

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

Departamento de Estomatología



**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**TRATAMIENTO CON LÁSER BIOESTIMULACIÓN DE LA  
MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Beatriz Juárez Ruiz de Mier

Sevilla, 2020



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR/DRA. JOSE LUIS GUTIERREZ PÉREZ, PROFESOR/A TITULAR VINCULADO ADSCRITO AL DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA, COMO DIRECTOR/A DEL TRABAJO FIN DE GRADO.

**CERTIFICAN:** QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “TRATAMIENTO CON LASER BIOESTIMULACION DE LA MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS”

HA SIDO REALIZADO POR BEATRIZ JUÁREZ RUIZ DE MIER BAJO NUESTRA DIRECCIÓN Y CUMPLE A NUESTRO JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE GRADO.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMAMOS EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 25 DE ABRIL DE 2020.

D/D<sup>a</sup>   
TUTOR/A



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

JUÁREZ RUIZ DE MIER, BEATRIZ

con DNI...44666280G.....alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

...TRATAMIENTO CON LÁSER BIQESTIMULACIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

**DECLARO:**

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso ...2019./2020....., es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

**APERCIBIMIENTO:**

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla...10.....de.....mayo.....de 20.20...

(Firma del interesado)

Fdo.: BEATRIZ JUÁREZ RUIZ DE MIER

## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría agradecer a todas las personas que me han acompañado y ayudado durante esta etapa de mi vida, ya que sin ellos, la realización de este trabajo no hubiese sido posible.

En primer lugar, al doctor Jose Luis Gutiérrez Pérez, tutor de mi Trabajo de Fin de Grado, y a los doctores Daniel Torres y Aida Gutiérrez, que me han transmitido su pasión por la enseñanza y la Cirugía Oral, les agradezco sus consejos y su inmejorable labor profesional e investigadora.

A mis padres, por haberme dado la oportunidad de estudiar esta carrera fuera de mi ciudad, y apoyarme en cada una de las decisiones de mi vida. A mis hermanos por ser mis referentes de constancia y superación, y también Rafael E. Reigal por guiarme e inculcarme su interés por la investigación.

A mis compañeras Patricia, Marisa y Paloma, que me han acompañado en todos los momentos, buenos y malos, durante estos últimos cinco años, y a las que me llevo para toda la vida. A mis amigas, que durante tanto tiempo, nunca han dejado de animarme y de ver en mi la vocación de la Odontología.

Y por último a Enrique, por ser cada día mi ejemplo de superación, y haber sido inspiración y motor al hacerme ver la ayuda que podemos llegar a dar los dentistas a los pacientes oncológicos.

## ÍNDICE:

<b>1. RESUMEN/ABSTRACT.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>8</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>9</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>11</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>27</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>28</b>

## 1. RESUMEN/ABSTRACT

**Objetivo:** Realizar una revisión bibliográfica, cuyo objetivo consiste en analizar la efectividad del láser de baja potencia, con el fin de tratar y prevenir la mucositis oral por radio-quimioterapia en pacientes oncológicos.

**Material y método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *Pubmed*, *Medline*, *Cochrane* y *Scopus*. Los términos “MESH” empleados fueron: “*oral mucositis treatment laser*” y “*oral mucositis prevention laser*” unidos mediante la aplicación del operador booleano *OR*, incluyendo así ambos términos en la búsqueda.

**Resultados:** A partir de una búsqueda bibliográfica inicial, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se emplearon 20 artículos para elaborar este trabajo.

**Discusión:** Después del estudio de los artículos seleccionados en los últimos cinco años, obtuvimos información sobre la aplicación de terapia con láser de baja potencia mediante bioestimulación en lesiones de mucositis oral de pacientes tratados con tratamientos antineoplásicos.

**Conclusión:** Se demostró la efectividad de este tratamiento, tanto en la prevención como en la curación de la mucositis oral, y la importancia del papel del odontólogo en ello, así como la necesidad de fijar un protocolo definitivo para facilitar futuros tratamientos.

**Palabras clave:** Cáncer oral, Cáncer de cabeza y cuello, Quimioterapia, Radioterapia, Mucositis oral, Láser de Diodo.

**Objectives:** To carry out a bibliographic review, whose main goal is to analyse the effectiveness of the low-level laser therapy, with the therapeutic purpose of treating and preventing oral mucositis by radio-chemotherapy in cancer patients.

**Material and methodology:** A bibliographic search was conducted through the *Pubmed*, *Dialnet* and *Scopus* databases. The “MESH” terms used were: “oral mucositis treatment laser” and “oral mucositis prevention laser” joined by the application of the Boolean operator OR, thus including both terms in the search.

**Results:** From an initial bibliographic research, applying the inclusion and exclusion criteria, 20 articles were used to elaborate this piece of work.

**Discussion:** After the analysis of the articles selected in last five years, we obtain information regarding the application of low-power laser therapy through biostimulation in oral mucositis injuries of patients treated with anti neoplastic treatments.

**Conclusion:** The effectiveness if this treatment is demonstrated in both, the prevention and the cure, of oral mucositis as well as the importance of the dentist’s role in it. In addition, to the need of establishing a definitive protocol in order to facilitate future treatments.

**Keywords:** Oral cancer, Head and neck cancer, Chemotherapy, Radiotherapy, Oral mucositis, Low-level laser therapy.

## **2. INTRODUCCIÓN**

En la actualidad el cáncer es una de las enfermedades que más preocupa a nuestra sociedad, debido a su alta tasa de mortalidad y morbilidad. Entre los diferentes tipos de cáncer, el cáncer oral se caracteriza por neoplasias malignas desarrolladas a partir de la mucosa de la cavidad bucal con localización en labios, lengua, mucosa yugal, suelo de boca, paladar, etc (1).

Debido a que el cáncer oral es el sexto tumor de mayor prevalencia dentro de las neoplasias malignas, nos vamos a centrar en uno de los tratamientos que más concierne a la profesión odontológica, en concreto el tratamiento de la mucositis oral, refiriéndonos a ella como la reacción inflamatoria aguda de las mucosas como consecuencia del tratamiento radio-quimioterápico (2).

La mucositis oral inducida por radio-quimioterapia, supone uno de los efectos adversos más frecuentes del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, con una incidencia superior al 60% en pacientes con protocolos de alto riesgo, quienes presentan las manifestaciones más severas. Esto es debido a que la mucosa de la cavidad bucal es muy susceptible a la toxicidad de la quimioterapia y radioterapia ionizante. Es importante destacar que existen diversos factores que pueden repercutir en el bienestar del paciente que padezca mucositis oral como pueden ser el frecuente traumatismo durante la masticación, la higiene bucodental deficiente o la alta tasa de renovación celular (3).

Estas lesiones se producen por la inflamación de la mucosa de la cavidad bucal debida a la disminución de la producción de células epiteliales de la misma, que continúa con lesiones eritematosas atróficas las cuales pueden evolucionar a úlceras, cubiertas por una pseudomembrana de fibrina, llegando incluso a penetrar en la submucosa (4) (Imagen 1).





**Imagen 1: Mucositis diagnosticada en paciente con terapia oncológica**

Además del dolor, los pacientes pueden cursar con disgeusia, fiebre, hemorragia o incapacidad funcional, dificultando la ingesta de alimentos. Estas alteraciones de la mucosa pueden actuar como reservorio de infecciones secundarias, aumentando el riesgo relativo de septicemia hasta cuatro veces (3). Por otro lado, la mucositis oral limita de forma grave la calidad de vida del paciente, pudiendo obligar a detener el tratamiento antineoplásico, empeorando el estado general de este y ensombreciendo su pronóstico.

La gravedad de las lesiones puede variar según la edad del paciente, la salud bucal, el grado de la enfermedad neoplasia y las dosis y elección de los fármacos suministrados (5).

En el ámbito de la odontología tiene gran importancia el estado de la salud oral, que debe ser muy controlada en estos pacientes, debido a que se ha demostrado que cuando el tratamiento antineoplásico se combina con una correcta higiene bucal los pacientes tienden a presentar menor incidencia de mucositis. Es de gran importancia establecer protocolos de tratamientos higiénicos o profilácticos, para así asegurar que se reduce de manera más efectiva la lesión (3).

Esta lesión se puede deber a distintos tipos de tratamientos oncológicos, como la quimioterapia, radioterapia y el trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH), en concreto a su acondicionamiento preoperatorio (mielosupresión mediante quimioterapia). Los pacientes que reciben este tipo de acondicionamiento, suelen padecer mucositis de intensidad y frecuencia mayor a los que reciben solo quimioterapia (6, 7).

La mucositis se trata de una lesión compleja, que se puede dividir en cuatro fases (6, 8, 10):

- **Fase inflamatoria o vascular**, en la que los tratamientos antineoplásicos dañan directamente el ADN de las células epiteliales, produciéndose por ello una respuesta local, mediada por citoquinas inflamatorias (Interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral), responsables de la muerte celular y daño en el tejido, y generando especies reactivas de oxígeno (ROS)
- **Fase epitelial**, los agentes citotóxicos inhiben la replicación de células basales, causando a la disminución de la capacidad de renovación de los tejidos.
- **Fase ulcerosa**, procede del adelgazamiento epitelial, dando lugar a la lesión en sí. Las bacterias presentes en esta fase activan a los macrófagos de la submucosa aumentando el número de citoquinas y la inflamación.
- **Fase de curación**, esta etapa se caracteriza por la proliferación celular y la angiogénesis, curando espontáneamente tras la finalización del tratamiento.

En general, las lesiones son más graves si son debidas a quimioterapia que a radioterapia. Cuando se producen por quimioterapia, suelen comenzar en los tres o cinco días después del inicio de esta, pudiendo llegar a durar dos semanas. Por lo otro lado, si su causa es la radioterapia las lesiones tienen un curso crónico, dependiendo de las dosis incrementales de radiación, durando hasta tres o cuatro semanas posteriores a la finalización del tratamiento (3).

La Organización Mundial de la Salud clasifica la gravedad de las lesiones de mucositis oral según la siguiente escala (Tabla 1):

GRADO (OMS)	LESIÓN
0	Ningún síntoma
1	Dolor y eritema
2	Eritema, úlceras, capacidad para comer dieta solida
3	Úlceras, eritema extenso, precisa dieta líquida
4	Úlceras que imposibilitan la masticación, precisa alimentación intravenosa o por sonda

**Tabla 1: Clasificación de las lesiones de la mucositis oral. (11)**

Según el Instituto Nacional del Cáncer se clasifica en (Tabla 2):

GRADO (INC)	LESIÓN
0	Mucosa oral que no presenta visible modificación
1	Presencia de eritema
2	Úlceras hasta 1,5 cm de diámetro y no contiguas
3	Úlceras de más de 1,5 cm de diámetro y contiguas
4	Úlceras que muestran necrosis y sangre

**Tabla 2: Clasificación de las lesiones de la mucositis oral. (12)**

Hasta el día de hoy no existe consenso sobre la estrategia más correcta para su tratamiento, teniendo como principal finalidad la reducción del dolor y no tanto la resolución de la lesión en sí (o el no empeoramiento de la misma). Entre los tratamientos propuestos, cabe destacar: correcta higiene oral, dieta blanda, enjuagues bucales con bicarbonato de sodio, clorhexidina, vitaminas analgésicos, antibióticos (en caso de sobreinfección), crioterapia (13), fotoquimioterapia, factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, protectores de mucosa, enjuagues paliativos con morfina, doxepina o lidocaína (14).

