



Facultad de Odontología  
Escuela de Graduados  
Programa de Patología Oral y Maxilofacial

“Uso de terapia láser de baja intensidad para el manejo de mucositis oral en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a tratamiento antineoplásico de quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello o radioquimioterapia”

Trabajo de Investigación para optar al Título de Especialista en Patología Oral y Maxilofacial

Residente: Carmen Alveal Arévalo.

Docente guía: Dra. Karina Cordero Torres.

Co-tutor: Dr. Patricio Rubio Palma.

Valparaíso – Chile

2024



Agradecimientos:

A mi esposo y familia por apoyarme en cada etapa de este proceso.

## Tabla de contenido

I.	Introducción.....	1
II.	Aspectos Teóricos.....	2
	Patogénesis de la Mucositis Oral:.....	2
	Factores de riesgo asociados al desarrollo de Mucositis Oral:.....	4
	Manifestaciones clínicas asociadas a Mucositis Oral:.....	4
	Manejo de la Mucositis Oral:.....	6
	Generalidades de Fotobiomodulación:.....	8
	Tipos de láser y parámetros utilizados en Fotobiomodulación:.....	9
	Mecanismo de acción de la Fotobiomodulación:.....	11
III.	Pregunta de Investigación.....	14
IV.	Objetivos.....	15
V.	Material y Método.....	16
VI.	Resultados.....	20
	Resultados generales:.....	20
	Resultados en base a objetivos específicos:.....	25
VII.	Discusión.....	33
VIII.	Conclusiones.....	39
IX.	Limitaciones y Sugerencias.....	41
X.	Resumen.....	42
XI.	Referencias bibliográficas.....	43
XII.	Anexos:.....	47

## I. Introducción

La Mucositis Oral (MO) es considerada una de las complicaciones agudas más habituales y debilitantes que ocurren como consecuencia de tratamientos antineoplásicos de radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT). Tiene una alta incidencia en pacientes con cáncer de cavidad oral, orofaringe y nasofaringe que reciben dosis de RT sobre 50 Gy y QT concomitante (De Carvalho et al., 2020) (Genot-Klastersky et al., 2020) (Gavish et al., 2021). Clínicamente se caracteriza por presentar eritema de la mucosa, ulceración y dolor que frecuentemente alteran la alimentación normal y puede incluso causar que el paciente deba interrumpir su tratamiento antineoplásico (Gavish et al., 2021).

Actualmente en Chile no existe una terapia estandarizada para el manejo de MO, y el foco se ha puesto principalmente en prevenir y reducir la gravedad de los síntomas. Algunas medidas propuestas por la literatura incluyen la mantención de una buena higiene oral, evaluación odontológica previa al tratamiento antineoplásico, eliminación de malos hábitos como fumar y consumir alcohol, crioterapia, utilización de fármacos como Mulcatel, geles como Gelclair y tratamientos con productos naturales como Aloe vera, manzanilla, llantén y miel, entre otros (MINSAL, 2014) (Navarro-Wike et al., 2021).

En este contexto surge como alternativa la Terapia láser de baja intensidad, que es considerada efectiva tanto para prevenir como para tratar MO, y que ha demostrado tener un efecto biomodulador, además de promover la reparación de la mucosa y aliviar el dolor al disminuir la sensibilidad de las terminaciones neurales (González-Arriagada et al., 2018).

En muchos estudios la terapia láser se utiliza aplicándose en sitios específicos intraorales, sin embargo, algunos autores han decidido complementarlo aplicándolo también en sitios extraorales de forma transcutánea con y sin contacto, mejorando así la facilidad de entrega y posiblemente la eficacia del tratamiento. Otros puntos de innovación incluyen la longitud de onda empleada, utilizando luz roja e infrarroja por separado y/o combinadas.

Debido a la diversidad de protocolos de aplicación que existen es que el objetivo de este proyecto es investigar en la literatura cuál es la modalidad de aplicación de terapia láser de baja intensidad que ha obtenido mejores resultados para disminuir la severidad de la MO en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello, que han sido sometidos a tratamiento de quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello o radioquimioterapia,

## II. Aspectos Teóricos

El Concepto de Mucositis oral fue introducido a fines de los años 1980 para describir la inflamación de la mucosa oral. En el año 2007 se acuñó el término para referirse específicamente al daño causado en la mucosa oral asociado a los efectos citotóxicos de la terapia antineoplásica, QT, RT o una combinación de ambas (Pulito et al., 2020). Actualmente se reconoce como la principal complicación aguda de la toxicidad relacionada con los tratamientos antineoplásicos (MINSAL, 2014) (González-Arriagada et al., 2018). Según diversos reportes de la literatura se estima que entre 35% - 40% de las personas que reciben QT (MINSAL, 2014) (Pulito et al., 2020) 60% - 85% de los pacientes que reciben Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (Pulito et al., 2020) y 90% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben RT o una combinación de RT-QT van a desarrollar esta complicación (MINSAL, 2014) (Pulito et al., 2020).

### Patogénesis de la Mucositis Oral:

Su patogénesis es compleja y responde al daño celular que provoca la terapia en la mucosa. Actualmente la literatura divide este proceso en cinco etapas principales (Kusiak et al., 2020) (Pulito et al., 2020):

1. Iniciación
2. Respuesta al daño primario
3. Amplificación de la señal
4. Ulceración
5. Curación

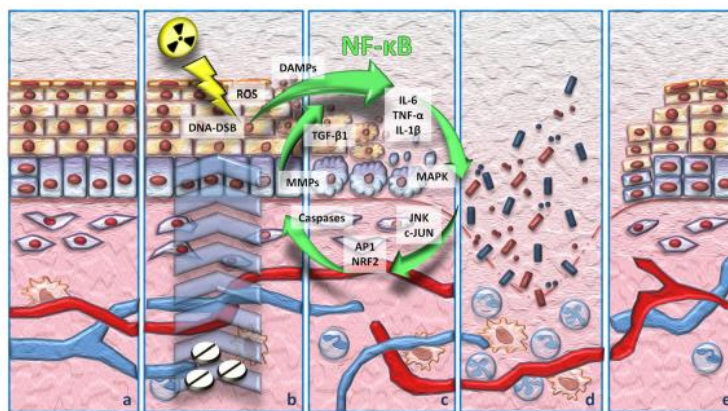


Imagen 1: Patobiología de la Mucositis. (a) tejido normal; (b) fase de iniciación y respuesta a la lesión primaria. Daños inducidos por RT y QT conducen a un aumento en el daño al ADN y la producción de ROS con la consiguiente inducción de apoptosis celular y liberación de DAMPS. La señalización de DAMPs y ROS promueve la transcripción de citoquinas mediada por NF-κB; (c) amplificación de la señal de la lesión; (d) ulceración, daño en la submucosa permite que los microorganismos invadan esta región tisular. Tomado de Pulito et al 2020 (Pulito et al., 2020)

Para que el proceso comience, debe haber un daño inicial al ADN que va a provocar, por una parte, una falta de capacidad de las células epiteliales basales para realizar el proceso de proliferación, y por otro lado causará muerte tanto de las células basales como las suprabasales; además de inducir daño tisular causando especies reactivas de oxígeno (ROS) que pueden generar una desregulación positiva de factores de transcripción como NF- $\kappa$ B y STAT3. Este mayor nivel de factores de transcripción activa la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que lleva a daño tisular (Martins et al., 2019) (Kusiak et al., 2020) (Pulito et al., 2020).

