesar de esta estimación robusta del efecto general para el aumento de TSP en pacientes con OFP, su tamaño pequeño a mediano sugiere que el aumento de la facilitación del dolor en pacientes con OFP puede tener un papel moderado en la manifestación de los síntomas, es decir, el dolor clínico.

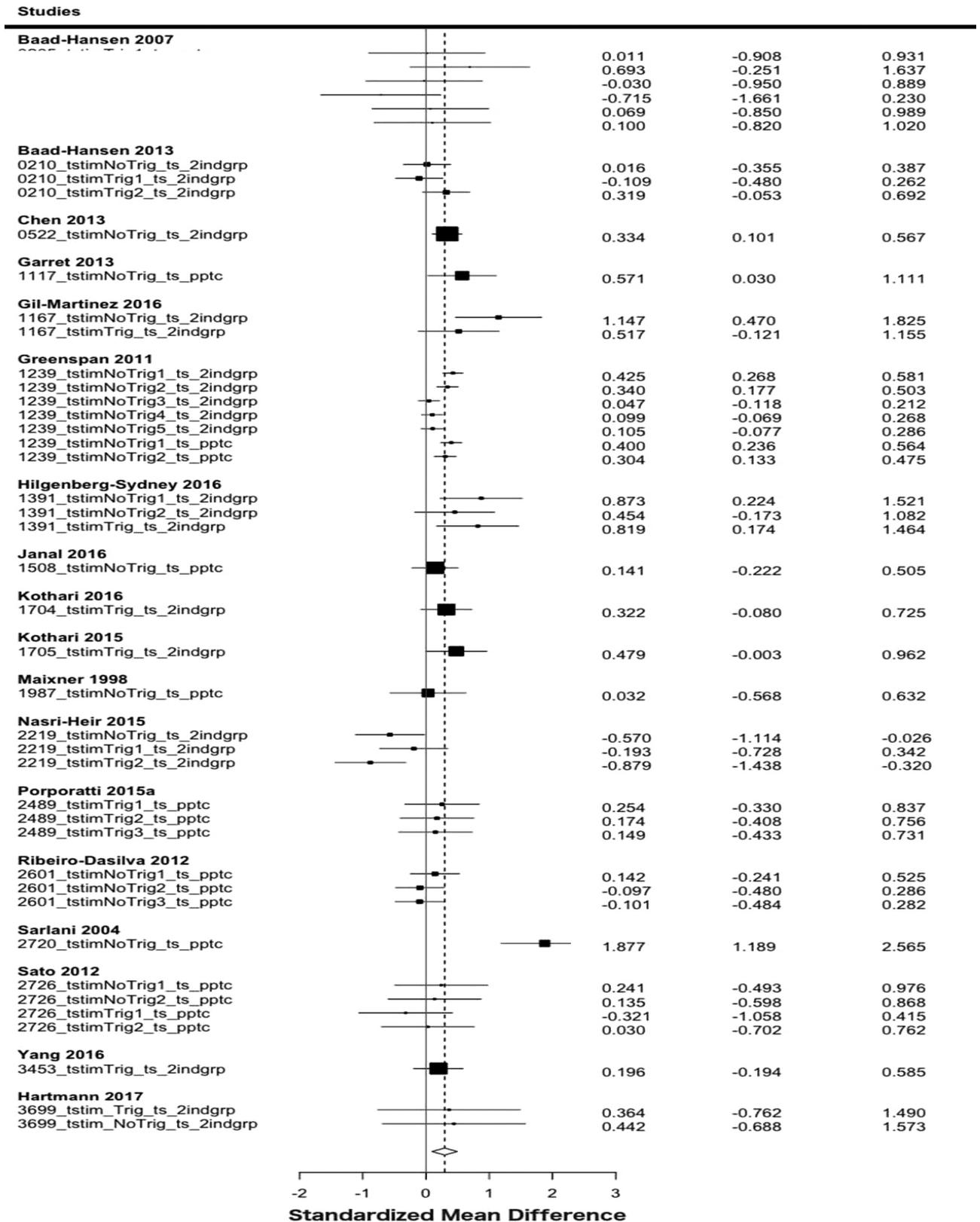


Figura 3. Diagrama de bosque del metaanálisis de estimación de varianza robusta, para la suma temporal del dolor.