En los últimos años, se ha incrementado el estudio sobre un nuevo tratamiento de la mucositis oral, que consiste en tratar las lesiones mediante terapia con láser a baja intensidad (LLLT) (Imagen 2). Esta revisión se centrará en profundizar en el estudio de esta técnica, ya que al tratarse de un procedimiento en el cual es necesario que el

profesional disponga de un dispositivo láser, no es de uso frecuente hoy en día. Dicho dispositivo tiene un costo elevado y en la mayoría de centros no disponen de él, pero se ha demostrado que mejora de manera considerable la mucositis, y también retrasa su aparición (2, 12, 15, 16).

Cuando se estudia un tratamiento, se debe tener en cuenta no solo el grado de resolución de la patología a tratar, sino también cómo afecta ésta al paciente en cuestión. Hay que tener muy en cuenta la calidad de vida que se obtiene durante el tratamiento, con el uso de escalas y métodos estandarizados. En el caso de la mucositis y su tratamiento con láser, se han empleado cuestionarios como el Oral Impact Profile. Uno de los factores más importantes a destacar para evaluar la calidad de vida es el dolor, disminuirlo es primordial. Para ello estos pacientes consumen una gran cantidad de analgésicos y el objetivo de cualquier sanitario debe ser disminuir ese consumo por medio de otras alternativas de tratamiento. En lo que se refiere al dolor, se utiliza la escala analógica visual (VAS), en la que es el propio paciente el que puntúa con una escala numérica, del 1 al 10, cómo percibe esta sensación durante las distintas etapas del tratamiento (17).



**Imagen 2: Tratamiento con láser de baja potencia de una lesión de mucositis en un paciente oncológico**

### **3. OBJETIVOS**

Dada la importancia de los efectos secundarios que sufren los pacientes con cáncer oral, el principal objetivo de este trabajo es analizar los estudios publicados hasta la fecha, para conocer la eficacia del láser de baja potencia en la disminución del dolor y en el aumento de la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

1. Demostrar la efectividad del tratamiento con láser de baja potencia en la disminución de la prevalencia inicial de la mucositis inducida por el tratamiento antineoplásico así como la mejora de la calidad de vida de los pacientes.
2. Actualizar el conocimiento del procedimiento, evolución y protocolo de actuación del personal biosanitario en el uso del tratamiento con láser de baja potencia.

## 4. MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1. Material

Este trabajo es una revisión bibliográfica sistemática relativa al estudio del tratamiento de la mucositis producida por radio-quimioterapia en pacientes oncológicos mediante bioestimulación.

El material utilizado para llegar a cumplir nuestro objetivo ha sido, en primer lugar, una recopilación bibliográfica obtenida a través de la plataforma *PubMed*, que se trata de una herramienta de búsqueda que incluye *MedLine*, por lo que cuenta con un gran volumen de información. Lo mencionado anteriormente lo hicimos por medio de dos estrategias de búsqueda, también hemos contado con la ayuda de la plataforma *FAMA* de la Biblioteca de Ciencias de la Salud de la Universidad de Sevilla para la búsqueda y obtención de dichos artículos encontrados anteriormente. También nos ayudamos del gestor de búsqueda *Mendeley* para organizar la bibliografía que se ha utilizado.

### 4.2. Criterios de búsqueda

La búsqueda antes mencionada se realizó al inicio con la estrategia de búsqueda “*oral mucositis treatment*” con la que se obtuvieron 17.550 resultados. Filtramos con el criterio de artículos publicados en los 5 últimos años, quedando 3.332. Aún así se consideró la búsqueda muy amplia, por lo que le añadimos también la palabra “*prevention*” ya que a parte del tratamiento de esta lesión una vez instaurada, nos centraremos en la prevención de la lesión antes de su aparición, con lo que obtenemos 596 resultados, por lo que añadimos a la palabra “*laser*” para centrarnos más así en nuestro tema.

Posteriormente, realizamos una combinación de nuestras búsquedas utilizando las expresiones “*oral mucositis treatment laser*” y “*oral mucositis prevention laser*” con ayuda del operador booleano “*OR*” para incluir ambos términos a la búsqueda, y así encontrar información del tratamiento o de la prevención.

Además de lo anterior, para centrar más la búsqueda, se aplican determinados filtros:

- **Criterios de inclusión:**

- Artículos publicados durante los últimos 5 años.
- Estudios realizados exclusivamente en humanos.
- Tipos de estudios: Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA).

Finalmente obtuvimos como resultado un total de 24 artículos de los que excluimos 4, ya que no trataban del tema en concreto, en los que vamos a centrar nuestra revisión.

## 5. RESULTADOS

Esta revisión bibliográfica expone sus resultados, tras su lectura de forma comprensiva, por medio de tablas comparativas que resumen los artículos elegidos ya mencionados anteriormente, lo que va a ayudar a obtener una discusión y conclusión razonables a partir de su estudio. En cada una de ellas se tienen en cuenta: título del artículo, autor, revista y año de publicación, objetivo inicial, población de inclusión y exclusión, el tipo de láser utilizado para el estudio, y por último los resultados y conclusiones de cada uno de los artículos.

ARTÍCULO AUTORES REVISTA Y AÑO	OBJETIVO	POBLACIÓN ESCOGIDA POBLACIÓN EXCLUIDA TIPO DE LÁSER	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
<p>1. <b>Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study</b></p> <p>Soares RG, Guimarães ALS. Lasers Med Sci. 2018</p>	<p>El propósito del presente estudio fue probar la combinación de la terapia con láser rojo e infrarrojo de bajo nivel (LLLT) para el tratamiento de mucositis oral (OM). Se realizó cultivo primario de fibroblastos humanos para identificar la dosis de LLLT.</p>	<p>42 pacientes (35-86 años): Los pacientes del 1 al 20 fueron incluidos en el grupo 1 (láser rojo e infrarrojo) y los números 21 a 42 en el grupo 2 (solo láser rojo). -Pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma de células escamosas en la cavidad oral, orofaringe o hipofaringe tratados con radioterapia (RT) exclusivamente con RT o asociado con quimioterapia (CT).</p> <p>Pacientes que fueron excluidos: -Los que habían sido sometidos previamente a RT en el cabeza y cuello, -Los que presentan mucositis oral durante la inscripción, -Los que usan drogas que podrían interferir en la OM, -Pacientes con lesiones por cáncer asociadas con luz ultravioleta.</p> <p>Todos los grupos fueron tratados con el mismo instrumento (GaAlAs e InGaAlP dual diode LASER, LASERduo — MMOptics®, MMOptics)</p>	<p>Hubo 6 pacientes que no presentaron mucositis (3 pacientes para cada grupo).</p> <p>En el grupo 1 hubo reducción del grado de mucositis en comparación con el 2.</p> <p>La mucositis grado 2 fue la más común, con 26 pacientes (61,90%) en ambos grupos. En el grupo 1, solo 8 (40%), mientras que en el grupo 2, fueron 18 (81.81%).</p> <p>Por otro lado, la combinación de LLLT rojo e infrarrojo aumentó el número de pacientes que desarrollaron mucositis de grado 1.</p> <p>No hay diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 con respecto al dolor. Sin embargo, la combinación de LLLT rojo e infrarrojo redujo la prescripción de los analgésicos. Además, no resultaron daños en ningún grupo.</p>	<p>El estudio demostró que una combinación de rojo e infrarrojo a una dosis más alta (300 J / cm<sup>2</sup>) redujeron tanto el grado de mucositis oral como la prescripción de analgésicos.</p> <p>Los efectos de la combinación de RT y LLLT no los consideran claros, proponen más estudios.</p>



<p><b>2.</b> <b>Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial</b></p> <p>Marín-Conde F, Torres-Lagares D. Int J Oral Maxillofac Surg. 2019</p>	<p>Evaluar la efectividad de la fotobiomodulación (PBM) con terapia de láser de bajo nivel como prevención y procedimiento terapéutico para el tratamiento de la mucositis oral y orofaríngea causada por radio-quimioterapia en pacientes con diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas (SCC).</p>	<p>Pacientes de edad 18-65 años, previamente diagnosticados con SCC oral u orofaríngeo, recibiendo un tratamiento combinado de radioterapia para 7 semanas y quimioterapia los días 1, 22 y 43 de irradiación .</p> <p>Todos los pacientes se encontraban en etapa ECOG de 0-1.</p> <p>Se excluyeron: Pacientes con una hipersensibilidad o alergia a uno de los componentes incluidos en el estudio, pacientes con VIH, diabetes o una enfermedad autoinmune y pacientes que no se reunieron los criterios de inclusión antes mencionados.</p> <p>Se utilizó un láser de diodo (ezlasa; BIOLASE, Irvine, CA, EE. UU.) Con una longitud de onda de 940 nm.</p> <p>La potencia utilizada fue de 0,5 W con una densidad de 0.5 J / s. El tiempo de irradiación fue 6 segundos por punto utilizando un diámetro de haz de 0.036 cm2.</p>	<p>En la 5 semana, pacientes con láser muestran mejora de las mucosas (normal), diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.</p> <p>Además padecen menos infecciones con láser (2 vs 11).</p> <p>No hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto al uso de medicamentos.</p>	<p>En conclusión, la fotobiomodulación con LLLT reduce la incidencia y gravedad de mucositis en pacientes tratados con radioterapia y/o quimioterapia.</p>
<p><b>3.</b> <b>Photobiomodulation at multiple wavelengths differentially modulates oxidative stress in vitro and in vivo</b></p> <p>Rupel K, Zacchigna S. Oxid Med Cell Longev. 2018</p>	<p>Dirigido a evaluar el efecto de la luz láser a diferentes longitudes de onda sobre el estrés oxidativo en pacientes oncológicos con OM, e in vitro en dos tipos de células presentes abundantemente dentro de la mucosa oral inflamada: neutrófilos, granulocitos, polimorfonucleares (PMN) y queratinocitos.</p>	<p>Diez pacientes con estos criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Edad de 40-95 años,</li> <li>-Diagnóstico de una neoplasia maligna sólida o hematológica sometidos a CT y / o RT,</li> <li>-OM de grado 2 o 3,</li> <li>-Disponibilidad para someterse a PBM durante cuatro consecutivos días (T0, T1, T2, T3 y un retiro de seguimiento, CTRL).</li> </ul> <p>Se excluyeron pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OM previamente tratado con PBM,</li> <li>- Aplicación de medicación oral tópica,</li> <li>- Terapia antioxidante sistémica.</li> </ul> <p>Se utilizó un láser de diodo de arseniuro de galio (GaAs) + diodo de fosfato de arseniuro de aluminio y galio indio asociado con un escáner programable convenientemente diseñado para proporcionar irradiación uniforme a diferentes placas de pocillos múltiples.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PBM mejora los parámetros clínicos en pacientes con OM y determina una reducción transitoria en el estado oxidante de la saliva.</li> <li>-PBM en diferentes longitudes de onda modulan la producción de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en los PMN estimulados y no estimulados. (Láser = menos ROS → menor estrés oxidativo → mejor para el paciente).</li> <li>-Detección dinámica en tiempo real de cambios redox inducidos en los queratinocitos, usando sensores fluorescentes codificados genéticamente.</li> <li>-Mejora la resistencia de los queratinocitos al estrés oxidativo inducido por 5-fluorouracilo in vitro.</li> </ul>	<p>Demuestra que la mucositis oral mejora con la fotobiomodulación, y que ejerce diferentes efectos sobre el estado redox de los PMN y los queratinocitos, dependiendo de la longitud de onda. También solicita la validación de un protocolo de longitud de onda múltiple en el entorno clínico.</p>