Durante la respuesta primaria al daño se activan factores de transcripción, que conllevan una regulación positiva de citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y metaloproteinasas. Esto conduce al adelgazamiento del epitelio y la destrucción de la mucosa oral causada por lesión tisular y muerte celular. Durante esta etapa las células de la mucosa lesionada promueven la transcripción de varios genes implicados en el proceso de mucositis (Pulito et al., 2020).

La fase tres de amplificación de la señal hace alusión a la capacidad de algunas moléculas presentes en fases previas para potenciar y fortalecer la lesión tisular mediante mecanismos de retroalimentación positiva. Durante esta etapa varios daños afectan estructuras mucosas y submucosas. Sin embargo, los pacientes presentan pocos síntomas y la mucosa no revela ninguna evidencia macroscópica de lesión (Pulito et al., 2020).

El desarrollo de ulceración es la etapa más distintiva e importante debido a la alta sintomatología que presenta el paciente. Las úlceras son colonizadas por bacterias presentes en la cavidad oral (Gram positivas y Gram negativas), los productos del metabolismo bacteriano pueden exagerar el daño de la mucosa oral y estimular mayor liberación de citoquinas proinflamatorias (Pulito et al., 2020).

La etapa final del proceso, en que se produce curación de las lesiones ulceradas suele ser espontánea y requiere a su vez que se desarrollen una serie de procesos biológicos, principalmente en la capa submucosa, que van a permitir la remisión de las lesiones (Guedes et al., 2018) (Kusiak et al., 2020) (Pulito et al., 2020).

Las primeras etapas de este ciclo habitualmente comienzan 3 a 7 días después de iniciada la QT y duran aproximadamente 2 a 3 semanas (MINSAL, 2014). En el caso de RT en cabeza y cuello se describe que la MO aparece alrededor de las 2 semanas posteriores a su inicio. Dosis de 10-20 Gy pueden generar mucositis, aunque los cambios más significativos ocurren cuando la dosis acumulada alcanza 30 Gy – 50 Gy. Además, la radioterapia puede exacerbar la mucositis inducida por la quimioterapia (MINSAL, 2014) (González-Arriagada et al., 2018) (Kusiak et al., 2020)

## Factores de riesgo asociados al desarrollo de Mucositis Oral:

Se han identificado distintos factores de riesgo para el desarrollo de MO. Estos pueden ser divididos dependiendo su relación al **tratamiento** o bien a las características propias del **paciente** y su tolerancia individual. Respecto a lo relacionado al tratamiento va a depender de su extensión y severidad, del tipo de droga, la dosis, la vía y frecuencia de administración, programa de RT, QT o RT/QT, selección de fármacos y posible uso de agentes adyuvantes. Las características propias del paciente se relacionan con aspectos como edad (edad avanzada tiene mayor riesgo de desarrollo), índice de masa corporal (IMC), características de su microbiota oral y predisposiciones genéticas. El sexo femenino se considera un factor de riesgo, especialmente si se incluirá dentro del tratamiento metotrexato o 5-fluorouracilo (5-FU) (Kusiak et al., 2020) (Pulito et al., 2020) (Navarro-Wike et al., 2021). Si bien la MO también se puede presentar en pacientes pediátricos, se ha visto que pacientes menores de 10 años presentan síntomas menos graves y de menor duración, especialmente cuando son tratados con QT (Kusiak et al., 2020).

Si bien se reconoce que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de MO, las deficiencias enzimáticas conocidas relacionadas con predisposición a su desarrollo son raras (Kusiak et al., 2020). Por otro lado, aquellos pacientes que presentan alguna afectación en la proliferación celular, como pacientes con psoriasis, exhiben una reducción en la incidencia de MO (Pulito et al., 2020).

## Manifestaciones clínicas asociadas a Mucositis Oral:

Las manifestaciones clínicas ocurren cuando el paciente se encuentra en la etapa cuatro del proceso, es decir la fase de *Ulceración*, en la cual tanto la zona mucosa como submucosa se encuentran comprometidas con pérdida de su integridad, los pacientes sienten dolor y pueden necesitar cuidados adicionales (Pulito et al., 2020).

Estas manifestaciones clínicas pueden adoptar varias formas. En las primeras etapas sólo se observan zonas de eritema de la mucosa sin otras lesiones o ulceraciones y el paciente únicamente tendrá síntomas de ardor en la zona comprometida. En algunos casos este grado leve de MO podría no evolucionar a formas más severas. Sin embargo, lo habitual, y que ocurrirá en la mayoría de los pacientes que se encuentran bajo este régimen de terapia antineoplásica, es que desarrollarán formas más severas de MO que se manifiestan como lesiones ulcerosas profundas, y muy dolorosas en toda la mucosa oral que impiden funciones biológicas como la nutrición o deglución (Kusiak et al., 2020) (Pulito et al., 2020).

El tipo de úlceras que se presentan en la MO clínicamente son muy diferentes a otras úlceras orales como aquellas que se pueden observar en pacientes con Estomatitis aftosa recurrente o úlceras traumáticas. En la MO las úlceras presentan bordes difíciles de definir y no se observa anillo eritematoso periférico, debido a la

falta de componentes inflamatorios y si bien estas úlceras pueden aparecer en cualquier sitio oral se observan, en el caso de pacientes sometidos a tratamientos de QT, afectando principalmente a la mucosa queratinizada, como la mucosa oral y labial, piso de la cavidad oral, lengua y paladar blando. Mientras que en pacientes tratados con RT, afectará principalmente las superficies mucosas expuestas en forma directa a la radiación de cabeza y cuello (Kusiak et al., 2020) (Navarro-Wike et al., 2021).

Actualmente existen distintas clasificaciones para graduar MO y los parámetros evaluados en cada una de ellas varían ligeramente. Las tres más utilizadas en la literatura son las siguientes:

---

#### ***Clasificación de la OMS:***

---

Grado 0: Sin evidencias objetivas o subjetivas de mucositis

Grado 1: Dolor oral con o sin eritema, sin ulceración

Grado 2: Eritema y ulceración, puede tragar sólidos

Grado 3: Eritema y ulceración, no puede tragar sólidos

Grado 4: Eritema y ulceración, no puede alimentarse

---

---

#### ***Clasificación del Instituto Nacional del Cáncer de E.E.U.U:***

---

Grado 1: Asintomático o síntomas leves, sin necesidad de intervenir, dieta normal

Grado 2: Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral, se debe modificar dieta

Grado 3: Dolor severo, interfiere con la ingesta oral de alimentos y líquidos

Grado 4: Consecuencias potencialmente letales, se requiere intervenciones urgentes

Grado 5: Muerte

---

---

### ***Escala del Grupo de Oncología de Radioterapia/Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer:***

---

Grado 0: Sin cambios desde el inicio

Grado 1: Eritema; el paciente puede experimentar un dolor leve que no requiere analgesia

Grado 2: Mucositis en parche que puede producir una secreción sero-sanguinolenta inflamatoria; el paciente puede experimentar dolor moderado

Grado 3: Mucositis fibrinosa confluyente; puede incluir dolor intenso que requiere narcóticos.

Grado 4: Ulceración, hemorragia o necrosis

---

Existe una escala que, si bien no es muy conocida, es necesario mencionar ya que algunos artículos la utilizan para caracterizar la MO. Se llama Escala o Metodología de Brown (1986) (Nes & Posso, 2005) y clasifica la MO como leve, moderada o grave en base a una evaluación que se realiza de labios, lengua, mucosa oral, salivación, deglución y dientes, a cada ítem se le otorga un valor entre 1 y 4, la suma de los valores define la gravedad de la MO. Valores menores a 13 se clasifican como leve, entre 13 y 18 moderada y sobre 18 grave.