Por otro lado, el deterioro de la inhibición del dolor evaluado mediante la prueba CPM estuvo representado por una gran estimación del tamaño del efecto general que mostró una tendencia hacia la significación estadística, pero que no alcanzó. Sin embargo, diferentes análisis mostraron que esta estimación no es sólida. En primer lugar, el análisis de sensibilidad mostró que la elección del modelo de efectos aleatorios tuvo una gran influencia, y si se eligiera uno de los modelos más utilizados¹⁴ la CPM se consideraría significativamente alterada en pacientes con OFP en relación con los controles. En segundo lugar, eliminar del metaanálisis el estudio con el mayor tamaño de efecto individual⁴¹ redujo y convirtió en significativo la estimación general. En tercer lugar, los análisis de sesgo de publicación mostraron que es más probable que esté presente en los estudios de CPM en pacientes con OFP. Por último, la heterogeneidad entre los estudios fue grande (>86,7%) y no se redujo con la eliminación del estudio influyente⁴¹. Se sabe que varios factores pueden influir en las respuestas de CPM, incluidos los protocolos de prueba y las características clínicas^{30-40,47}, y esto puede explicar -en parte- la gran heterogeneidad informada aquí. Una explicación alternativa es que factores aún desconocidos influyen en la evaluación de la inhibición del dolor a través de la prueba CPM. Según los resultados de los estudios publicados, parece que actualmente no es posible afirmar sin ambigüedades que la inhibición del dolor está presente o ausente en pacientes con OFP.

Realizamos una revisión sistemática integral de la literatura sin restricciones de idioma, lo que resultó en 3,699 referencias examinadas y 26 estudios que cumplieron con nuestros criterios de inclusión. A pesar de este enfoque no se incluyeron algunos estudios citados con frecuencia sobre la función de EPM en pacientes con OFP. Las razones para excluir estos estudios fueron que utilizaron un protocolo de prueba de EPM que no se ajustaba a nuestros criterios de inclusión⁵³⁻⁹², mientras que otros estudios se incluyeron en la revisión sistemática pero no en el metaanálisis porque los datos informados no eran lo suficientemente detallados para el cálculo de una diferencia de medias estandarizada⁶⁸⁻⁷⁰⁻⁷⁴⁻⁷⁸. Agregar los resultados de los estudios individuales en una estimación del tamaño del efecto general plantea varios desafíos. En primer lugar, algunos estudios informaron los resultados de EPM como un único cambio relativo medio por grupo (dos grupos independientes) y/o como dos valores medios por grupo (pretest-postest-control), exigiendo fórmulas de cálculo de diferentes tamaños del efecto²⁸⁻⁶². En segundo lugar, la mayoría de los estudios informaron múltiples medidas de resultado, lo que conduce a estimaciones del tamaño del efecto interdependientes. Se han sugerido varios métodos para tratar este problema⁶⁰, y aquí se aplicaron dos métodos: 1- promediar todos los tamaños del efecto en un estudio dado (metaanálisis tradicional), y 2- RVE, que da cuenta de las dependencias estadísticas entre los múltiples tamaños de efecto estimados de un estudio²⁹. Ambos métodos proporcionaron estimaciones de tamaño de efecto general similares para TSP y CPM. Finalmente, las estimaciones del tamaño del efecto general pueden estar indebidamente sesgadas por casos influyentes, es decir, estudios con resultados que son atípicos en relación con otros estudios incluidos.

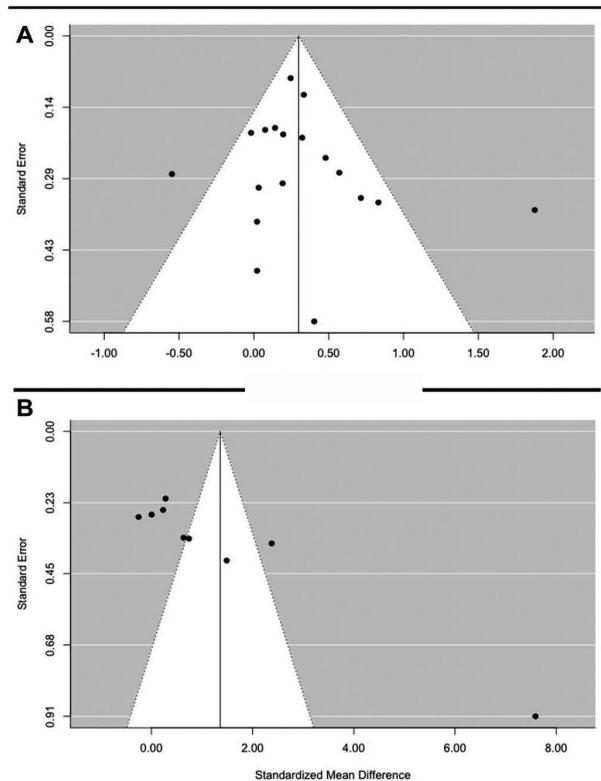


Figura 5. Gráficos en embudo de estudios que informan resultados para: (A) suma temporal del dolor; y (B) modulación condicionada del dolor.