<p><b>4. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy.</b></p> <p>Ribeiro da Silva VC, Pina Godoy G. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018</p>	<p>Evaluar el efecto de la terapia fotodinámica (PDT) y la terapia con láser de bajo nivel (LLLT) en el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos.</p> <p>El grupo A se sometió a terapia fotodinámica (0,01% de azul de metileno y láser rojo, <math>\lambda 660</math> nm) con 3J de energía por punto; y el Grupo B sometido a terapia con láser de bajo nivel (<math>\lambda 660</math>nm) con 1J de energía por punto.</p>	<p>32 pacientes, quedando después 29, de edad de entre 10 meses a 18 años, que se dividieron en dos grupos, sometidos a quimioterapia y con mucositis oral &gt;1.</p> <p>Se excluyen pacientes con neoplasia maligna, o infección severa clínicamente evidente en la cavidad oral, o en con graves condiciones médicas, que evitarían su participación en la investigación.</p> <p>Láser rojo:          -Longitud de onda de 660 nm continuo.          -Tamaño del punto: 0.028 cm2.          -Potencia media (salida) de 100 mW; 1J de E por punto.          -Densidad de energía (E) de 35J / cm2.          -Tiempo de irradiación de 10 segundos por punto.</p> <p>Las <u>diferencias</u> con el Láser para terapia fotodinámica:          - (salida) de 100 mW; 3J de energía por punto;          -Densidad de E 107J / cm2,          - Tiempo de irradiación 30 s por punto.</p>	<p>No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al número de sesiones necesarias para la curación clínica de las lesiones orales o la reducción del dolor informado por los pacientes.</p> <p>Dentro de cada grupo, sin embargo, hubo una reducción significativa en el dolor.</p>	<p>PDT o LLLT podrían usarse para el tratamiento de la mucositis oral en niños / pacientes jóvenes.</p> <p>Cada uno fue bien tolerado y presentó resultados satisfactorios en la reducción del dolor asociado con la lesión.</p>
<p><b>5. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT.</b></p> <p>Globbo M, Zanazzo GA. Pediatr Blood Cancer. 2018</p>	<p>Demostrar la eficacia de la fotobiomodulación con láser en comparación con la del placebo en la mucositis oral grave en pacientes de oncología pediátrica.</p> <p>El objetivo <u>principal</u> fue la reducción del grado de OM (escala de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) 7 días después de comenzar PBM.</p> <p>Los objetivos <u>secundarios</u> fueron la reducción del dolor, el consumo de analgésicos y la incidencia de efectos secundarios.</p> <p>El estudio investigó el uso de PBM en una población pediátrica de un entorno multicéntrico y amplia muestra de población. Solo utilizaron casos severos de OM (3–4) para enfatizar la eficacia de PBM con la restauración de capacidad de alimentación.</p>	<p>101 niños de origen caucásico (hubo tres abandonos), si se encontraban los siguientes criterios de inclusión:          -Edad 3-18 años,          -OM severa (OMS) grado 3 o 4,          -CT antituberculosa en las tres semanas anteriores,          -Voluntad de someterse a tratamiento durante 4 días consecutivos y regresar para evaluación 7 y 11 días después de la inscripción.</p> <p>Excluidos pacientes con:          -Tratamiento previo con PBM para OM,          -Presencia de lesiones orales displásicas,          -Reducción de la apertura de la boca (&lt;1 cm),          -Radioterapia localizada de cabeza y / o cuello en el cuatro semanas anteriores,          -Uso del factor de crecimiento de queratinocitos, antes de inscripción en el estudio.</p> <p>Dispositivo láser de diodo (clase IV, serie K-Laser Cube, Eltech K-Laser, Via Castagnole 20 / H), durante 4 días consecutivos, con el siguiente con longitudes de onda combinadas de 660 y 970 nm.          -Potencia máxima de 3,2 W,          -320 mW / cm2 irradiación.</p>	<p>En ambos grupos, en la OM se observó la tendencia a resolver, pero con diferencia entre los grupos de estudio evidente en el día 7 y persistieron hasta el día 11.</p> <p>En el día 7, solo el 6% de los pacientes con PBM experimentaron OM severa versus el 28% en el grupo simulado, y un aumento del 27% en pacientes con grado OM &lt; 3 en el PBM grupo.</p> <p>El día 11, solo el 2.1% de los pacientes en PBM tenía grado 3 (y ninguno tenía grado 4), mientras que el 20% del grupo simulado todavía tenía grado 3 (10%) o 4 (10%).</p> <p>El dolor se redujo significativamente.          El tratamiento con PBM tuvo una alta tolerabilidad y cumplimiento.          No hubo dificultades, ni ningún efecto secundario o reacción adversa.</p>	<p>Confirmó que la PBM es segura, factible y efectiva y debe ser introducida como la terapia estándar para pacientes pediátricos afectados por OM.</p> <p>Algunas limitaciones en el estudio: la mayoría de los sujetos inscritos fueron hospitalizados debido a complicaciones secundarias a la quimioterapia, principalmente neutropenia febril. Demostrado por la alta tasa de administración de analgésicos parenterales, nutrición parenteral y antibióticos sistémicos.</p> <p>Concluyen diciendo que la reducción del grado de OM debido a PBM podría mejorar tanto la calidad de vida como la restauración de la capacidad de alimentación.</p>

<p><b>6. cDNA microarray analysis of human keratinocytes cells of patients submitted to chemoradiotherapy and oral photobiomodulation therapy: pilot study.</b></p> <p>Antunes HS Ferreira CG. Lasers Med Sci. 2018</p>	<p>Evalúa las diferencias en la expresión génica en los queratinocitos de la mucosa oral de pacientes tratados con terapia de PBM e intenta asociar los mecanismos moleculares con los hallazgos clínicos. Se investigan cambios moleculares en la mucosa oral.</p> <p>Se obtuvieron frotis bucales de 13 pacientes en los días 1 y 10 de quimio-radioterapia (CRT), y se analizó la expresión génica general de muestras de ambas fechas mediante microarrays de ADN complementario (ADNc). Además, también se recogieron muestras de otros 14 pacientes en D1 y D10 de CRT para la validación posterior de los hallazgos de microarrays de ADNc por qPCR.</p>	<p>27 pacientes mayores de 18 años con criterios de inclusión, aleatorizados e incluidos en un grupo con tratamiento láser (13) o un grupo placebo (14) Todos los pacientes se sometieron al mismo protocolo de quimioterapia y radioterapia, con diagnóstico histológico de SCC (naso, oro e hipofaríngeo), que no fuesen candidatos de cirugía (tratamiento con CT o RT),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Estado de rendimiento ECOG (PS), de 0 o 1,</li> <li>-Mucosa oral intacta.</li> </ul> <p>Se excluyeron aquellos pacientes recibiendo tratamiento o prevención para la MO, incapaces de cumplir el procedimiento o el protocolo de higiene bucal.</p> <p>Láser de diodo. Lase III@ indio fosfuro, galio y aluminio (InGaAlP), λ660 nm, 100mW, 4J/cm2 emitiendo continua luz.</p> <p>El láser fue aplicado diariamente por un dentista de lunes a viernes, todas las semanas, inmediatamente antes del RT en forma puntual, lado a lado. El tiempo de aplicación fue de 10 s por punto.</p>	<p>Los resultados indicaron que los <u>genes</u> que se sabe que son inducidos durante la <u>diferenciación de los queratinocitos epidérmicos</u> humanos se <u>regulaban al alza</u>, mientras que los <u>genes asociados con la citotoxicidad y la respuesta inmune se regulaban negativamente en el grupo de láser.</u></p>	<p>Estos resultados respaldan hallazgos clínicos previos que indican que la menor incidencia de mucositis oral asociada con la terapia de fotobiomodulación podría estar correlacionada con la activación de genes involucrados en la diferenciación de queratinocitos.</p>
<p><b>7. Behaviour and Prevention of 5'Fluorouracil and Doxorubicin-induced Oral Mucositis in Immunocompetent Patients with Solid Tumors: A Randomised Trial.</b></p> <p>Rozza-de-Menezes R Sarmento VA. Oral Health Prev Dent. 2018</p>	<p>Evalúa la eficacia de cuatro métodos para prevenir la mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes con tumores sólidos (ST).</p> <p>Además, se investigó el comportamiento de la OM en estos pacientes oncológicos</p> <p><u>Grupo 1:</u> programa de cuidados orales intensivos (IOCP);</p> <p><u>Grupo 2:</u> enjuague bucal con clorhexidina al 0,12%;</p> <p><u>Grupo 3:</u> enjuague bucal con triclosán al 0.03%;</p> <p><u>Grupo 4:</u> terapia con láser de bajo nivel.</p>	<p>En total 48 pacientes mayores de edad (19 hombres y 29 mujeres) (de 24 a 84 años), asignados aleatoriamente a los 4 grupos.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Recibiendo el primer ciclo de quimio usando 5-fluorouracilo y/o dextrorubicina,</li> <li>-Con mucosa oral intacta.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pacientes que han recibido otros tratamientos y/o prevención de MO,</li> <li>-Los que no podían seguir las líneas del estudio,.</li> <li>-RT concomitante,</li> <li>-Historia previa de CT,</li> <li>-Recuento de neutrófilos menor de 1500 células/mm3,</li> <li>-Pacientes hospitalizados o con fiebre durante el seguimiento.</li> </ul> <p>Se utilizó un láser de bajo nivel (LLLT INGAAlP) con 660 nm con un láser de luz rojo liso (50 mW) y se utilizó un tamaño de punto de 0,030 cm2 diariamente en el grupo 4.</p> <p>El LLLT se utilizó en el primer día de la CT hasta 3 días después de que finalice el ciclo de CT Evaluación de la mucositis oral: entre los 7 y 14 días 38 después del inicio de la CT utilizando la escala de evaluación de la mucositis oral.</p>	<p>Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la OM entre los grupos, el grupo con IOCP mostró una menor frecuencia de úlceras y un mayor número de pacientes (75%) presentando solo lesiones iniciales (eritema).</p> <p>Además, se identificó una menor frecuencia de OM (6: 50%) y una gravedad media (0,75) en el grupo LLLT.</p> <p>La mucositis oral severa y los intervalos de confianza del 95% no indicaron asociación entre la exposición y el resultado.</p> <p>El dolor se asoció con una mayor gravedad de la OM.</p> <p>Con respecto al comportamiento de la OM, casi el 65% de los pacientes experimentaron un episodio de OM alrededor del día 14 después del inicio de la CT, con un pico de gravedad media alta principalmente en la mucosa bucal y los labios.</p>	<p>Se observó que el IOCP previene la ulceración de OM (grado leve), y que LLLT reduce el pico de severidad y la prevalencia general de OM. Los autores recomiendan que los métodos preventivos sean más ampliamente estudiados. Estas observaciones son de fundamental importancia para desarrollar protocolos apropiados y sugieren que se debe llevar a cabo un estudio más complejo</p> <p>La OM fue significativamente dolorosa en estos pacientes bajo CT por tumores sólidos, lo que demuestra la necesidad de que los dentistas trabajen en centros de oncología. Por lo tanto, la OM es relativamente frecuente y agresiva en pacientes con ST que reciben CT con 5-fluorouracilo y / o dextrorubicina. Además, los labios y la mucosa bucal se vieron afectados por una OM agresiva, lo que sugirió que la prevención del trauma crónico, como los hábitos orales parafuncionales y las dentaduras orales inadecuadas, es fundamental antes del tratamiento con CT.</p>