Los objetivos en el manejo de MO apuntan a prevenir y reducir la gravedad de los síntomas ya que MO severas pueden causar dolor intenso y debilitante, necesidad de analgésicos opioides complementarios, interferir con la ingesta de alimentos llegando a requerir nutrición enteral o parenteral y hospitalizaciones inesperadas durante el tratamiento antineoplásico. En consecuencia la calidad de vida de los pacientes disminuye considerablemente. Además la MO puede llevar a cambios en la planificación del tratamiento que involucran interrumpir la terapia, o reducir la dosis poniendo en peligro el resultado clínico final. Finalmente la MO a menudo resulta en un aumento del costo clínico del tratamiento debido a la necesidad de hospitalizaciones y/o cuidados especiales (Genot-Klastersky et al., 2020) (Kusiak et al., 2020) (Navarro-Wike et al., 2021).

#### **Manejo de la Mucositis Oral:**

A nivel mundial se han desarrollado múltiples investigaciones con el objetivo de prevenir, tratar y aliviar los síntomas de MO. El año 2020 la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer con la Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO) publicó una *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de mucositis secundaria a la terapia contra el cáncer* (Elad et al., 2020). El objetivo de esta guía es proporcionar al personal sanitario un conjunto de intervenciones para manejar

MO con evidencia sólida para apoyar o refutar su uso en determinadas circunstancias clínicas. En esta guía ellos recomiendan:

**Cuidados orales básicos:** Incluye todas las acciones de rutina realizadas por el paciente o por el odontólogo para reducir la carga bacteriana en la cavidad oral, prevenir infecciones y proveer confort. Esto incluye limpieza mecánica (cepillado de dientes y uso de seda dental), uso de colutorios para reducir la acumulación bacteriana (enjuagues suaves), e hidratación y lubricación (aplicando agentes humectantes) a las superficies de la mucosa oral.

**Agentes antiinflamatorios:** Si bien se ha investigado sobre los beneficios de celecoxib, maleato de irsogladina, misoprostol y rebamipida la evidencia en torno a cada uno de estos agentes ha sido insuficiente como para establecer una recomendación.

**Crioterapia:** La crioterapia produce vasoconstricción de la superficie de los vasos sanguíneos, lo que limita la entrega de fármacos citotóxicos al tejido oral y reduce el daño a la mucosa. Considerando que el enfriamiento es temporal el tratamiento sólo es aplicable para protocolos citotóxicos que se administran en un tiempo corto o para agentes citotóxicos con una vida media corta.

**Antimicrobianos, agentes de recubrimiento, analgésicos y anestésicos:** Nueva evidencia estudiada apoya el uso de morfina tópica; sin embargo, se ha estudiado el uso de sucralfato, fluconazol, miconazol hidrogel mucoadhesivo, doxepina y fentanilo y no se ha encontrado evidencia suficiente que respalde su uso.

**Agentes naturales y misceláneos:** Se evaluaron nuevas pruebas sobre los efectos de diversas vitaminas, minerales y suplementos nutricionales incluyendo glutamina, dieta elemental, zinc, enjuague con fosfato de calcio, vitamina E, selenio, ácido fólico y calcitriol y hasta la fecha sólo se ha logrado determinar una directriz en contra del uso de glutamina parenteral en pacientes que han sido sometidos a trasplante de Células Madre Hematopoyéticas. Existen algunos estudios que apoyan el uso de miel, sin embargo, son estudios con pocos pacientes y con fuentes de miel de diversa procedencia por lo tanto no se puede establecer una recomendación, pero sí una sugerencia.

**Fotobiomodulación:** Existen estudios que sugieren que fotobiomodulación podría prevenir la MO en poblaciones específicas siguiendo diversos protocolos que han sido publicados que se crearon de manera independiente y que se podrían adaptar dependiendo las características propias del paciente; sin embargo, no está claro cómo podría afectar esto al resultado clínico.

## Generalidades de Fotobiomodulación:

Desde la introducción del láser en 1960, por parte de Miaman, se han explorado los distintos usos que se le puede dar a esta terapia en la práctica odontológica. La palabra *láser* representa un acrónimo para *amplificación de luz por emisión estimulada de radiación* (por sus siglas en inglés) (Debta et al., 2022).

Principalmente existen dos escenarios para el trabajo con láser en Odontología. Por un lado el '*hard laser*' o láser duro como el láser de Dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), Granate de neodimio, itrio y aluminio (Nd: YAG) y Er: YAG, que se pueden utilizar en tejidos duros y blandos, pero tienen limitaciones debido a los altos costos y el potencial daño térmico a la pulpa dental. Por otro lado existen los '*cold laser*' o '*soft laser*' láser frío o láser blando basado en dispositivos diodo semiconductores, que son dispositivos compactos y de bajo costo utilizados predominantemente para aplicaciones en tejidos blandos que se conocen como terapia láser de baja intensidad o bioestimulación (Debta et al., 2022).

En una Conferencia dictada el año 2014 la Asociación Norteamericana de Terapia Láser (NAALT) y la Asociación Mundial de Terapia Láser (WALT) definieron el uso de Láser terapia o Fotobiomodulación (FBM), nombre de elección, como 'el uso terapéutico de la luz [por ejemplo, visible cercano a infrarrojo (NIR), infrarrojo (IR)] absorbido por cromóforos endógenos, que desencadena reacciones biológicas no térmicas, no citotóxicas a través de reacciones fotoquímicas o eventos fotofísicos, que conducen a cambios fisiológicos' (Zecha et al., 2016).

Las acciones fotofísicas o fotoquímicas del láser de baja potencia se fundamentan dependiendo de si su interacción principal es con fotoreceptores endógenos o exógenos (Debta et al., 2022):

- Fotobiomodulación: conocida como terapia láser o terapia láser de baja intensidad reacciona con fotoreceptores endógenos.
- Terapia fotodinámica: que depende de la interacción de la luz láser con un fotosensibilizador .

Varios parámetros caracterizan la luz láser de baja intensidad:

- Potencia: varía entre 10<sup>-3</sup> a 10<sup>-1</sup> W
- Longitud de onda: varía entre 300 y 10600 nm
- Frecuencia de pulso: rango de 0 a 5000 Hz
- Magnitud: desde 10<sup>-2</sup> hasta 10<sup>2</sup> J/cm<sup>2</sup>
- Espectro electromagnético: rojo a cercano a infrarrojo que oscila entre 630 y 980 nm

## Tipos de láser y parámetros utilizados en Fotobiomodulación:

En Odontología existen dos tipos básicos de dispositivos láser:

- Láser Diodo: que funciona como semiconductor y es compacto.
- Otro: Aquel que tiene componentes distintos y que al ensamblarse forman un dispositivo más grande y que representa todos los otros tipos de láser.

Ambos comparten características en común como un medio activo, un mecanismo de bombeo y un resonador. Además de un sistema de refrigeración, controles y un sistema de entrega (Debta et al., 2022).