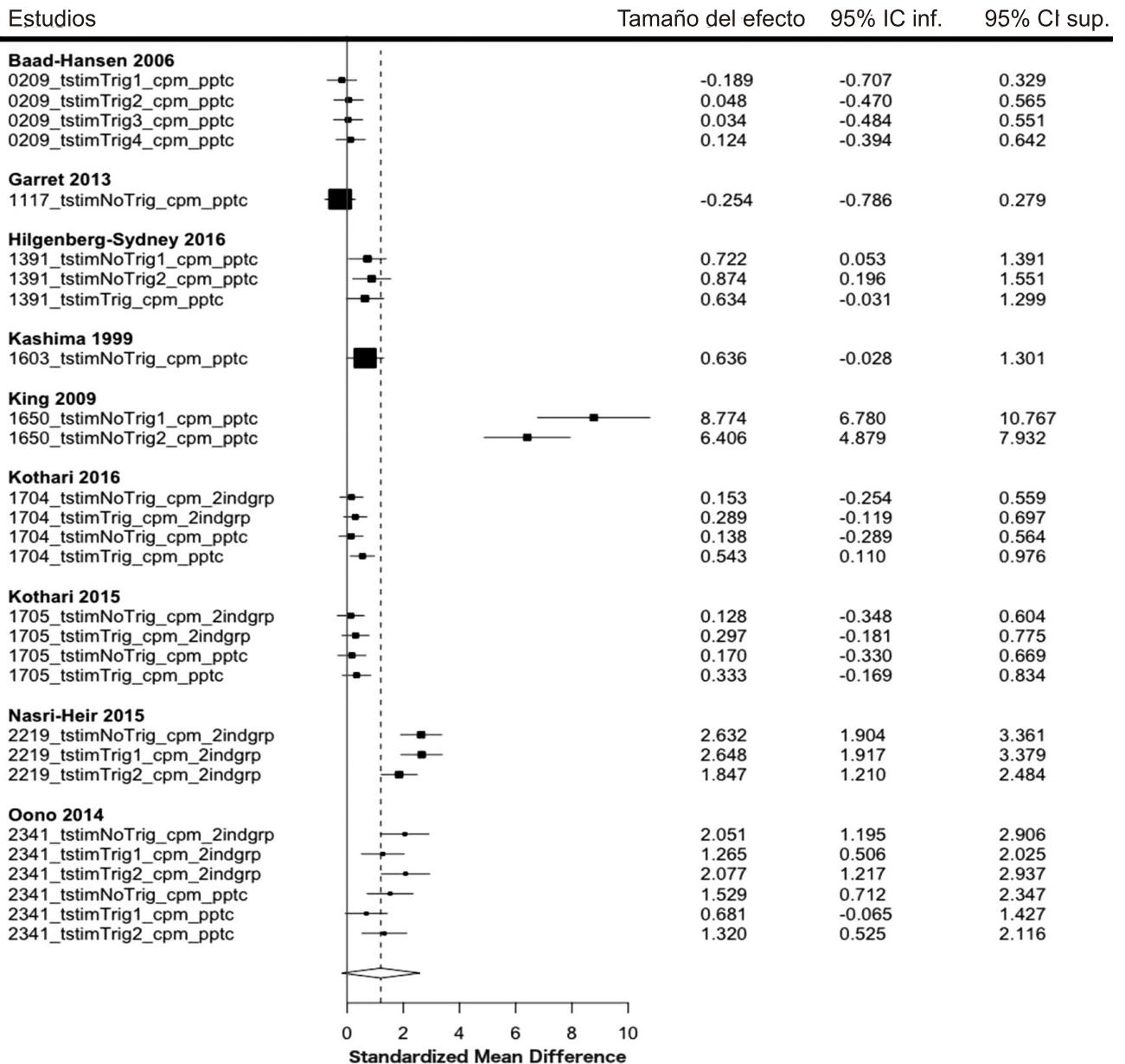


Figura 4. Diagrama de bosque del metaanálisis de estimación de varianza robusta para la modulación condicionada del dolor.

Una vez que se identificaron los estudios influyentes para este metaanálisis, su eliminación provocó: 1- una reducción sustancial de la heterogeneidad de TSP, y 2- que la estimación general del CPM se vuelva significativa. Estos pasos resaltan la complejidad de realizar un metaanálisis de estudios de EPM, ya que los datos informados pueden adquirirse utilizando diferentes métodos experimentales y resultados descriptos de varias formas válidas pero diferentes.