<p><b>8. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT).</b></p> <p>Vitale MC Defabianis P. Lasers Med Sci. 2017</p>	<p>Evaluar la eficacia de la terapia con láser en pacientes afectados por mucositis oral inducida por quimioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).</p> <p>La terapia con láser se inició 3–6 días después del final de la CT y / o HSCT.</p>	<p>16 pacientes pediátricos oncohematológicos que reciben CT y HSCT. Divididos en 2 grupos aleatorios: láser y placebo con edades comprendidas entre 3 y 18 años, afectados por OM &gt; 3 grado.</p> <p>Criterios de inclusión: - Ningún tratamiento previo con terapia con láser, - Posibilidad de abrir la boca al menos 2 cm. La gravedad de la mucositis varió de grado 3 a grado 4.</p> <p>Se usó láser de diodo GaAlAs de 970 nm El protocolo se realizó una vez al día, durante cuatro días consecutivos y los parámetros -Potencia de salida= 3.2 W, -Ciclo de trabajo 50%, frecuencia 35–6000 Hz, -Duración: 230 s, -tamaño de punto 1 cm, modo desenfocado.</p>	<p>La MO se evaluó mediante la escala de la OMS y el mismo operador realizó una evaluación del dolor a través de una escala lineal analógica visual 1-10 (VAS).</p> <p>GRUPO LÁSER: Disminución en VAS de una media de 8.25 en el día 0, a una de 4,75 después de 3 días, y a una de 2,75 después de 7 días y 1.25 a los 11.</p> <p>GRUPO PLACEBO: Disminución de media de: 7.5 en día 0, 5 en día 3, 3.38 en día 7 y 2.25 día 11.</p>	<p>Todos los pacientes tuvieron dificultades en la alimentación oral y dolor moderado a intenso, debido a presencia de ulceraciones y eritema. Todos los pacientes del grupo láser experimentaron una disminución estadísticamente significativa en la sensación de dolor 3 días después de la primera aplicación y se obtuvieron la curación completa y la regresión del dolor el día 11.</p> <p>Este pareció ser un tratamiento seguro y no invasivo para limitar la necesidad de hospitalización y nutrición parenteral en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas y quimioterapia, mejorando la calidad de vida de los niños.</p>
<p><b>9. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis.</b></p> <p>Antunes HS Ferreira CG. Oral Oncol. 2017</p>	<p>Se evaluó la supervivencia sin enfermedad y sin progresión de 94 pacientes diagnosticados con cáncer de orofaringe, nasofaringe e hipofaringe, que participaron en un estudio de fase III, de 2007 a 2015.</p> <p>Los pacientes fueron sometidos a radioterapia convencional más cisplatino cada 3 semanas.</p> <p>Se aplicó LLLT con un diodo InGaAIP.</p>	<p>94 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de 47 pacientes cada uno, que recibieron LLLT preventivo o placebo: - ≥18 años, -Diagnóstico histológico de carcinoma de células escamosas (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), -No ser candidatos elegibles para cirugía, -Ser elegibles para un tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia concomitante a base de platino, -Estado de rendimiento ECOG de 0 o 1, -Mucosa oral intacta.</p> <p>No se incluyeron: pacientes que recibían medicamentos para el tratamiento y la prevención de la mucositis, e incapaces de cumplir con el procedimiento de tratamiento o realizar el protocolo de higiene oral.</p> <p>Un láser de diodo InGaAIP con longitud de onda continua de 660 nm, 100 mW, 1 J, 4 J/cm<sup>2</sup>, con un tamaño de punto de 0.24 cm<sup>2</sup>. A diario, a partir del lunes al viernes, antes de la aplicación de RT. El láser se aplicó en contacto con la mucosa en nueve puntos. Durante 10 segundos por punto, un total de 12 min por paciente.</p>	<p>Con una media de seguimiento de 41.3 meses, los pacientes que recibieron LLLT tuvieron una mejor respuesta completa al tratamiento estadísticamente significativa que aquellos en el grupo placebo.</p> <p>Los pacientes sometidos a LLLT también mostraron un aumento en la supervivencia libre de progresión que aquellos en el grupo placebo y tenían una tendencia a una mejoría supervivencia general.</p> <p>Los pacientes con placebo tuvieron una mayor incidencia de OM en estadio 3-4, sufrió más gastrostomías, tuvo una mayor tasa de interrupción completa de la quimioterapia y una mayor frecuencia de reducción de la dosis de quimioterapia y usaron más opioides.</p> <p>Por otro lado, los pacientes con láser tuvieron un aumento inesperado en la <u>interrupción</u> temporal de la radioterapia debido a la radiodermatitis.</p>	<p>Este fue el primer estudio que sugirió que LLLT puede mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con quimio-radioterapia.</p> <p>Opinan que se necesitarían más estudios, con una muestra más grande, para confirmar los hallazgos.</p> <p>Cree que LLLT es un seguro y de bajo costo terapia que también debe usarse en pacientes sometidos a radioterapia sola u otras terapias combinadas para la cabeza y el cuello.</p>

<p><b>10. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial.</b></p> <p>Medeiros-Filho JB Ferreira MC. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017</p>	<p>Evaluar el efecto de la terapia con láser de bajo nivel (LLLT) combinada con la fotoquimioterapia (PCT) para el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes jóvenes.</p> <p>La acción terapéutica se evaluó midiendo el área de las lesiones.</p> <p>La hipótesis probada fue que no hay una diferencia significativa entre PCT + LLLT y LLLT solo para el tratamiento de la OM. Antes se había realizado un estudio piloto con 7 personas.</p>	<p>15 Pacientes con cáncer de 3 a 16 años sometidos a quimioterapia o quimioterapia + radioterapia. Niños / adolescentes de tres a 18 años en la fase inductiva de la quimioterapia con lesiones bilaterales de OM (que miden 1.7–2 cm<sup>2</sup>).</p> <p>La fase inductiva fue elegida debido al hecho de que la dosis de terapia oncológica es mayor en esta fase, que conduce a lesiones OM más agresivas.</p> <p>Se utilizó un LLLT [arsenito-galio-aluminio (AsGaAl) e indio-galiumpotasio (InGaP)] combinados con PCT en comparación con LLLT solo para el tratamiento de la OM en pacientes jóvenes. La irradiación fue continua, con aplicación puntual. Se irradiaron dos puntos y la distancia entre estos puntos fue de aproximadamente 1 cm. La energía liberada fue de 4 J por punto y el intervalo entre sesiones fue de 24 h.</p>	<p>Se empleó un diseño de boca dividida. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos a partir del día 6, que fue confirmado por el tamaño del efecto moderado.</p> <p>Al final del período de evaluación, PCT + LLLT exhibió áreas de lesión más pequeñas, demostrando una mayor efecto terapéutico en comparación con LLLT solo.</p> <p>En el análisis intragrupo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los días 3 y 4 y sucesivamente en el grupo PCT + LLLT hasta el final del período de evaluación.</p> <p>En el grupo LLLT solo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los días 5 y 6 y sucesivamente hasta el último evaluación. También se informó sobre una disminución en el dolor de las lesiones.</p>	<p>Con base en los hallazgos actuales, PCT + LLLT tuvo un mayor efecto terapéutico en comparación con LLLT solo con respecto a la reducción en el grado de gravedad de la mucositis oral inducida por quimioterapia.</p>
<p><b>11. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study.</b></p> <p>Amadori F Majorana A. Lasers Med Sci. 2016</p>	<p>Verificar si la terapia con láser de bajo nivel podría ser útil para reducir la clasificación y el dolor de la mucositis oral relacionada con la quimioterapia en la infancia.</p> <p>La puntuación de la mucositis oral fue llevada a cabo según a la Escala de Criterios de Toxicidad Común de la OMS (examen oral Día 1, 4 y 7).</p> <p>El dolor se evaluó mediante la escala analógica visual (VAS).</p>	<p>123 niños entre 3 y 18 años que reciben quimioterapia por neoplasias hematológicas, tumores sólidos o HSCT con OM grado 2 o mayor. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: -<u>Grupo A</u> (62) estaba formado por niños que recibían terapia con láser -<u>Grupo B</u> (61) de pacientes que reciben terapia simulada (placebo)</p> <p>Se excluyen: -Pacientes con apertura bucal reducida &lt;1 cm<sup>2</sup>, (No permite la irradiación con láser de tejidos blandos), -Con lesiones orales displásicas, -Recibir radiación de cabeza y cuello la terapia en las 4 semanas previas.</p> <p>Láser de diodo (DioBeam 830). El láser fue irradiado en los sitios de OM con 830 nm de longitud de onda, -potencia 150 mW, -tamaño de punto 1 cm<sup>2</sup>, -30 segundos por cm<sup>2</sup>, -densidad de energía: 4.5 J / cm<sup>2</sup>.</p>	<p>La mucositis oral apareció a una media de 5,9 días dp del inicio de la quimioterapia (4 a 8 días).</p> <p>En T0 (día 1), la mediana de la calificación de OM fue 3 para el grupo A y 3 para el grupo B. En el día 4 (T1): 2 para el grupo A y 2 para el grupo B; después de 7 días (T2) OM: 0 en el grupo A y 1 en el grupo B.</p> <p>En ambos grupos: una progresiva reducción en el grado de OM. La diferencia de OM en la calificación no resultó estadísticamente significativa.</p> <p>Los valores de VAS en T1 y T2 fueron más bajos en el grupo A respecto de grupo B de manera significativa.</p> <p>Los niños tratados con láser requieren menos analgesia adicional.</p>	<p>Confirma que la duración y la calificación de OM no fue significativamente diferente, pero se observó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del dolor entre los dos grupos, tanto de los resultados de la escala VAS como de la solicitud de información adicional analgesia.</p> <p>Una disminución del dolor debe atribuirse a las propiedades de la tecnología láser en sí, que inhibe selectivamente la señal nociceptiva que surge de los nervios periféricos, bloqueando la puerta del dolor.</p> <p>El resultado negativo de curación de la mucositis podría ser por el protocolo elegido del láser (tal vez un tratamiento con láser más largo sería más efectivo).</p>