Un láser se denomina genéricamente según el medio activo. Es el material que está siendo estimulado, contenido o alojado en el centro o núcleo del láser (denominado cavidad óptica). Tras la absorción de energía fotónica, los átomos o moléculas del medio activo comienzan una emisión espontánea que bajo condiciones adecuadas iniciará el proceso de emisión estimulada. Los materiales comunes para un láser dental se pueden agrupar en términos generales en tres tipos: un contenedor de gas, un semiconductor o un cristal en estado sólido, de nuestro interés son los dos primeros (Debta et al., 2022):

- Láser de gas:
  - Uno de los primeros láseres desarrollados fue el de gas Helio – Neón, que tiene una emisión de luz de color rojo visible.
  - El gas más común en el láser dental es el de Dióxido de carbono que contiene una mezcla de gases de Dióxido de carbono, Helio y Nitrógeno. El Helio no participa directamente en el proceso, mientras que el Nitrógeno participa en el proceso de excitación y finalmente transfiere esa energía al Dióxido de carbono.
  - Otro láser gaseoso es el de iones de Argón, este gas noble cuando se excita genera varias emisiones radiantes, el más común es un rayo azul y azul verdoso visible. Las exigencias físicas de poder y enfriamiento han hecho que este láser tenga usos muy limitados en Odontología.
- Láser semi-conductor:
  - Utiliza la unión positiva-negativa básica de todos los circuitos electrónicos: el diodo
  - Algunos ejemplos: Arseniuro de galio (GaAs), Arseniuro de aluminio y galio (AlGaAs), Arseniuro de indio y galio (InGaAs), Fosfato de arseniuro de indio y galio (InGaAsP)

Existen muchas otras formas de clasificar un láser, una de ellas es considerando su posición dentro del espectro de luz electromagnética, según la longitud de onda:

- Láser en el espectro ultravioleta
- Láser en el espectro visible
- Láser en el espectro cercano a infrarrojo
- Láser en el espectro lejano a infrarrojo

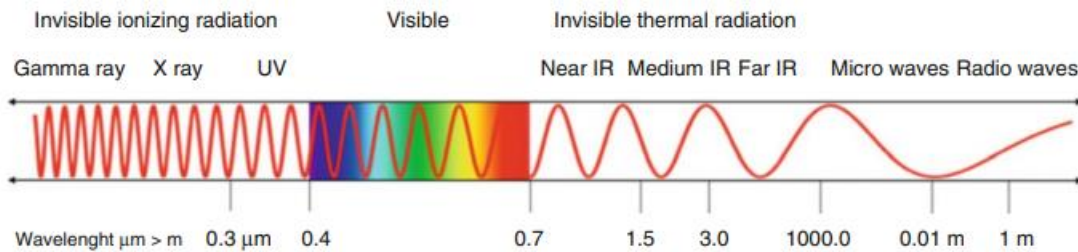


Imagen 2: Espectro de radiación electromagnética. Tomado de Olivi *et al* 2016 (Olivi et al., 2016)

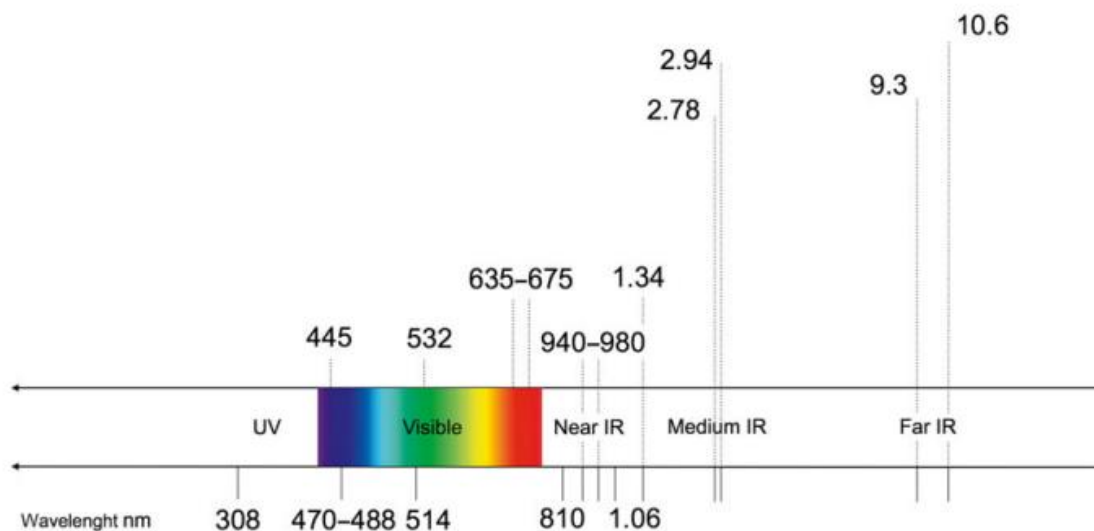


Imagen 3: Láseres en el espectro electromagnético de la luz. Tomado de Olivi *et al* 2016 (Olivi et al., 2016)

Otra forma de clasificarlo considera la potencia en que será utilizado, así pues encontramos láser de baja potencia y láser de alta potencia.

Un láser de baja potencia es aquel que será utilizado por su acción bioestimulante, analgésica e inflamatoria, y corresponde a:

- Láser de Helio – Neón (He-Ne)
- Láser de gas de Galio-Arseniuro (GaAs)
- Láser de Arseniuro de Galio – Aluminio (GaAIAs)
- Láser de fosforo de Aluminio, Galio, Indium (InGaAlP)

- Láser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) no térmicos y no ablativos
- Matrices de LED y luz visible (Zecha et al., 2016).

Los láseres de alta potencia son aquellos que producen efectos físicos visibles y que se emplean como sustitutos del bisturí frío y no son tema de esta revisión, por lo tanto no se profundizará en ellos.

Se han empleado láseres con diferentes características tanto en Medicina como en Odontología. Con longitudes de onda de 445 a 980 nm. Los láser de Diodo constan de un sistema de muchos semiconductores designados como bandas conductoras o bandas de valencia, entre las cuales el flujo de corriente eléctrica provoca la excitación de electrones y la creación de una onda láser. Dependiendo de la composición de los semiconductores, se puede generar una onda con diferente frecuencia (longitud). Para estimular la cicatrización de heridas se puede utilizar un láser diodo con longitudes de onda del rango de luz roja, entre 630 a 635 nm o del cercano a infrarrojo entre 780 y 808 nm (Dompe et al., 2020)

Los principales parámetros se han reportado en irradiación de luz en el rango de roja e infrarroja entre 600 y 1000 nm de longitud de onda, con una densidad de potencia entre 5 y 150 mW/cm<sup>2</sup> y normalmente se aplican entre 30 y 60 segundos por punto. El efecto terapéutico está dictado por la densidad de energía medida en J/cm<sup>2</sup> (Zecha et al., 2016). Utiliza fuentes como láser, diodo emisor de luz y luz de banda ancha (Finfter et al., 2023).

### Mecanismo de acción de la Fotobiomodulación:

Gran cantidad de pruebas clínicas y estudios de laboratorio se han realizado para demostrar que la FBM efectivamente modula los procesos biológicos de forma eficaz ya que ha demostrado que mejora la reparación de heridas y la regeneración de tejidos influyendo en diferentes fases de la resolución de lesiones, incluyendo las siguientes (Zecha et al., 2016):

- Fase inflamatoria: en la que las células del sistema inmunitario migran al sitio de la lesión tisular.
- Fase proliferativa: que incluye la estimulación de fibroblastos y macrófagos, así como otros componentes de reparación.
- Fase de remodelación: que consiste en el depósito de colágeno y la reconstrucción de la matriz extracelular en el sitio lesionado.

El mecanismo biológico subyacente bajo la FBM no ha logrado ser dilucidado completamente, los estudios clínicos y de laboratorio sugieren que la FBM reduce significativamente la inflamación y previene la fibrosis (Zecha et al., 2016) (Jo et al., 2023).