La EPM anormal se considera un mecanismo compartido entre condiciones de dolor crónico⁸³, y un metaanálisis reciente apoyó este punto de vista al demostrar el deterioro de la inhibición del dolor en pacientes que padecen diversas afecciones de dolor crónico, incluido el TMD⁴⁷. La función de modulación del dolor endógeno en pacientes con dolor crónico generalmente se contrasta con la de los participantes sin dolor utilizando pruebas estadísticas inferenciales, y si las diferencias de grupo alcanzan el umbral de significancia establecido, entonces EPM se considera anormal. Las **Tablas 1 y 2** muestran que este enfoque ha dado lugar a que se informen resultados mixtos a partir de los estudios incluidos en la revisión sistemática, lo que dificulta determinar si la EPM anormal está presente en

pacientes con OFP. Los factores de confusión para las pruebas de EPM son numerosos, como los relacionados con el protocolo experimental⁷²⁻⁸⁷ y las características de los participantes³⁰⁻⁶³. Por ejemplo, se ha sugerido que la edad, el sexo, la fase del ciclo menstrual, los factores psicosociales, la ingesta de cafeína y las características farmacológicas sustanciales, y la hora del día de la prueba pueden influir en las respuestas de CPM⁴⁷. Pocos estudios incluidos en el metaanálisis informaron controlar estos factores de confusión durante el día de la prueba, como la fase del ciclo menstrual²¹⁻³⁴⁻⁷⁹ y los analgésicos o la cafeína³⁴⁻⁴¹⁻⁶⁸⁻⁷⁵, que se refleja en las puntuaciones de riesgo de sesgo informadas en las **Tablas 1 y 2**.

Una explicación alternativa para los resultados contradictorios es que los individuos pueden expresar EPM de más de una forma, según el protocolo experimental de EPM utilizado. Por ejemplo, el estudio OPPERA encontró un aumento de TSP en pacientes con OFP en comparación con los controles con pinchazos repetidos en los dedos pero sin usar calor nocivo en el antebrazo²⁴. Para los estudios incluidos en este metaanálisis, los pinchazos (doce estudios) y el calor nocivo (cinco estudios) fueron los estímulos de prueba más utilizados para TSP, mientras que para CPM los estímulos de presión (cinco estudios) y el baño de agua termal (cuatro fríos y dos calientes) se utilizaron principalmente como estímulos de prueba y acondicionamiento, respectivamente. Diferentes estímulos de prueba podrían explicar, al menos, parte de la variabilidad en los resultados de las pruebas de EPM. Se ha demostrado que la confiabilidad de las pruebas de CPM depende de los estímulos de prueba y acondicionamiento, y los parámetros de estimulación, los sitios corporales utilizados para las pruebas y la población de estudio muestreada⁴⁰.

Otro aspecto de la prueba de EPM en pacientes con OFP relativamente poco estudiado son las respuestas diferenciales cuando se prueban sitios corporales trigémico y no trigémico. Recientemente, se demostró que en los controles sin dolor, los sitios del trigémico pueden expresar respuestas CPM más débiles en relación con los sitios no trigémico, mientras que no se encontraron diferencias para TSP⁴⁶. Algunos estudios que probaron ambos sitios en nuestro metaanálisis informaron resultados opuestos para el trigémico y sitios no trigémico para TSP³⁴ y CPM⁴² para comparaciones entre grupos, aunque la mayoría encontró respuestas similares de TSP²³⁻⁶⁴⁻⁸¹ y CPM³⁴⁻⁴³⁻⁶⁴⁻⁶⁷ para ambos sitios trigémico y no trigémico. Curiosamente, un estudio encontró que los pacientes con TMD mostraban una alteración de la CPM en los sitios del trigémico, pero no en el antebrazo⁶⁷, lo que sugiere una deficiencia regional de CPM en estos pacientes. Nuestra metarregresión no apoyó las diferencias entre los sitios de prueba del trigémico y no trigémico para las pruebas de TSP o CPM. Tomados en conjunto, estos resultados plantean la posibilidad de que, en algunos casos específicos, la función de EPM pueda expresarse de manera regional para algunos individuos, lo que podría conducir a una expresión más localizada de los síntomas del dolor. Se necesitan estudios futuros diseñados para probar específicamente esta hipótesis para aclarar si la disfunción regional de EPM, que afecta solo el territorio con inervación del trigémico, está presente en pacientes con OFP crónica.