<p><b>12. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial.</b></p> <p>Ferreira B de Orange FA. Support Care Cancer. 2016</p>	<p>El propósito de este estudio es evaluar la efectividad de la terapia con láser de bajo nivel para la prevención de la mucositis oral en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>Se uso para valorar la MO la escala de la OMS: se consideró presente cuando se desarrolló una lesión de grado 2 y grave cuando una lesión de grado 3 o 4.</p> <p>La intensidad del dolor se evaluó diariamente utilizando un visual escala analógica (VAS).</p>	<p>35 pacientes mayores de 18 años con cáncer hematológico que fueron sometidos a TCMH, aleatorizados en 2 grupos (LLLT/simulación). Después del examen clínico y después de una radiografía panorámica para identificar y eliminar cualquier posible enfoque de infección o fuente de trauma en la boca.</p> <p>No se incluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pacientes con enfermedad autoinmune o VIH,</li> <li>-Que ya habían iniciado tratamiento para MO ,</li> <li>-Pacientes que no pudieron cooperar con terapia láser,</li> <li>-Que ya tenían MO,</li> <li>-Sometidos a irradiación corporal total.</li> </ul> <p>Láser InGaAIP (Terapia XT-DMC), con longitud de onda: 650 nm, -potencia: 100 mW, -energía por punto de 2 J, con un tiempo de 20s, -densidad de E: 70 J / cm<sup>2</sup>.</p> <p>Aplicaciones láser= precisas, perpendiculares y en contacto con la superficie irradiada, en 27 puntos. LLLT aplicado desde el 1 hasta el 5 día de acondicionamiento previo al trasplante.</p>	<p>La incidencia de MO (grado 2) fue del 71,43%, sin diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos.</p> <p>Sin embargo, el 40% de los pacientes desarrollaron MO grave (grado 3/4): 3 (17,65%) en grupo láser, y 11 (61,11%) en grupo control. Por lo que: la terapia con láser previno mucositis graves en un paciente por cada 2.3 tratados con esta técnica.</p> <p>Cuando se administró el láser, la lesión se desarrolló en menos del 40% de los casos, mientras que para el grupo control resulta en una severa oral mucositis en el 100% de los casos.</p> <p>Comparación de la puntuación de dolor VAS mostró puntuaciones medias que aumentaron hasta el quinto día; sin embargo, este aumento fue mayor en el grupo control (después los 2 disminuyen).</p>	<p>Los resultados mostraron que LLLT redujo con éxito la gravedad de las lesiones de mucositis oral, teniendo en cuenta que del 40% de los pacientes que desarrolló MO severa, solo 3 (17.65%) pertenecía al grupo de terapia con láser, mientras que 11 (61,11%) pertenecía al grupo de control.</p> <p>Esta diferencia fue estadísticamente significativa. La MO mostró que la supervivencia es mayor en el grupo de intervención.</p> <p>Estos resultados parecen favorecer LLLT como una alternativa segura y efectiva para la prevención de mucositis oral severa y dolor en pacientes sometidos a HSCT.</p> <p>Sin embargo, creen los autores que se deben realizar más estudios para definir el protocolo más apropiado.</p>
<p><b>13. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation.</b></p> <p>Antunes HS Ferreira CG. Oral Oncol. 2016</p>	<p>La mucositis oral es un evento importante que aumenta los costos de tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) tratados con quimiorradiación (CRT).</p> <p>Este estudio fue diseñado para estimar la relación costo-efectividad de la terapia con láser de bajo nivel (LLLT) para prevenir la mucositis oral en pacientes con HNSCC que reciben CRT.</p>	<p>94 pacientes mayores de 18 años fueron aleatorizados en dos grupos de 47 pacientes cada uno, que recibieron LLLT preventivo (LG) o placebo (PG), con diagnóstico de SCC (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe) los cuales no fueran elegibles para cirugía y sí para un tratamiento combinado con RQT concomitante a base de platino, que tuvieran un estado de rendimiento ECOG de 0 o 1 y la mucosa oral intacta.</p> <p>No se incluyeron: pacientes que recibían medicamentos para el tratamiento y la prevención de la mucositis y aquellos incapaces de cumplir con el procedimiento de tratamiento o realizar el protocolo de higiene oral.</p> <p>Láser diodo InGaAIP con una longitud de onda continua de 660 nm, 100 mW, 1 J, 4 J / cm<sup>2</sup> y un tamaño de punto de 0.24 cm<sup>2</sup>. La aplicación láser preventiva se realizó de lunes a viernes antes de la aplicación de radioterapia. El láser se aplicó en contacto con la mucosa en 9 puntos por región durante 10 segundos por punto = 12 min por paciente (una sesión por día).</p>	<p>Los costos totales fueron más altos en el Grupo Placebo (PG) que en el Grupo Láser (LG) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para el uso de opioides (LG = US \$ 9.08, PG = US \$ 44.28),</li> <li>-Alimentación por gastrostomía (LG = US \$ 50.50, PG = US \$ 129.86),</li> <li>-Hospitalización (PG = US \$ 77.03).</li> </ul> <p>En LG, el costo fue mayor solo para la terapia con láser (US \$ 1880.57).</p> <p>El costo incremental total asociado con el uso de LLLT fue de US \$ 1689.00 por paciente.</p> <p>La relación costo-efectividad incremental (ICER) fue de US \$ 4961.37 por caso de grado 3-4 de OM prevenido en comparación con ningún tratamiento.</p>	<p>Los resultados indican que la morbilidad fue menor en el grupo láser y que LLLT fue más rentable que el placebo hasta un umbral de al menos US \$ 5000 por caso de MO prevenido.</p> <p>A pesar de la reducción significativa en la incidencia de OM y la reducción de gastrostomía, opioides y hospitalizaciones, el costo de la terapia con láser tuvo mayor impacto en el costo del tratamiento.</p> <p>Un uso más eficiente de los recursos puede hacer la técnica más rentable desde la perspectiva del sistema de salud, podría lograrse aumentando el número de sesiones láser por día hasta la capacidad operativa máxima. Además, la incorporación del procedimiento en la lista de reembolsables del sistema de salud, ampliaría la oferta de servicios, y la difusión de la tecnología podría reducir los costos de los equipos</p>

<p><b>14. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study.</b></p> <p>de Paula, Eduardo F Correa L. Hematol Oncol. 2015</p>	<p>Verificar la eficacia de la crioterapia junto con la terapia con láser en la reducción de la gravedad de la OM.</p> <p>Estas terapias tienen principios de acción distintos sobre la mucosa, pero la asociación de los dos puede resultar en un aumento de sus potenciales en la prevención y el tratamiento de la OM.</p> <p>Además, ambos tratamientos son de bajo costo y no causan efectos secundarios. Por lo que, se decidió verificar la eficacia de la asociación de la crioterapia con la terapia con láser para reducir la gravedad de la OM mediante la realización de un estudio.</p> <p>La hipótesis fue que esta asociación era más eficiente que la terapia con láser sola.</p>	<p>Un total de 104 pacientes: 33 en grupo control, 17 en el grupo con terapia láser y 54 en el grupo con crioterapia y terapia láser. Pacientes con tratamiento de melfalán seguido de TCMH en pacientes con mieloma múltiple y otras neoplasias hematopoyéticas.</p> <p>Pacientes que no se incluyeron: aquellos que no realizan los procedimientos de higiene oral correctamente y quienes no cooperaron con la crioterapia.</p> <p>Terapia láser diaria desde el primer día después quimioterapia hasta el injerto, utilizando un láser de diodo InGaAIP de 660 nm, - 40 mW, -6 J / cm<sup>2</sup>.</p> <p>El láser fue irradiado sitios en los más comunes OM. Siempre que el paciente lo tolera, se irradia la úvula y más allá y regiones adyacentes.</p> <p>Cada sesión fue aproximadamente de 20 minutos. La terapia láser diaria cesó cuando la médula se había injertado.</p>	<p>Los el grupo control difirió significativamente de los otros, debido a la ausencia de Protocolo R. La media del día de recuento absoluto de neutrófilos &gt;500/mm<sup>3</sup> fue: D + 11 para el control y el grupo láser y D + 10 para el grupo de crioterapia/láser. Se observaron diferencias significativas cuando el control se comparó con la terapia de crioterapia / láser grupo. La duración y la gravedad de la OM fueron diferentes.</p> <p>-Pacientes con crioterapia / terapia con láser obtuvieron la frecuencia más alta de OM grado 1. - En el grupo láser, la frecuencia de los grados 1 y 2 OM difieren significativamente del grupo control. -Las formas más severas de OM estuvieron presentes con alta frecuencia solo en el grupo control. El número de días con OM en el grupo de control fue mayor. El grupo de terapia con láser también mostró un número medio de días significativamente mayor con OM.</p>	<p>La asociación de crioterapia con la terapia con láser fue efectiva para reducir la gravedad de OM en pacientes con HSCT sometidos a acondicionamiento de melfalán.</p> <p>Además, esta asociación demostró una tendencia a ser más efectiva en comparación con el láser terapia sola, para el control de la OM.</p> <p>Creo que se necesitan estudios aleatorizados y análisis mecanicistas para establecer con precisión la influencia de la acción de las dos terapias.</p> <p>La crioterapia y la terapia con láser fueron bien toleradas por el pacientes y no hubo episodios de escalofríos o náuseas.</p>
<p><b>15. The Impact of Low-Level Laser Therapy on Oral Mucositis and Quality of Life in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation Questionnaires.</b></p> <p>Silva LC Silva GB. Photomed Laser Surg. 2015</p>	<p>Evaluar el impacto de la terapia con láser de bajo nivel en la mucositis oral y la calidad de vida (QoL) de los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>LLLT se realizó desde el primer día del régimen de acondicionamiento hasta el día 7 post- HSCT (D + 7).</p> <p>La gravedad de la OM se evaluó en todos los pacientes (escala de la OMS).</p> <p>La calidad de vida se evaluó utilizando los cuestionarios Oral Health Impact Profile (OHIP-14) y la evaluación funcional de la terapia de cáncer-trasplante de médula ósea (FACT-BMT).</p>	<p>39 pacientes aleatorizados en 2 grupos: control (19) y láser (20) Los <u>criterios de inclusión</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacientes de 14-63 años,</li> <li>- programados para recibir el régimen de acondicionamiento,</li> <li>- poder cooperar con las intervenciones propuestas,</li> <li>- fuentes de infección completamente eliminadas,</li> <li>- revestimiento mucoso intacto.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión</u>: tener infección o alteración en la mucosa oral, aquellos que no fueron capaces de cooperar con los cuestionarios.</p> <p>Láser de diodo InGaAIP. Con los siguientes <u>parámetros</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Longitud de onda :660 nm,</li> <li>-potencia de salida: 40 mW,</li> <li>-densidad de E: 4 J / cm<sup>2</sup>,</li> <li>-10 puntos en cada región, 4 s por punto,</li> <li>- E de 0.16J por punto.</li> </ul> <p>La E total por día fue de 12.8 J, y el número total de puntos irradiados fue de 80 puntos LLLT FUE desde el primer día del régimen de acondicionamiento hasta el 7 día después del trasplante (D + 7).</p>	<p>La mayoría de los pacientes en el grupo láser tuvieron OM grado 1, mientras que en el grupo control grados de 0 a 3. Es importante tener en cuenta que el grupo láser no mostró mucositis de grado 3.</p> <p>Al analizar el grado de OM, alcanzó su punto máximo entre D + 9 y D + 10, y de D7 en adelante, el grado de OM fue menor en el grupo láser.</p> <p>También se vio que la curación OM mejoró en el grupo láser, reduciendo el tiempo de curación de las úlceras.</p> <p>El láser no mejoró QoL de los pacientes en cualquiera de los tres puntos de tiempo, en comparación con el grupo de control.</p>	<p>El LLLT no ha influido en la calidad de vida oral y general relacionada con la salud de los pacientes sometidos a HSCT, aunque fue clínicamente eficaz para reducir la gravedad de la OM inducida por la quimioterapia.</p>