La irradiación no ionizante, no térmica, es absorbida por cromóforos endógenos (particularmente en las mitocondrias) provocando eventos foto físicos y fotoquímicos. Los datos actuales sugieren que se actúa principalmente sobre la Citocromo C oxidasa, en la cadena respiratoria mitocondrial, facilitando el transporte de electrones lo que resulta en un aumento en el gradiente de protones que impulsa la producción de ATP y este a su vez impulsa funciones del metabolismo celular como la síntesis de colágeno, proliferación de fibroblastos, producción de diversos factores de crecimiento y matriz extracelular (Zecha et al., 2016) (Jo et al., 2023) (Finfter et al., 2023).

Además, estudios recientes han demostrado una reducción del estrés oxidativo, bioestimulación, inhibición de citoquinas proinflamatorias, producción y activación directa de cromóforos intracelulares después de aplicada la FBM, desencadenando por lo tanto una mayor proliferación de células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, osteoblastos, y pericitos con efectos antiinflamatorios y analgésicos (Jo et al., 2023).

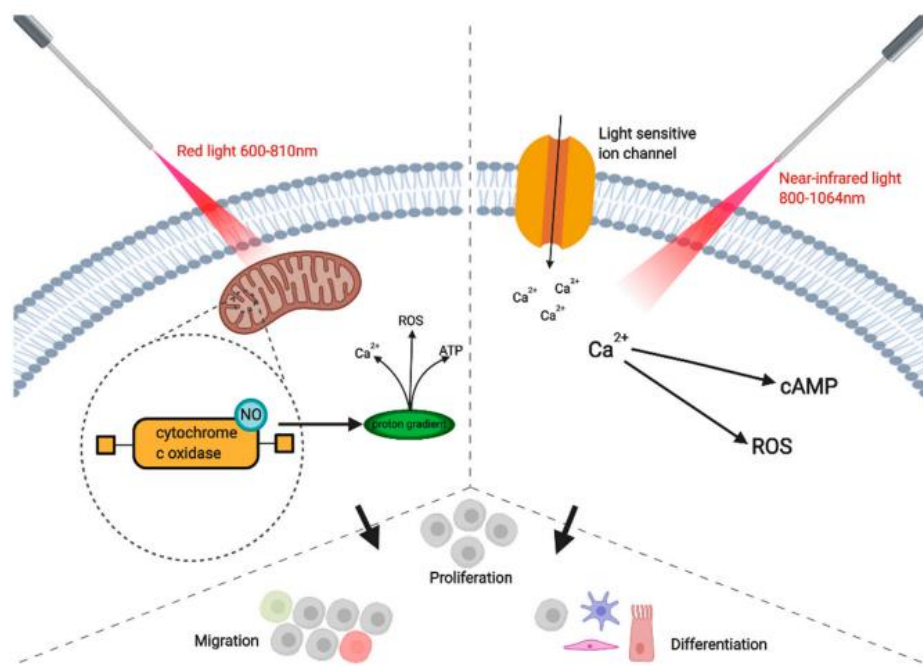


Imagen 4: La aplicación de luz roja (600 nm – 810 nm) es absorbida por la Citocromo C oxidasa, que se encuentra en la unidad IV de la cadena respiratoria de las mitocondrias. Luego se desplaza el óxido nítrico y activa la enzima que conduce a un gradiente de protones. En consecuencia, los iones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), las especies reactivas de oxígeno (ROS) y los niveles de ATP aumentan. Por otra parte, la aplicación de luz cercana a infrarroja (810 nm – 1064 nm) activa los canales iónicos sensibles a la luz y aumenta los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$ , luego ROS y AMP cíclico (cAMP) interactúan con los iones de calcio. Todas estas actividades aumentan la diferenciación celular, proliferación y migración, entre otras cosas. Tomado de Dompe, et al 2020 (Dompe et al., 2020).

Abundante investigación se ha llevado a cabo en torno al tema de mucositis oral y cómo mejorar la calidad de vida de los pacientes que están sometidos a terapias antineoplásicas. Como ya se ha mencionado el objetivo principal es prevenir y/o reducir la gravedad de la MO presentada, ya que continuar con la alimentación, confort, capacidad de comunicarse y terminar el régimen de RT, QT o RT/QT es la meta principal en estos pacientes. Existen opciones terapéuticas avaladas tales como cuidados orales básicos, agentes antiinflamatorios, crioterapia, antimicrobianos, agentes de recubrimiento, analgésicos, anestésicos y agentes naturales, pero sin duda la terapia que ha irrumpido fuertemente en los últimos años es la FBM. Y, tal como ya se presentó, existen distintos tipos de láser, con distintos parámetros de aplicación que han sido empleados y probados a lo largo de los años por diversos autores. Desde ahí es que surge la inquietud que da origen a esta investigación, de indagar en la literatura los distintos protocolos que existen y determinar cuál o cuáles han obtenido mejores resultados en el manejo de MO.

### III. Pregunta de Investigación

En base a los antecedentes entregados, la pregunta de investigación queda planteada de la siguiente manera:

¿Cuáles son los métodos de aplicación de terapia láser de baja intensidad que han obtenido mejores resultados en el manejo de mucositis oral, de cualquier grado de acuerdo con las distintas escalas de graduación que existen (WHO, INC, RTOG/EORTC), en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a tratamiento de quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello o radioquimioterapia?

## IV. Objetivos

### **Objetivo general:**

- Identificar los métodos de aplicación de terapia láser de baja intensidad que han obtenido mejores resultados en el manejo de mucositis oral, de cualquier grado de acuerdo con las distintas escalas de graduación que existen (WHO, INC, RTOG/EORTC), en pacientes adultos, con cáncer de cabeza y cuello sometidos a tratamiento de quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello o radioquimioterapia.

### **Objetivos específicos:**

- Describir la modalidad de la terapia láser utilizada en función del tipo de aplicación – extra o intraoral – con y sin contacto, duración de cada aplicación y número de sesiones (periodicidad).
- Describir el tipo de láser utilizado durante la terapia y caracterizarlo en base a la potencia, magnitud y longitud de onda.
- Analizar los resultados que se han obtenido en el manejo de mucositis oral post-tratamiento con terapia láser de baja intensidad en función del tiempo de aparición, severidad y tiempo de duración de las lesiones.
- Analizar los resultados que se han obtenido post-tratamiento con terapia láser de baja intensidad en el manejo del dolor en función de intensidad y necesidad de analgesia complementaria.

## V. Material y Método

Esta investigación se define como una revisión sistemática de la literatura de tipo Scoping Review, para la cual la estrategia PICOT queda definida de la siguiente manera:

### **Estrategia PICOT:**

<b>P</b>	<p>Pacientes adultos (18 años y +), de cualquier sexo. Con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello, de cualquier tipo histológico y con cualquier estadio TNM.</p> <p>Que hayan desarrollado Mucositis Oral, de cualquier grado de acuerdo con las distintas escalas de graduación que existen (WHO, INC, RTOG/EORTC).</p> <p>Y que esta mucositis oral se haya desarrollado producto del tratamiento antineoplásico, ya sea quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello o radioquimioterapia.</p>
<b>I</b>	<p>Uso de terapia láser de baja intensidad. Describiendo la modalidad de aplicación en base a los distintos tipos de láser, potencia, magnitud, longitud de onda y técnica utilizada (intraoral, extraoral, con o sin contacto), y tiempo de aplicación.</p>
<b>C</b>	<p>No aplica en este caso.</p>
<b>O</b>	<p>Primario: Reparación de la mucosa a un estado de mucosa funcional. Secundario: Manejo del dolor en función de intensidad y necesidad de analgesia complementaria.</p>
<b>T</b>	<p>No se considerará medida de tiempo para el seguimiento de los pacientes. Tampoco se considerará medida de tiempo para la inclusión de los estudios.</p>

Para efectos prácticos de esta investigación la definición de '*mucosa funcional*' queda expresada de la siguiente manera: Aquella mucosa oral, que a pesar de haber desarrollado mucositis oral permite al paciente con cáncer de cabeza y cuello continuar con su tratamiento antineoplásico, ya sea quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello o radioquimioterapia, además de continuar alimentándose vía oral, deglutir y fonarticular de manera habitual teniendo entonces un mínimo impacto en su calidad de vida.