Un problema relacionado es la escasez de datos que reporten respuestas normales de TSP y CPM en participantes sanos y sin dolor⁴⁰. Un estudio⁷⁶ que realizó una batería de pruebas sensoriales cuantitativas en 180 participantes sanos informó TSP usando estímulos de pinchazo en la cara, la mano y los pies, y el estudio de casos y controles de OPPERA²⁴ evaluó el TSP utilizando tanto pinchazos en los dedos como calor nocivo en el antebrazo en una gran muestra de controles sin dolor (n = 1.633), también de pacientes con TMD crónico (n = 185). Las respuestas de modulación del dolor condicionado se determinaron en muestras grandes de participantes sin dolor en dos estudios separados que utilizaron un baño de manos con agua fría como estímulo acondicionador, uno con un tamaño de muestra de 125, que utilizó umbrales de dolor por presión sobre el antebrazo como estímulo de prueba⁵¹ mientras que el otro utilizó umbrales de dolor por presión sobre el músculo trapecio y el tibial anterior en una muestra de 1.974 individuos⁸². Estos estudios proporcionan datos iniciales que describen una función EPM “normal”; sin embargo, se justifica una mayor investigación

sobre aspectos adicionales de las pruebas de EPM, como la influencia del protocolo experimental utilizado y los posibles factores de confusión.

Esta revisión sistemática y metaanálisis tiene algunas limitaciones. Las condiciones de OFP incluidas en la presente revisión sistemática y metaanálisis (TMD, PDAP y BMS) fueron aquellas que se presentan clínicamente como dolor no paroxístico y / o disestesia sobre los tejidos orofaciales, se consideran de naturaleza idiopática como otras condiciones de dolor crónico superpuestas¹⁻⁵⁵⁻⁹⁶. Este criterio de elegibilidad excluyó los estudios de poblaciones que padecían otras afecciones de dolor facial y de cabeza, como dolores de cabeza en general y neuralgia del trigémino. Las cefaleas abarcan varias entidades clínicas diferentes con diversa fisiopatología sugerida²⁷, mientras que el dolor de la neuralgia del trigémino es paroxístico por lo que se sugirieron mecanismos etiológicos periféricos⁵². Además, el Manual Cochrane sugiere que los criterios para definir las poblaciones incluidas en los estudios “deben ser lo suficientemente amplios para abarcar la diversidad probable de estudios, pero lo suficientemente estrechos como para garantizar que se pueda obtener una respuesta significativa cuando los estudios se consideran en conjunto”³². Dados estos criterios sugeridos, TMD, PDAP y BMS son afecciones de OFP no paroxísticas crónicas que tienen más probabilidades de compartir mecanismos del SNC. Por el contrario, esta suposición no se puede aplicar fácilmente a otras condiciones de dolor OFP que afectan la cabeza y la cara, como los dolores de cabeza en general y la neuralgia del trigémino; por lo tanto, nuestros resultados no se pueden generalizar a estas poblaciones de pacientes. Otro aspecto es que TMD es la condición OFP más estudiada para EPM, por lo que los estudios que incluyen esta población de pacientes son más numerosos, y esto influyó en las estimaciones del tamaño del efecto general informadas para TSP y CPM. Para abordar esta limitación de la disponibilidad de estudios publicados sobre EPM en condiciones crónicas de OFP no paroxísticas, realizamos metaanálisis complementarios que consideraron estudios que se enfocaron específicamente en poblaciones de TMD y PDAP (BMS solo tuvo un estudio incluido en la revisión sistemática, por lo que no se tuvo en cuenta metaanálisis).

5. CONCLUSIONES

Los resultados de este metaanálisis sugieren que los pacientes crónicos no paroxísticos con OFP presentan una función de EPM anormal, representada por una mayor facilitación del dolor y una tendencia hacia la inhibición del dolor. La variedad en los protocolos de prueba de EPM puede haber influido en las respuestas de TSP y CPM, y podría explicar los resultados contradictorios informados por estudios individuales con respecto a la eficiencia de EPM y la considerable heterogeneidad encontrada al agregar estos datos en estimaciones del tamaño del efecto general. Los resultados de este metaanálisis apoyan la investigación adicional que utiliza EPM para dilucidar su papel mecanicista en pacientes con OFP crónica. ❖

REFERENCIAS

1. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med* 2000;160:221-7.
2. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Mohr Drewes A. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018;22:216-41.
3. Baad-Hansen L, Juhl GI, Jensen TS, Brandsborg B, Svensson P. Differential effect of intravenous S-ketamine and fentanyl on atypical odontalgia and capsaicin-evoked pain. *PAIN* 2007;129:46-54.