<p><b>16.</b> <b>Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study.</b></p> <p>Silva GB, Batista AC. Lasers Med Sci. 2015</p>	<p>Evaluar el efecto de la terapia con láser de bajo nivel (LLLT) sobre la gravedad de la OM y el mediador inflamatorio (TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, IL-1<math>\beta</math>, IL-10, TGF-<math>\beta</math>, metaloproteinasas, y factores de crecimiento) niveles en saliva y sangre de pacientes con TCMH.</p> <p>La evaluación de la MO se realizó diariamente por medio de la escala de la OMS, desde el día del trasplante (D0) hasta el día 20 o hasta el alta hospitalaria, si ocurría antes.</p>	<p>30 pacientes aleatorizados en 2 grupos: control (15) y láser (15):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Mayores de 14 años,</li> <li>-Programados para recibir regímenes de acondicionamiento mieloablativo que solo usan CT,</li> <li>-Revestimiento de la mucosa intacto,</li> <li>-Eliminar posibles fuentes de infección oral,</li> <li>-Instruidos sobre protocolo de higiene.</li> </ul> <p>Láser de diodo de fosforo de indio, galio y aluminio con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 40 mW,</li> <li>- 0.16 J, 4 J / cm<sup>2</sup></li> <li>-Un tamaño de punto: 0,04 cm<sup>2</sup></li> <li>-Emisión de luz continua: 660 nm</li> </ul> <p>LLLT desde el primer día del régimen de acondicionamiento hasta D + 7. Con un total de 10 puntos por región y 4.0 segundos en cada uno.</p> <p>- 0.16 J de energía por punto. La energía total aplicado por día fue 12.8 J.</p>	<p>OM fue menos severa en el grupo de láser, con una diferencia estadísticamente significativa, además también hay una presencia de MO ulcerosa de menos días en el grupo láser que en el control.</p> <p>El grupo LLLT mostró niveles aumentados de metaloproteinasas de matriz 2 (MMP-2) en saliva en D7.</p> <p>También se observaron diferencias significativas para IL-10 en D7 y en el injerto de médula en plasma sanguíneo, en comparación con el grupo control.</p> <p>No se observaron diferencias significativas en la saliva o la sangre para los otros mediadores inflamatorios investigados, como EGF, VEGF Y MMP-9.</p>	<p>El LLLT fue clínicamente efectivo para reducir la gravedad de la OM inducida por la quimioterapia en pacientes con TCMH, y su mecanismo de acción no parece estar completamente relacionado con la modulación de citoquinas pro o antiinflamatorias, factores de crecimiento o metaloproteinasas de matriz.</p> <p>Consideraron una limitación de la investigación de la mucositis es la dificultad de hacer comparaciones con los resultados de estudios previos. Esto fue debido a la diferencia en las especies evaluadas y en el respuesta de la especie humana, probablemente debido a la influencia de ciertas variables no presentes en la especie animal.</p>
<p><b>17.</b> <b>Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients.</b></p> <p>Oton-Leite AF Mendonça EF. Lasers Surg Med. 2015</p>	<p>Evaluar el efecto de LLLT en la gravedad de la OM en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y en la liberación de mediadores inflamatorios salivales.</p> <p>La gravedad de la OM se evaluó según las escalas de la OMS y el Instituto Nacional del Cáncer (NCI).</p> <p>Citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, factores de crecimiento y metaloproteinasas (concentraciones) se evaluaron mediante la prueba ELISA.</p> <p>Se recogieron muestras de saliva al ingreso y en las sesiones 7, 21 y 35 de radioterapia.</p>	<p>30 pacientes mayores de 18 años con cáncer de cabeza y cuello programados para recibir CT, aleatorizados en 2 grupos: Grupo Láser y Grupo control:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tratados con RT en área de cabeza y cuello con una dosis mínima de 50 Gy a la cavidad oral,</li> <li>-Todos recibieron QT concomitante con cisplatino.</li> </ul> <p>No se incluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pacientes con tumores de glándulas salivares,</li> <li>-O que han sido tratados previamente con QT/RT en región de cabeza y cuello.</li> </ul> <p>Láser de diodo InGaAlP funcionando a:660 nm,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-potencia de salida: 25 mW en continua ola,</li> <li>-fluencia: 6.2 J/cm<sup>2</sup></li> <li>-E por punto de 0.24 J.</li> </ul> <p>El tiempo de irradiación: 10 s por punto. Se aplicó puntual y perpendicular en contacto. 3 veces a la semana en días alternos durante 7 semanas (35). La 1ª sesión = primer día de RT, siempre antes de cada sesión.</p>	<p>El grupo de láser mostró una reducción en la gravedad de la OM, que se tradujo en una disminución significativa de la concentración salival de EGF y VEGF en la séptima sesión de radioterapia y de IL-6 y FGF en la 35a.</p> <p>Hubo una tendencia a niveles reducidos de IL-1<math>\beta</math>, TNF-<math>\alpha</math>, IL-10, TGF-<math>\beta</math>, MMP2 / TIMP2, MMP9 / TIMP2 en el grupo de láser en comparación con el control, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.</p> <p>No hubo efectos secundarios significativos atribuidos al láser.</p>	<p>A pesar de sus limitaciones, esta prueba evidencia de que LLLT provocó una mejoría clínica en la OM en pacientes sometidos a QRT.</p> <p>Esto resultó en la atenuación de la proceso inflamatorio y reparación menos necesaria.</p> <p>No fue posible establecer completamente la acción exacta mecanismo de LLLT en OM debido al hecho de que es un proceso dinámico que involucra eventos biológicos influenciados por el microambiente oral.</p> <p>Para ello opinan que se necesitarán estudios adicionales con grandes números de sujetos y diferentes protocolos de irradiación con láser.</p>



<p><b>18.</b> <b>Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients- a randomized placebo controlled trial.</b></p> <p>Gautam AP Guddattu V. J Photochem Photobiol B. 2015</p>	<p>Evaluar los específicamente los efectos de LLLT contra la MO inducida por RT en pacientes ancianos con cáncer de cabeza y cuello (CCC/HNC).</p>	<p>46 pacientes ancianos, aleatorizados en 2 grupos: grupo láser (22) y grupo placebo (24).</p> <p>Los <u>criterios de inclusión</u> fueron aquellos: -Diagnosticados de HNC primario, programados para RT que involucra al menos 2/3 de la cavidad oral en el campo de radiación, -Edad &gt; 60 años , - ECOG: Puntuación ≤ 2.</p> <p><u>No se incluyeron</u> pacientes con: -Mandíbula bloqueada, - Afeción médica que afecte los mecanismos de curación, -Radiación previa para CCC, -Recibiendo algún quimio-sensibilizador y no recibiendo altas dosis de radiación en la región de la cavidad oral.</p> <p>LLLT Helium-Neon: <math>\lambda = 632.8 \text{ nm}</math>, -densidad de potencia = <math>0.024 \text{ W / cm}^2</math>, - dosis = <math>3.0 \text{ J / punto}</math> en, 12 ubicaciones, -dosis total / sesión = <math>36 \text{ J}</math>, -haz diámetro de apertura = <math>0.6 \text{ mm}</math>, -tiempo / punto de irradiación = <math>125 \text{ s}</math>, 5 sesiones / semana, método sin contacto, distancia &lt;1 cm.</p>	<p>Se observó una reducción significativa en la incidencia y duración de OM severa (<math>10.5</math> versus <math>16.1</math> días) y dolor severo y su duración (<math>\text{VAS} &gt; 7</math>) y pérdida de peso más en el grupo láser que en el placebo.</p> <p>También, un número menor de pacientes requirió soporte de TPN y su duración en el grupo láser que placebo, aunque no fue estadísticamente significativo.</p> <p>Las dos semanas iniciales no hubo diferencias significativas entre los grupos, desde la 3ª semana en adelante la diferencia sí lo es.</p> <p>Se requiere menor suplemento de analgésicos opioides en láser (<math>8.3\%</math>) que el placebo (<math>35,7\%</math>) grupo.</p> <p>La interrupción de la RT por OM severa no fue necesaria pacientes en el grupo láser mientras que el <math>14.3\%</math> de los pacientes en el grupo placebo requiere descanso.</p>	<p>LLLT fue eficaz para reducir la gravedad y la duración de la OM inducida por RT y dolor oral en pacientes ancianos con HNC.</p> <p>También la necesidad de analgésicos opioides, la nutrición parenteral y la rotura de radiación fueron menores en el tratamiento con láser.</p> <p>Por lo tanto, LLLT se consideró una modalidad terapéutica contra la OM inducida por radiación en pacientes ancianos con HNC.</p> <p>La <u>principal limitación</u> se consideró: que no se siguió a los pacientes para conocer los efectos a largo plazo de LLLT en OM.</p>
<p><b>19.</b> <b>Effect of Low-Level Laser Therapy in Treatment of Chemotherapy Induced Oral Mucositis</b></p> <p>Soheir Shehata Rezk-Allah Samy A. Alsirafy J Lasers Med Sci 2019</p>	<p>Aunque hay buena evidencia que apoya la aplicación de LLLT en pacientes que reciben dosis altas quimioterapia, todavía creen necesario investigar las características óptimas de LLLT y su viabilidad en MO por CT.</p> <p>Este estudio se realizó para explorar la efectividad de la terapia con láser de arseniuro de galio (GaAs) en la curación de OM y su relación con el nivel de citoquinas inflamatorias; factor de necrosis tumoral alfa (TNF-<math>\alpha</math>) así como interleucina-6 (IL-6) en pacientes con tres tipos de cáncer, cáncer de mama, cabeza y cuello y linfoma no Hodgkin.</p>	<p>80 pacientes con criterios de elegibilidad: pacientes adultos (&gt; 18 años), diagnóstico de cáncer (mama, cabeza y cuello o linfoma no Hodgkin), exposición reciente fase a inductiva de quimioterapia en 2 semanas y OM. Solo si no recibieron RT y que van a recibir CT.</p> <p>Se excluyeron pacientes con doble malignidad o metástasis de origen desconocido, fases de CT que no sean inductivas, apertura reducida de la boca, colágeno severo no controlado, enfermedad vascular, embarazo, fumadores actuales.</p> <p>Se utilizó láser Phyaction CL-904, produce pulsos láser infrarrojo de GaAs con longitud de onda: <math>904 \text{ nm}</math>, potencia: <math>25 \text{ W}</math> y densidad de energía <math>1 \text{ J/cm}^2</math>, durante 6 días a la semana desde el comienzo de la OM y 1 min por punto y una densidad de E de <math>3 \text{ J/cm}^2</math>.</p>	<p>Casi la mitad de la los pacientes tenían OM de grado 3 antes de comenzar la terapia con láser.</p> <p>El grado promedio de mucositis disminuyó significativamente desde antes de la terapia LLLT a después. El porcentaje de la mejora fue del <math>87,5\%</math>.</p> <p>Una reducción significativa en el nivel de TNF-<math>\alpha</math> fue encontrado después de LLLT entre pacientes con cáncer de mama, pero no en cáncer de cabeza y cuello y pacientes con linfoma.</p> <p>También se encontró una reducción significativa en el nivel de IL-6 después del tratamiento entre pacientes con cáncer de cabeza y cuello y de mama.</p>	<p>Con respecto a los hallazgos del estudio, el uso del LLLT en el manejo de OM en cáncer los pacientes que reciben quimioterapia convencional está bien tolerado y resultados en la mejora de OM.</p> <p>Es capaz de reducir las citoquinas proinflamatorias; IL6 y TNF-<math>\alpha</math> en pacientes con CCC y cáncer de mama.</p> <p>Por lo tanto, concluyen que puede ser útil para mejorar los síntomas de OM inducida por quimioterapia.</p>