**Tipos de estudio y participantes:****Criterios de inclusión:**

- Artículos científicos de tipo ensayos clínicos controlados, aleatorizados y/o comparativos.
- En idioma inglés, español o portugués.
- Estudios realizados en humanos, adultos (18 años y +), de cualquier sexo.
- Con cáncer de cabeza y cuello independiente del tipo y grado histológico e independiente del TNM.
- Que hayan desarrollado mucositis oral, de cualquier grado dependiendo las distintas escalas de graduación que existen, producto del tratamiento de quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello o radioquimioterapia.
- Texto completo disponible.

**Criterios de exclusión:**

- Se excluirán los artículos comparativos donde además de la intervención con terapia láser se utilice paralelamente otro método de tratamiento (Ej: curcumina).
- Se excluirán aquellos artículos que no entreguen toda la información relevante respecto a la modalidad de terapia utilizada, o características del láser.

**Métodos de búsqueda:**

**Estrategias de búsqueda:** Utilizando motores de búsqueda seleccionados, y palabras claves como: "head and neck cancer", 'oral mucositis', "laser therapy" 'photobiomodulation', "laser treatment", "treatment" "intervention" y "therapy".

**Motores de búsqueda:** MEDLINE, Scopus, ScienceDirect.

**Llave de búsqueda:**

Para elaborar la llave de búsqueda se consideró los elementos más relevantes y representativos de la estrategia PICOT:

*PACIENTE + INTERVENCIÓN + RESULTADOS*

De esta manera se elaboraron diferentes llaves de búsqueda, que fueron personalizadas para cada uno de los motores elegidos.

**Llave de búsqueda utilizada en cada buscador:****MEDLINE:**

(head and neck cancer) AND TI oral mucositis AND (laser therapy or laser treatment) OR photobiomodulation AND (treatment or intervention or therapy) NOT (prevention or prevent or preventing)

Utilizando esta llave se obtuvo un total de 385 resultados, en la búsqueda realizada el día 07 de diciembre de 2023.

**Scopus:**

(head AND neck AND cancer) AND (oral AND mucositis) AND (laser AND therapy) OR (photobiomodulation) AND (treatment)

Utilizando esta llave se obtuvo un total de 134 resultados, en la búsqueda realizada el día 07 de diciembre de 2023.

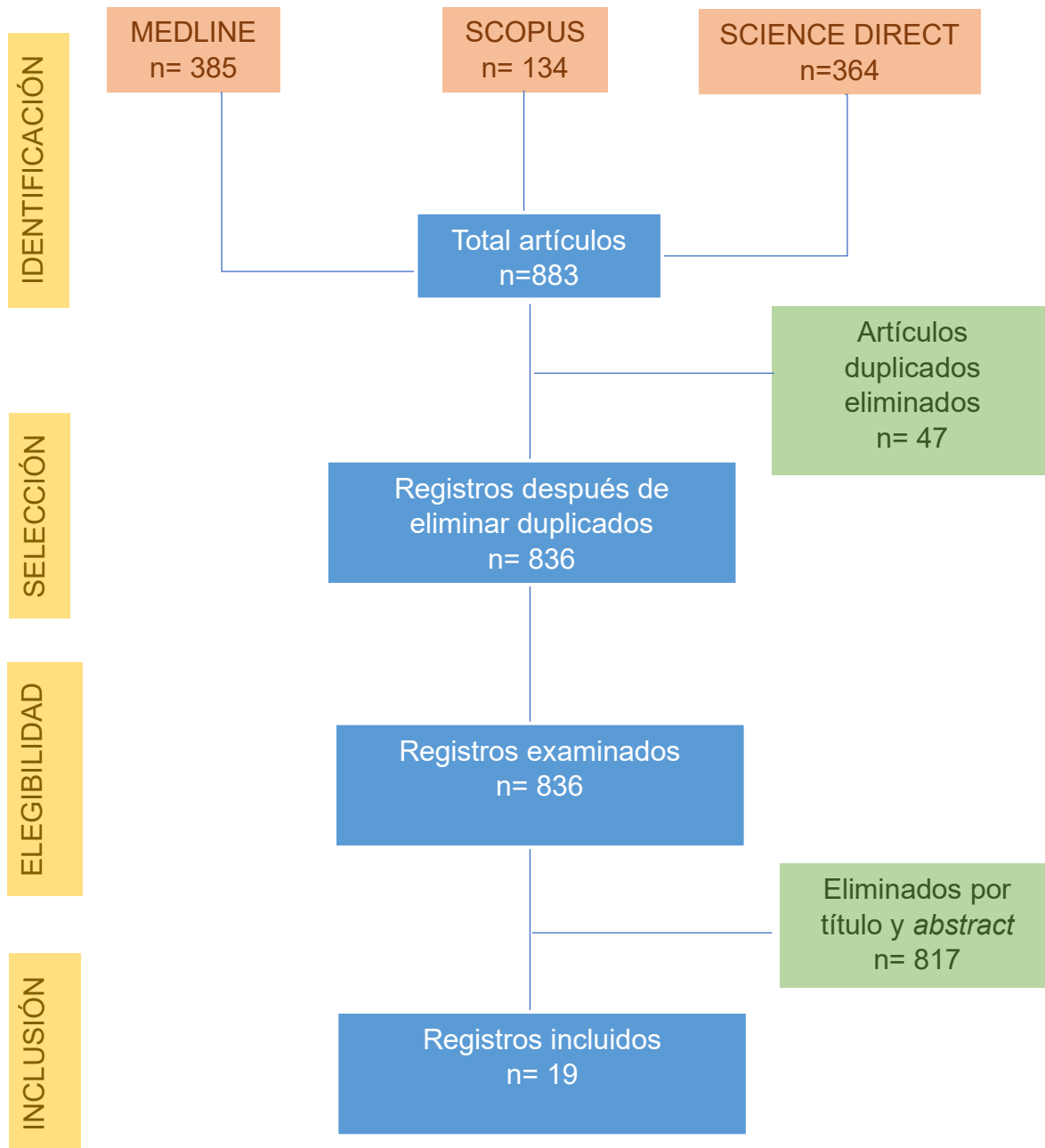
**ScienceDirect:**

"head and neck cancer" AND "oral mucositis" AND "laser therapy treatment" OR "photobiomodulation therapy" NOT "preventive"

Utilizando esta llave se obtuvo un total de 364 resultados, en la búsqueda realizada el día 07 de diciembre de 2023.

Considerando los tres motores de búsqueda y sumando todos los artículos encontrados se obtuvo un total de 883 resultados.

El esquema PRISMA queda definido de la siguiente manera:



Esquema 1: Esquema PRISMA que sintetiza los pasos de la búsqueda bibliográfica. n: Número de artículos incluidos.

## VI. Resultados

### Resultados generales:

En esta sección se entregan los resultados generales, luego de haber analizado un total de 19 estudios. Estos resultados tienen relación con características de la población estudiada en base a sexo y edad, escalas utilizadas para graduar MO, tipo de láser utilizado y sitios de aplicación de la terapia láser. Al final de esta sección se incorpora una tabla resumen con las principales características entregadas por los artículos de la población evaluada.