4. Baad-Hansen L, Leijon G, Svensson P, List T. Comparison of clinical findings and psychosocial factors in patients with atypical odontalgia and temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2008;22:7-14.
5. Baad-Hansen L, List T, Kaube H, Jensen TS, Svensson P. Blink reflexes in patients with atypical odontalgia and matched healthy controls. *Exp Brain Res* 2006;172:498-506.
6. Baad-Hansen L, Pigg M, Ivanovic SE, Faris H, List T, Drangsholt M, Svensson P. Intraoral somatosensory abnormalities in patients with atypical odontalgia—a controlled multicenter quantitative sensory testing study. *PAIN* 2013;154:1287-94.
7. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.
8. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol* 1993;46:423-9.
9. Chen H, Nackley A, Miller V, Diatchenko L, Maixner W. Multisystem dysregulation in painful temporomandibular disorders. *J Pain* 2013;14:983-96.
10. Chronic Pain Research Alliance. Impact of Chronic Overlapping Pain Conditions on Public Health and the Urgent Need for Safe and Effective Treatment. 2015. p. 1-46. Available from: http://www.chronicpainresearch.org/public/CPRA_WhitePaper_2015-FINAL-Digital.pdf. Accessed August 17, 2016.
11. Coburn KM, Vevea JL. Weightr: estimating weight-function models for publication bias. R package version 1.1.2. 2017. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=weightr>.
12. Cohen JA. Power primer. *Psychol Bull* 1992;112:155-9.
13. Corsalini M, Di Venere D, Pettini F, Lauritano D, Petrucci M. Temporomandibular disorders in burning mouth syndrome patients: an observational study. *Int J Med Sci* 2013;10:1784-9.
14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials* 2015;45:139-45.
15. Duval S, Tweedie R. A nonparametric “trim and fill” method of accounting for publication bias in meta-analysis. *J Am Stat Assoc* 2000;95:89-98.
16. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6:301-55.
17. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
18. Eide PK. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain* 2000;4:5-15.
19. Fisher Z, Tipton E, Zhipeng H. robumeta: robust Variance Meta-Regression. R package version 2.0. 2017. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=robumeta>.
20. Forssell H, Jaaskelainen S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. *J Oral Rehabil* 2015; 42:300-22. August 2018·Volume 159·Number 8 www.painjournalonline.com 1453 Copyright 2018 by the International Association for the Study of Pain. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
21. Garrett PH, Sarlani E, Grace EG, Greenspan JD. Chronic temporomandibular disorders are not necessarily associated with a compromised endogenous analgesic system. *J Orofac Pain* 2013;27:142-50.
22. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain* 2012;13:715-24.
23. Gil-Martinez A, Grande-Alonso M, La Touche R, Lara-Lara M, López-López A, Fernández-Carnero J. Psychosocial and somatosensory factors in women with chronic migraine and painful temporomandibular disorders. *Pain Res Manag* 2016;2016:3945673.
24. Greenspan JD, Slade GD, Bair E, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, Knott C, Mulkey F, Rothwell R, Maixner W. Pain sensitivity risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case control study. *J Pain* 2011;12(11

suppl):T61-74.