<p><b>20. Effect of photobiomodulation therapy on reducing the chemo-induced oral mucositis severity and on salivary levels of CXCL8/interleukin 8, nitrite, and myeloperoxidase in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial.</b></p> <p>Salvador DRN, Batista AC. Lasers Med Sci. 2017</p>	<p>Evalúa el efecto de PBM en la reducción de la gravedad de OM en pacientes sometidos a HSCT (trasplante de células hematopoyéticas madre) y su relación con la modulación de la respuesta inflamatoria.</p> <p>Para investigar el efecto de un protocolo PBM en la reducción de la gravedad de la OM en pacientes sometidos a HSCT y proporciona un contexto para comprender si existe una relación entre efecto clínico de luz láser y producción de CXCL8, MPO y NO.</p> <p>La hipótesis es que la reducción localizada de CXCL8 por PBM podría contribuir a reducir la migración y la activación de células inflamatorias en la mucosa oral y por lo tanto conducen a la reducción del daño tisular y mejora clínicamente la OM.</p>	<p>51 pacientes en 2 grupos aleatoriamente, con fotobiomodulación (27) y grupo control (24):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Mayores de 14 años de edad,</li> <li>-Con trasplante autólogo o alogénico programado y tratamiento planificado (quimio a altas dosis sin radio),</li> <li>-Con revestimiento de la mucosa oral intacto,</li> <li>-Que realizasen el protocolo de higiene oral (cepillado dental después de las comidas, dental usar hilo dental una vez al día y un enjuague bucal sin alcohol al 0,12% dos veces al día).</li> </ul> <p>Se excluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pacientes con focos infecciosos u otras patológicas asociadas,</li> <li>-Que no cumplieres los criterios descritos anteriormente.</li> </ul> <p>Se utilizó un láser de diodo InGaAlP con 40 mW, 0.16 J, 4 J / cm<sup>2</sup>, un lugar de tamaño de 0.04 cm<sup>2</sup>, emitiendo una luz continua a 660 nm, tiempo de aplicación por punto fue de 4 s con una distancia de 1.0 cm.</p> <p>La punta estaba en contacto con la superficie de la mucosa.</p> <p>La E total aplicada por día fue de 12.8 J, y el N° de puntos 80.</p>	<p>Todos los pacientes tenían mucosa sana normal (grado 0) al ingreso. El 42% de los pacientes en el grupo control no presentó OM o grado 1, 42% presentó grado 2 OM, mientras que el 16% tuvo grado 3 OM en D + 7. La gravedad de la OM en los pacientes sometidos a PBM fue significativamente menor en los <u>días 7 a 11</u> posteriores trasplante que el del grupo de control.</p> <p>En el <u>alta</u>, los pacientes sometidos a PBM presentaron mucosa intacta.</p> <p>La aparición de OM grave se asoció con la elevación de CXCL8 en el control. Además, se observa una tendencia hacia una concentración reducida del producto del NO estable final por PBM. Cuando se toman juntos, sugieren que la mejoría clínica asociada con PBM podría deberse a una posible biomodulación de mediadores inflamatorios.</p> <p>La reducción en CXCL8 podría provocar una disminución de la migración de neutrófilos, macrófagos y otras células inflamatorias, y producción de enzimas, citoquinas y ROS en la mucosa oral inflamada y, en consecuencia, en el daño tisular reducido y la mejoría clínica de OM.</p>	<p>Los resultados sugieren que la modulación de CXCL8 por PBM en la mucosa oral de pacientes sometidos HSCT podría contribuir a una reducción en la gravedad de OM en los días de mayor severidad de este efecto citotóxico en la boca epitelio. Sin embargo, la biodinámica de la quimioterapia inducida OM en pacientes sometidos a HSCT es extremadamente complejo.</p> <p>Ha reforzado los hallazgos de que PBM (protocolo: 660 nm, 40 mW, 0.16 J, 4 J / cm<sup>2</sup>, por punto, total de 80 puntos) reduce significativamente la gravedad de la OM durante el período más crítico de tratamiento. También señaló una disminución en la producción de CXCL8 como posible mecanismo de acción de PBM. Ha demostrado una reducción inducida por PBM de la gravedad de la OM, en inflamación, y en reducción de concentración de mediadores proinflamatorios.</p> <p>Demostró que estimula la migración y proliferación de fibroblastos y, en consecuencia, fomenta la cicatrización de heridas a través de una reducción en CXCL8.</p>
---	---	--	--	---

## 6. DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica sobre la prevención y el tratamiento mediante láser de baja potencia de pacientes oncológicos diagnosticados de mucositis oral, debido a tratamientos antineoplásicos (quimio-radioterapia). Como criterio de inclusión también se tuvo en cuenta que la investigación consultada fuera un ensayo clínico.

La realización de esta revisión se justifica por la alta incidencia de esta lesión debido al uso de radio-quimioterapia para este tipo de patología. Por ello, se ha incrementado notablemente los estudios que han explorado, tanto la incidencia de la mucositis oral, como los tratamientos para su prevención y su resolución.

Como se puede observar en múltiples estudios publicados en revistas de amplio impacto (*International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (2), *Oral Oncology* (16, 19) o *Lasers in Medical Science* (18, 20, 21, 22, 23, 24)), cuando se comienza el tratamiento antineoplásico, se producen una serie de cambios en la mucosa oral, dando lugar a la lesión de mucositis oral, lo que compromete la calidad de vida del paciente e incluso el tratamiento en sí, su duración y su evolución.

La revisión efectuada ha tenido como resultado la selección de 20 artículos. Estas investigaciones se han basado en ensayos clínicos con un grupo control (o placebo) y un grupo experimental, en el cual se ha intervenido con terapia láser de baja potencia.

En dichos ensayos, los pacientes no tenían la misma gravedad en las lesiones ni compartían el mismo tratamiento antineoplásico, ya que algunos se centraban en radioterapia, otros en quimioterapia y otros combinaban ambos tratamientos. También se ha observado que la aplicación de quimioterapia no se ha utilizado como tratamiento de la enfermedad oncológica en todos los casos, sino como parte del tratamiento mieloablatoivo, en el caso de pacientes que van a recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas (13, 15, 17, 22, 23, 24).

El dispositivo láser que se utilizó en todos los ensayos clínicos es el de baja potencia, mediante el cual se produce la bioestimulación de las células de la mucosa. Suele ser rojo o infrarrojo de diodo. El láser diodo se combina con un conjunto de

elementos como fósforo de indio, galio y aluminio (InGaAlP) siendo éste el más frecuente en los artículos (11, 12, 14, 17, 19, 22, 24, 25), también con arseniuro de galio (GaAs) (20, 26, 27) u otros menos frecuentes como el láser de Helio-Neón (28).

Esta revisión también permite explorar en qué consiste el mecanismo mediante el cual se produce la mejora de estas lesiones. Se sugiere que la bioestimulación provoca efectos sobre el estado redox de los polimorfonucleares (PMN) y los queratinocitos, provocando una reducción del estado oxidante de la saliva (26). Los PMN son una fuente importante de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en condiciones inflamatorias, como de la que trata la mucositis oral. Así, la presencia de estas células provocan como resultado un aumento del estrés oxidativo (desequilibrio entre radicales libres y mecanismos antioxidantes), aumentando las ROS y provocando la muerte de los queratinocitos, dando lugar a lesiones de la mucosa oral, como úlceras (5). La finalidad del uso de la bioestimulación es reducir dicho estrés, que provoca la radio-quimioterapia en la mucosa oral, mejorando su estado. Además también se ha demostrado mejora en la resistencia de los queratinocitos, presentes en la mucosa oral, cuando se encuentra este estado de estrés oxidativo (4, 26).

Otro aspecto que la revisión pone de relieve es la expresión génica en dichos queratinocitos, investigándose los cambios moleculares mediante microarrays de ADNc. Se han encontrado distintos genes relacionados con la respuesta inmune y la citotoxicidad, que se regulan de forma negativa con la aplicación del láser, por lo que esta terapia podría estar relacionada con la activación de genes implicados en la diferenciación de los queratinocitos (21).

En cuanto a su relación con la modulación de la respuesta inflamatoria, en numerosos estudios se han buscado mediadores inflamatorios relacionados con la acción de la bioestimulación y la mejora de la mucositis. En concreto, se ha relacionado con la interleuquina 8 (también llamada CXCL8), observándose que cuando se produce una disminución de ésta, disminuye la migración de células inflamatorias y la producción de citoquinas y de ROS, reduciendo así el daño tisular y encontrando una mejora de la mucositis. (22). También se ha relacionado con una tendencia a la disminución significativa de la interleuquina 6, interleuquina 10, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento endotelial

vascular (12, 24, 27). A pesar de estos estudios, a día de hoy no ha sido posible determinar el mecanismo exacto del LLLP en la mejora de la mucositis oral y su relación con los mediadores inflamatorios, por lo que los distintos autores coinciden en que son necesarios más estudios para determinar la relación exacta (12, 21, 22, 24, 26, 27).

En estos trabajos también se observa que el tratamiento se debe utilizar con una determinada longitud de onda (nm) y potencia (W). A día de hoy no se ha determinado aun un protocolo específico para la longitud de onda. Muchos de los estudios han optado una longitud de onda entorno a los 660 nm para la resolución de la lesión y aliviar el dolor.