#### ***Sexo de los participantes:***



De los 796 participantes, 582 corresponden al sexo masculino, es decir un 73,11%, y 214 representan al sexo femenino, es decir un 26,88% de la población estudiada.

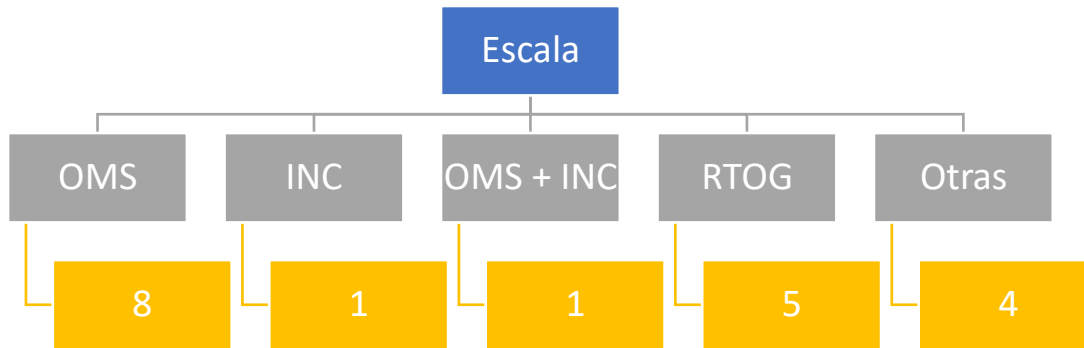
#### ***Edad de los participantes:***

El paciente más joven que participó en los estudios tenía 18 años y el paciente con más años que accedió a participar tenía 94 años. No se puede analizar mayormente la información entregada respecto a las edades de los participantes ya que algunos estudios entregaban sólo los promedios de edad de la población estudiada y no el detalle por participante.

El promedio de edad en general se encuentra por sobre los 50 años.

### **Escalas utilizadas para graduar M.O:**

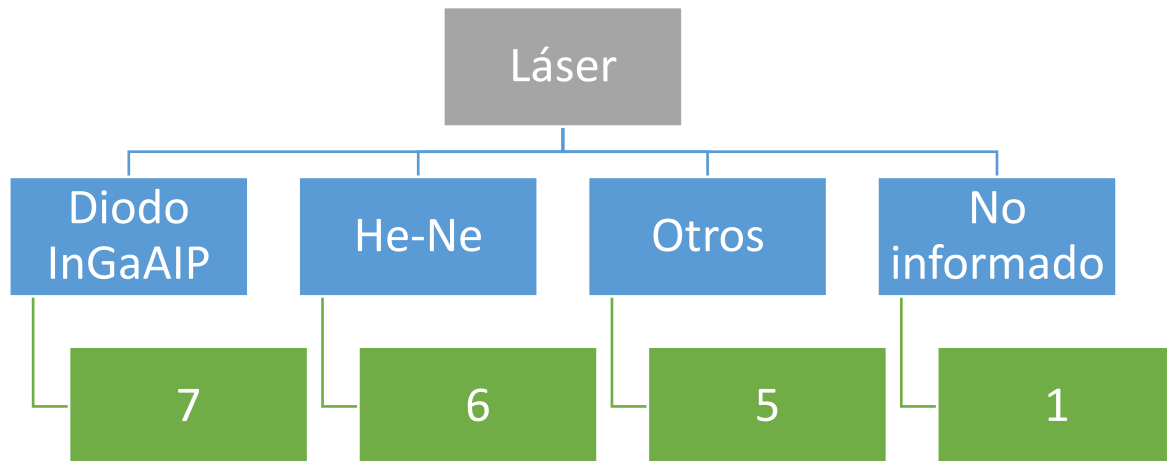
A continuación, se presenta un esquema con las escalas que utilizaron los distintos estudios para graduar M.O.



Esquema 2: Escalas utilizadas para graduar Mucositis oral, con el detalle del número de estudios en que fueron utilizadas. OMS: Organización Mundial de la Salud; INC: Instituto Nacional del Cáncer (EEUU); RTOG: Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer.

La escala más utilizada en los estudios analizados es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para graduar MO; un estudio utilizó en conjunto la escala OMS e INC presentando los resultados para ambas graduaciones y los estudios realizados en India utilizan la escala *Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG)*. Todas estas escalas fueron presentadas en detalle previamente en la sección de Marco Teórico.

En el apartado “otras” se han incluido estudios que utilizan la escala de Brown, así como un estudio que no utilizó ninguna escala en particular, sino que simplemente midieron el tamaño de las lesiones en cm y calcularon el tiempo de duración de las lesiones en días entregando los resultados en esas escalas de medidas.

**Tipo de láser utilizado:**

Esquema 3: Tipo de láser utilizado en los distintos estudios, indicando la frecuencia.

InGaAIP: Láser de Aluminium, gallium, indium, phosphide. He-Ne: Láser Helio Neón

Respecto al tipo de láser utilizado durante la terapia de FBM, se presenta el Esquema 3 donde destaca que el láser más utilizado fue Diodo InGaAIP en siete estudios, seguido de Láser He-Ne utilizado en seis estudios, finalmente dentro del apartado “otros” se incluyeron aquellos tipos de láser que no fueron debidamente especificados, esto ocurrió con cinco artículos, paralelamente hay un estudio que no informaron el detalle del tipo de láser que estaban utilizando.

**Sítios donde se aplicó la terapia láser:**

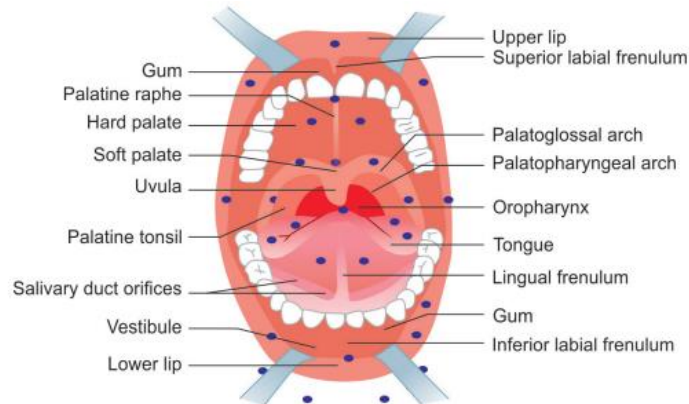


Imagen 5: Señala con un punto de color azul cada uno de los sitios donde se aplicó la terapia láser, tanto intra como extraoral. Tomado de Kuhn-Dall'Magro, *et al* 2022 (Kuhn-Dall'Magro et al., 2022)

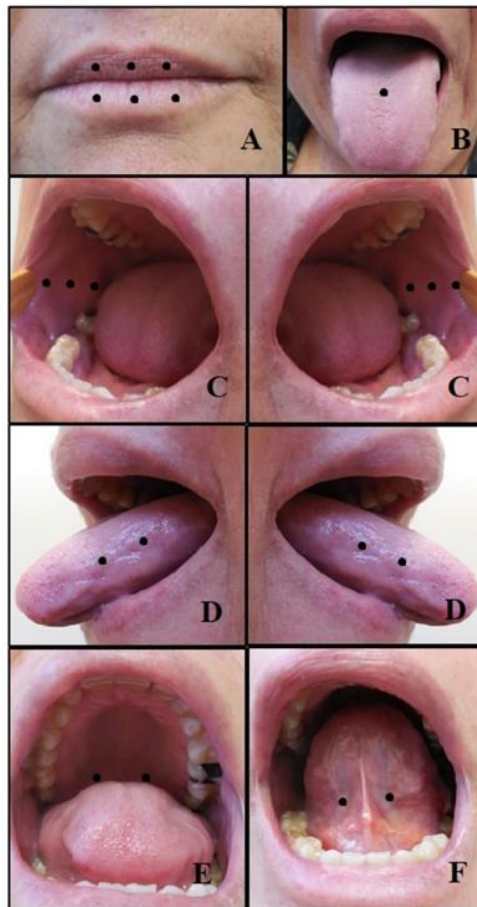


Imagen 6: Fotografía que señala con un punto de color negro cada uno de los sitios donde se aplicó la terapia láser, tanto intra como extraorales. Tomado de Carvalho *et al*, 2023 (De Carvalho e Silva et al., 2023)