25. Harper DE, Schrepf A, Clauw DJ. Pain mechanisms and centralized pain in temporomandibular disorders. *J Dent Res* 2016;95:1102-8.
26. Hartmann A, Seeberger R, Bittner M, Rolke R, Welte-Jzyk C, Daublander M. Profiling intraoral neuropathic disturbances following lingual nerve injury and in burning mouth syndrome. *BMC Oral Health* 2017;17:68.
27. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
28. Hedges LV. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *J Educ Stat* 1981;6:107-28.
29. Hedges LV, Tipton E, Johnson MC. Robust variance estimation in metaregression with dependent effect size estimates. *Res Synth Methods* 2010;1:39-65.
30. Hermans L, Van Oosterwijck J, Goubert D, Goudman L, Crombez G, Calders P, Meeus M. Inventory of personal factors influencing conditioned pain modulation in healthy people: a systematic literature review. *Pain Pract* 2016;16:758-69.
31. Herrero JF, Laird JM, López-García JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 2000;61:169-203.
32. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated march 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: www.handbookcochrane.org. Accessed in April 05, 2018.
- [33. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
34. Hilgenberg-Sydney PB, Kowacs PA, Conti PC. Somatosensory evaluation in dysfunctional syndrome patients. *J Oral Rehabil* 2016;43:89-95.
35. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:13.
36. Institute of Medicine. *Relieving pain in America, a blueprint for transforming prevention, care, education and research*. Washington: The National Academies Press, 2011.
37. Jaaskelainen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia* 2017;37:627-47.
38. Janal MN, Raphael KG, Cook DB, Sirois DA, Nemelivsky L, Staud R. Thermal temporal summation and decay of after-sensations in temporomandibular myofascial pain patients with and without comorbid fibromyalgia. *J Pain Res* 2016;9:641-52.
39. Kashima K, Rahman OI, Sakoda S, Shiba R. Increased pain sensitivity of the upper extremities of TMD patients with myalgia to experimentally evoked noxious stimulation: possibility of worsened endogenous opioid systems. *Cranio* 1999;17:241-6.
40. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice AS. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *PAIN* 2016;157: 2410-19.
41. King CD, Wong F, Currie T, Mauderli AP, Fillingim RB, Riley JL III. Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with irritable bowel syndrome and temporomandibular disorder. *PAIN* 2009;143:172-8.
42. Kothari SF, Baad-Hansen L, Hansen LB, Bang N, Sorensen LH, Eskildsen HW, Svensson P. Pain profiling of patients with temporomandibular joint arthralgia and osteoarthritis diagnosed with different imaging techniques. *J Headache Pain* 2016;17:61.
43. Kothari SF, Baad-Hansen L, Oono Y, Svensson P. Somatosensory assessment and conditioned pain modulation in temporomandibular disorders pain patients. *PAIN* 2015;156:2545-55.
44. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
45. Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;40:29-44.

46. Levy D, Abdian L, Dekel-Steinkeller M, Defrin R. Experimental evidence for weaker endogenous inhibition of trigeminal pain than extra-trigeminal pain in healthy individuals. *Cephalalgia* 2017. doi: 10.1177/0333102417735851. [Epub ahead of print].
47. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain* 2012;13:936-44.
48. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e1000100.
49. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc* 1993;124:115-21.
50. List T, Leijon G, Helkimo M, Oster A, Dworkin SF, Svensson P. Clinical findings and psychosocial factors in patients with atypical odontalgia: a case-control study. *J Orofac Pain* 2007;21:89-98.
51. Locke D, Gibson W, Moss P, Munyard K, Mamotte C, Wright A. Analysis of meaningful conditioned pain modulation effect in a pain-free adult population. *J Pain* 2014;15:1190-8.
52. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001;124:2347-60.
53. Maixner W, Fillingim R, Booker D, Sigurdsson A. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *PAIN* 1995;63:341-51.
54. Maixner W, Fillingim R, Sigurdsson A, Kincaid S, Silva S. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *PAIN* 1998;76:71-81.
55. Maixner W, Fillingim RB, Williams DA, Smith SB, Slade GD. Overlapping chronic pain conditions: implications for diagnosis and classification. *J Pain* 2016;17(9 suppl):T93-T107.
56. Malacarne A, Spierings ELH, Lu C, Maloney GE. Persistent dentoalveolar pain disorder: a comprehensive review. *J Endod* 2018;44:206-11.
57. Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966;16:316-32.
58. Mendell L, Wall P. Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature* 1965;206:97-9.
59. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355-474.
60. Moeyaert M, Ugille M, Natasha Beretvas S, Ferron J, Bunuan R, Van den Noortgate W. Methods for dealing with multiple outcomes in metaanalysis: a comparison between averaging effect sizes, robust variance estimation and multilevel meta-analysis. *Int J Soc Res Methodol* 2017;20:1-14.
61. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
62. Morris SB. Estimating effect sizes from pretest-posttest-control group designs. *Organizational Res Methods* 2008;11:364-86.
63. Nahman-Averbuch H, Nir RR, Sprecher E, Yarnitsky D. Psychological factors and conditioned pain modulation: a meta-analysis. *Clin J Pain* 2016;32:541-54.
63. Nasri-Heir C, Khan J, Benoliel R, Feng C, Yarnitsky D, Kuo F, Hirschberg C, Hartwell G, Huang CY, Heir G, Korczeniewska O, Diehl SR, Eliav E. Altered pain modulation in patients with persistent postendodontic pain. *PAIN* 2015;156:2032-41.
65. National Institute of Dental and Craniofacial Research. Facial pain. 2016. Available from: <https://www.nidcr.nih.gov/research/data-statistics/facial-pain>. Accessed in August 25, 2016.
66. Nixdorf DR, Drangsholt MT, Ettlin DA, Gaul C, De Leeuw R, Svensson P, Zakrzewska JM, De Laat A, Ceusters W. Classifying orofacial pains: a new proposal of taxonomy based on ontology. *J Oral Rehabil* 2012;39:161-9.