Sin embargo, en otros estudios se ha estudiado cómo reaccionaría la mucosa con longitudes de onda más altas, variando de 830 nm (18) hasta incluso 970 nm (23, 29), para evidenciar si explotando los espectros de absorción de citocromo c oxidasa (825 nm), se puede incrementar el metabolismo celular y la cicatrización de la mucosa oral (18). De igual forma, se ha demostrado la eficacia de unas longitudes de onda más altas a las utilizadas habitualmente (660 nm), para disminuir grado de las lesiones y el dolor sufrido por los pacientes; incluso Vitale y cols. (23), aseguran la curación completa de las lesiones y el dolor a partir del día 11 de tratamiento en pacientes pediátricos con una longitud de onda de 970 nm.

Es necesario poner de manifiesto que la controversia en relación a la longitud de onda y la potencia del láser se trata de una cuestión no resuelta. De hecho algunos autores consideran que es más adecuado utilizar longitudes de onda más bajas (21, 30), por lo que se requieren más estudios para determinar los beneficios y las desventajas de ambas opciones. Esto sugiere la necesidad de individualizar los tratamientos en función de las características de los pacientes, porque es probable que en función de las características específicas de las patologías una mayor o menor longitud de onda pueda tener resultados diferentes.

En cuanto a la edad de los pacientes, la mucositis oral no se manifiesta de la misma manera. Se ha observado que el tratamiento antineoplásico en pacientes pediátricos y jóvenes afecta con más prevalencia a sus mucosas comparado con otras edades, por lo que se han dedicado diversos estudios de bioestimulación a pacientes en sus primeras

décadas de vida (14, 18, 23, 29, 30); concluyendo éste como seguro, efectivo y que mejora de manera considerable, tanto la calidad de vida como el tratamiento antineoplásico en ellos. En pacientes de avanzada edad (mayores de 60 años), se ha determinado que el LLLT en una modalidad terapéutica eficaz para reducir la gravedad, la duración y el dolor (28). Gautam y cols. obtienen también una reducción de la necesidad de nutrición de soporte parenteral total y de analgésicos opioides, además de que la interrupción del tratamiento antineoplásico no fue necesaria cuando usaron LLLT en sus pacientes.

Las investigaciones consultadas también indican que la mucositis oral es una lesión importante que aumenta los costos de tratamientos de pacientes con cáncer (4). Por ello, otro aspecto a destacar es la rentabilidad de la terapia estudiada. Al tratarse de un tratamiento paliativo y no para la curación de la enfermedad de base, el cáncer, este tipo de terapia no se efectúa tanto actualmente, ya que no está subvencionada por la sanidad pública. Sin embargo, debería tener más importancia, ya que muchos tratamientos antineoplásicos se retrasan e incluso se tienen que interrumpir debido al gran dolor y a complicaciones, como infecciones (siendo mucho menos comunes en los pacientes con tratamiento láser) (2), de los que es responsable la mucositis.

En esta misma línea se han realizado estudios como el de Antunes y cols. (16) para analizar la efectividad económica del tratamiento, en concreto aplicándolo a la prevención de la mucositis oral. Se observó que se redujo el costo de manera significativa destinado a tratamientos como el uso de opioides o alimentación por gastrostomía. Este gasto podría evitarse con la prevención de las lesiones mediante bioestimulación, determinando los costos totales más altos en el grupo placebo. A pesar de ello, es cierto, que lo que más aumenta el costo es la hospitalización de los pacientes para dicho tratamiento y el hecho de adquirir el dispositivo láser (16), sin embargo, la incorporación del procedimiento en los sistemas de salud ampliaría la oferta y demanda, lo que podría conllevar, a largo plazo, la reducción del costo del equipo tras su mayor uso.

Hoy en día existen otros procedimientos con la misma finalidad que la bioestimulación, como se expone en el artículo de Rozza-de-Menezes y cols (25). Estos desarrollan programas de cuidados intensivos orales (IOCP), enjuagues bucales con

clorhexidina o triclosán al 0,03 %, aunque no tienen la misma efectividad, ya que los resultados de dicho estudio obtienen diferencias significativas entre los grupos con enjuagues y el láser e IOPC, determinándose así, la importancia que puede tener la presencia de dentistas en centros oncológicos, así como su labor para la prevención y desaparición de la mucositis.

Por otro lado, también se ha observado ha comparado la terapia láser con la fotoquimioterapia (14). Esta última consiste en aplicar rayos ultravioleta, tomando antes determinadas sustancias farmacológicas fotoactivables. Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa a partir del sexto día del tratamiento entre el grupo con láser combinado con la fotoquimioterapia y el uso exclusivo del láser. La combinación de estos dos tratamientos da lugar a un mayor efecto positivo, reduciendo no solo en mayor grado las lesiones de mucositis sino también la escala de dolor sufrida. Del mismo modo que la fotoquimioterapia, se ha estudiado la asociación con crioterapia, determinándose esta asociación efectiva para reducir la duración y la gravedad de la mucositis oral y siendo ésta bien tolerada por los pacientes por lo que sería positivo realizar más estudios combinando la crioterapia con otros tratamientos como la IOPC o la fotoquimioterapia (13).

Todos los estudios coinciden en que la terapia con láser de baja potencia mediante bioestimulación para la mucositis oral en pacientes con radio-quimioterapia es un tratamiento eficaz, que reduce de forma significativa la gravedad de las lesiones de mucositis oral y el dolor, ya que se ha demostrado que inhibe selectivamente la señal nociceptiva que surge en los nervios periféricos (18). Además se observa, en general, una reducción de la necesidad de la interrupción del tratamiento antineoplásico.

## **7. CONCLUSIONES**

Habiendo analizado los resultados y la discusión de esta revisión sistemática, obtenidos a partir de los estudios experimentales utilizados, se puede llegar a las siguientes conclusiones:

1. Se ha demostrado la efectividad del tratamiento del láser de baja potencia mediante bioestimulación, reduciendo la gravedad de las lesiones de mucositis oral producida por quimio y radioterapia y el dolor de los pacientes en todos los artículos estudiados.
2. En cuanto al protocolo de actuación de esta terapia se necesitan más estudios para fijar un protocolo definitivo y adaptarlo según el tipo de paciente y de lesiones. Lo que sí se ha demostrado es que no solo sirve como terapia destinada a la analgesia, sino también a la prevención y la curación de la mucositis oral debida a quimio y radioterapia.
3. Se ha confirmado la importancia del papel del dentista en la recuperación de la mucositis oral por medio de protocolos de higiene y cuidados bucales.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rischin D, Ferris RL, Le QT. Overview of advances in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(29):3225–6.
2. Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Jul;48(7):917-923.
3. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*. 1998 Jan;34(1):39-43.
4. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*. 2009 Dec;45(12):1015-20.
5. Barasch AI, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*. 2003 Feb;39(2):91-100.
6. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury—a complex 'wound'. *Radiother Oncol*. 2002;63:129–145.
7. Silverman S Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol*. 2007;5(suppl 1):13–21
8. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol*. 2007 Oct;5(9 Suppl 4):3-11.
9. Sonis S, Haddad R, Posner M, Watkins B, Fey E, Morgan TV, et al. Gene expression changes in peripheral blood cells provide insight into the biological mechanisms associated with regimen-related toxicities in patients being treated for head and neck cancers. *Oral Oncol*. 2007;43:289–300.
10. Blijlevens N, Sonis S. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis.
11. World Health Organization. (1979). WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization : 15-22.
12. Oton-Leite AF, Silva GB, Morais MO, Silva TA, Leles CR, Valadares MC, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med*. 2015 Apr;47(4):296-305.

13. De Paula Eduardo F, Bezinelli LM, da Graça Lopes RM, Nascimento Sobrinho JJ, Hamerschlak N, Correa L. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study. *Hematol Oncol.* 2015 Sep;33(3):152-8.
14. Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MCl. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017 Jun;18:39-45.
15. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA, et al. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. 2016 Mar;24(3):1035-42.
16. Antunes HS, Schluckebier LF, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CM, Viégas CM, et al. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *Oral Oncol.* 2016 Jan;52:85-90.
17. Silva LC, Sacono NT, Freire Mdo C, Costa LR, Batista AC, Silva GB. The Impact of Low-Level Laser Therapy on Oral Mucositis and Quality of Life in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation Questionnaires. *Photomed Laser Surg.* 2015 Jul;33(7):357-63.
18. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci.* 2016 Aug;31(6):1231-6.
19. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, de Assis Ramos G, et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncol.* 2017Aug;71:11-15.
20. Soares RG, Farias LC, da Silva Menezes AS, de Oliveira E Silva CS, Tabosa ATL, Chagas PVF, et al. Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study. *Lasers Med Sci.* 2018Nov;33(8):1813-1819.
21. Antunes HS, Wajnberg G, Pinho MB, Jorge NAN, de Moraes JLM, Stefanoff CG, et al. cDNA microarray analysis of human keratinocytes cells of patients submitted to chemoradiotherapy and oral photobiomodulation therapy: pilot study. *Lasers Med Sci.* 2018 Jan;33(1):11-18.
22. Salvador DRN, Soave DF, Sacono NT, de Castro EF, Silva GBL, E Silva LP, et al. Effect of photobiomodulation therapy on reducing the chemo-induced oral mucositis severity and on salivary levels of CXCL8/interleukin 8, nitrite, and myeloperoxidase in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2017 Nov;32(8):1801-1810.

23. Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, Zhou FX, Zecca M, Defabianis P. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). *Lasers Med Sci.* 2017 Aug;32(6):1423-1428.
24. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonça EF, Arantes AM, Bariani C, et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2015 Jan;30(1):117-26.
25. Rozza-de-Menezes R, Souza PHC, Westphalen FH, Ignácio SA, Moysés ST Sarmiento VA. Behaviour and Prevention of 5-Fluorouracil and Doxorubicin-induced Oral Mucositis in Immunocompetent Patients with Solid Tumors: A Randomised Trial. *Oral Health Prev Dent.* 2018;16(6):549-555.
26. Rupel K, Zupin L, Colliva A, Kamada A, Poropat A, Ottaviani G, et al. Photobiomodulation at multiple wavelengths differentially modulates oxidative stress in vitro and in vivo. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Nov 11;2018:6510159.
27. Rezk-Allah SS, Abd Elshaf HM, Farid RJ, Hassan MAE, Alsirafy SA. Effect of Low-Level Laser Therapy in Treatment of Chemotherapy Induced Oral Mucositis. *J Lasers Med Sci.* 2019 Spring;10(2):125-130.
28. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. *J Photochem Photobiol B.* 2015 Mar;144:51-6.
29. Globbo M, Verzegnassi F, Ronfani L, Zanon D, Melchionda F, Bagattoni S, et al. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Aug;65(8):e27098.
30. Ribeiro da Silva VC, da Motta Silveira FM, Barbosa Monteiro MG, da Cruz MMD, Caldas Júnior AF, Pina Godoy G. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018 Mar;21:115-120.