67. Oono Y, Wang K, Baad-Hansen L, Futarmal S, Kohase H, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Conditioned pain modulation in temporomandibular disorders (TMD) pain patients. *Exp Brain Res* 2014;232:3111-19.
68. Pfau DB, Rolke R, Nickel R, Treede RD, Daublaender M. Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and fibromyalgia syndrome. *PAIN* 2009;147:72-83.
69. Porporatti AL, Costa YM, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, Conti PC. Effect of topical anaesthesia in patients with persistent dentoalveolar pain disorders: a quantitative sensory testing evaluation. *Arch Oral Biol* 2015;60:973-81.
70. Porporatti AL, Costa YM, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, Duarte MA, Conti PC. Diagnostic accuracy of quantitative sensory testing to discriminate inflammatory toothache and intraoral neuropathic pain. *J Endod* 2015;41:1606-13.
71. Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *PAIN* 1977;3:57-68.1454 E.J. Moana-Filho et al. ·159 (2018) 1441-1455 PAIN® Copyright 2018 by the International Association for the Study of Pain. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
72. Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *PAIN* 2009;144:16-19.
73. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017. <https://www.R-project.org/>.
74. Raphael KG, Janal MN, Anathan S, Cook DB, Staud R. Temporal summation of heat pain in temporomandibular disorder patients. *J Orofac Pain* 2009;23:54-64.
- [75. Ribeiro-Dasilva MC, Goodin BR, Fillingim RB. Differences insuprathreshold heat pain responses and self-reported sleep quality between patients with temporomandibular joint disorder and healthy controls. *Eur J Pain* 2012;16:983-93.
76. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hoge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *PAIN* 2006;123:231-43.
77. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979;86:638-41.
78. Sarlani E, Garrett PH, Grace EG, Greenspan JD. Temporal summation of pain characterizes women but not men with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2007;21:309-17.
79. Sarlani E, Grace EG, Reynolds MA, Greenspan JD. Evidence for upregulated central nociceptive processing in patients with masticatory myofascial pain. *J Orofac Pain* 2004;18:41-55.
80. Sarlani E, Greenspan JD. Why look in the brain for answers to temporomandibular disorder pain? *Cells Tissues Organs* 2005;180:69-75.
81. Sato H, Saisu H, Muraoka W, Nakagawa T, Svensson P, Wajima K. Lack of temporal summation but distinct aftersensations to thermal stimulation in patients with combined tension-type headache and myofascial temporomandibular disorder. *J Orofac Pain* 2012;26:288-95.
82. Skovbjerg S, Jorgensen T, Arendt-Nielsen L, Ebstrup JF, Carstensen T, Graven-Nielsen T. Conditioned pain modulation and pressure pain sensitivity in the adult Danish general population: the DanFunD study. *J Pain* 2017;18:274-84.
83. Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev Neurother* 2012;12:577-85.
84. Sullivan M, Cahana A, Derbyshire S, Loeser J. What does it mean to call chronic pain a brain disease? *J Pain* 2013;14:317-22.
85. Thoppay JR, De Rossi SS, Ciarrocca KN. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am*

2013;57:497-512.

86. Tipton E. Small sample adjustments for robust variance estimation with meta-regression. *Psychol Methods* 2015;20:375-93.

87. van Wijk G, Veldhuijzen DS. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J Pain* 2010;11:408-19.

88. Vevea JL, Woods CM. Publication bias in research synthesis: sensitivity analysis using a priori weight functions. *Psychol Methods* 2005;10: 428-43.

89. Viechtbauer W. Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *J Educ Behav Stat* 2005;30:261-93.

90. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 2010;36:48.

91. Viechtbauer W, Cheung MW. Outlier and influence diagnostics for metaanalysis. *Res Synth Methods* 2010;1:112-25.

92. Vierck CJ, Wong F, King CD, Mauderli AP, Schmidt S, Riley JL III. Characteristics of sensitization associated with chronic pain conditions. *Clin J Pain* 2014;30:119-28.

94. Woda A, Pionchon P. A unified concept of idiopathic orofacial pain: clinical features. *J Orofac Pain* 1999;13:172-84; discussion 185-195.

94. Yang G, Baad-Hansen L, Wang K, Fu K, Xie QF, Svensson P. Somatosensory abnormalities in Chinese patients with painful temporomandibular disorders. *J Headache Pain* 2016;17:31.

95. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:611-15.

96. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:339-56. August 2018·Volume 159· Number 8
www.painjournalonline.com 1455 Copyright.