A continuación se presenta una tabla resumen con las características de la población estudiada en base a número de participantes en cada grupo intervenido con FBM, sexo y edad, además de la escala que utilizaron en cada artículo para graduar MO:

<i>Autores, año</i>	<i>N°</i>	<i>Sexo</i> <i>H</i>	<i>M</i>	<i>Edad</i> <i>(años)</i>	<i>Escala para graduar</i> <i>MO/dolor</i>
<i>Wong, 2001</i>	15		N.I	N.I	Escala estandarizada de graduación de MO - Toth BB, Fleming TJ.
<i>Nes, 2005</i>	13	3	10	38-76	Escala de Brown
<i>Arora, 2008</i>	24		N.I	N.I	RTOG/EORTC
<i>Zanin, 2010</i>	72	60	12	34-80	INC, Escala de Brown, EVA
<i>Carvalho, 2011</i>	60	46	24	22-94	INC, WHO, EVA
<i>Gautam, 2012</i>	110	98	12	51.71/52.60	RTOG/EORTC
<i>Gautam, 2012</i>	221	189	32	55.18/55.95	RTOG/EORTC
<i>Oton-Leite, 2012</i>	54		N.I	30-81	NCI-CTC - WHO
<i>Gautam, 2015</i>	46	39	7	71.57/69.67	RTOG/EORTC
<i>Libik, 2017</i>	21	16	11	34-83 (58.9+-14.8)	WHO
<i>González-Arriagada, 2018</i>	216	173	43	<40/>70	WHO
<i>Guedes, 2018</i>	58	51	7	30-85	WHO
<i>Soares, 2018</i>	42	36	6	58.05/61.82	WHO, EVA (0-10)
<i>Legouté, 2019</i>	83	75	8	58 (53-65)	WHO
<i>Marín-Conde, 2019</i>	26	20	6	18-65	RTOG/EORTC
<i>Kuhn-Dall'Magro, 2022</i>	80	67	13	68	WHO
<i>De Carvalho, 2023</i>	53	42	11	49 - 79	WHO
<i>Krc, 2023</i>	44	34	10	63 (54 - 66-5)	WHO INC
<i>Lessa, 2023</i>	14	12	2	54	Tamaño en cm y duración en días

Tabla I: Características de la población estudiada en base a, número de participantes, sexo y edad, además de la escala para graduar MO. N°: Número de participantes en el grupo intervenido con FBM. N.I: no informado.

## Resultados en base a objetivos específicos:

En esta sección se presentan los resultados obtenidos en base a los objetivos específicos que se plantearon para esta revisión:

*Descripción de la modalidad de terapia láser utilizada en función del tipo de aplicación – extra e intraoral – con y sin contacto, duración de cada aplicación y número de sesiones (periodicidad)*

<b><i>Autores, año</i></b>	<b><i>Tipo de aplicación</i></b>		<b><i>Tiempo de aplicación</i></b>	<b><i>Periodicidad</i></b>
	<b><i>Sitio</i></b>	<b><i>contacto</i></b>		
<i>Wong, 2001</i>	Intraoral	N.I	15-30 min total	1 vez/semana hasta terminar QT
<i>Nes, 2005</i>	N.I	N.I	N.I	1 vez/día x 5 días consecutivos
<i>Arora, 2008</i>	Intraoral	sin	5 min por sitio	1 día antes de RT
<i>Zanin, 2010</i>	Intraoral	con	N.I	2 veces/semana
<i>Carvalho, 2011</i>	Intraoral	N.I	10 seg. Por sitio	1 vez/día x 5 días consecutivos
<i>Gautam, 2012</i>	Intraoral	sin	145 seg	5 veces/semana después de RT x 6.5 semanas
<i>Gautam, 2012</i>	Intraoral	sin	15-20 min x sesión	5 veces/semana
<i>Oton-Leite, 2012</i>	Intraoral	sin	25 seg	5 veces/semana
<i>Gautam, 2015</i>	Intraoral	sin	125 seg	5 veces/semana
<i>Libik, 2017</i>	Intra/extra-oral	N.I	N.I	5 veces/semana
<i>González-Arriagada, 2018</i>	Intraoral	N.I	10 seg	3 veces/semana
<i>Guedes, 2018</i>	Intraoral	con	(10 seg) 10 – 15 min	4 veces/semana desde 1 RT hasta última o resolución de MO
<i>Soares, 2018</i>	Intra/extra-oral	con	N.I	2 veces/semana
<i>Legouté, 2019</i>	Intraoral	N.I	40 seg	5 veces/semana
<i>Marín-Conde, 2019</i>	Intraoral	N.I	360 seg	N.I

Tabla II: Primera parte: Especificaciones de la terapia utilizada en base a sitio de aplicación (intra o extraoral), contacto, tiempo de aplicación y periodicidad. N.I: no informado

<b><i>Autores, año</i></b>	<b><i>Tipo de aplicación</i></b>		<b><i>Tiempo de aplicación</i></b>	<b><i>Periodicidad</i></b>
	<b><i>Sitio</i></b>	<b><i>contacto</i></b>		
<i>Kuhn-Dall'Magro, 2022</i>	Intraoral	N.I	30 min	1 vez/día por 42 días
<i>De Carvalho, 2023</i>	Intraoral continuo	N.I	10 seg	semanalmente mientras duraba RT
	Extraoral continuo	N.I	3 seg	Semanalmente mientras duraba RT
<i>Krc, 2023</i>	N.I	N.I	120 seg	2-5 veces/semana hasta 2 semanas post RT
<i>Lessa, 2023</i>	Intraoral	con	10 seg	4 veces/semana

Tabla II: Continuación: Especificaciones de la terapia utilizada en base a sitio de aplicación (intra o extraoral), contacto, tiempo de aplicación y periodicidad. N.I: no informado

*Descripción del tipo de láser utilizado durante la terapia, caracterizado en base a potencia, magnitud y longitud de onda*

<b>Autores, año</b>	<b>Láser</b>	<b>Potencia mW</b>	<b>Magnitud J/cm<sup>2</sup></b>	<b>Longitud de onda nm</b>
Wong, 2001	70-mW device	45-50	0.7-0.8	N.I
Nes, 2005	AsGaAl	250	35	830
Arora, 2008	He-Ne	10	1.8	632.8
Zanin, 2010	InGaAIP	30	2	660
Carvalho, 2011	InGaAIP	Casos: 15	Casos: 3.8	660
	InGaAIP	Placebos: 5	Placebos: 1.3	660
Gautam, 2012	He-Ne	24	3.5	632.8
Gautam, 2012	He-Ne	24	3	632.8
Oton-Leite, 2012	InGaAIP	35	2	685
Gautam, 2015	He-Ne	0.024 W	3	632.8
Libik, 2017	He-Ne	G1: 30	6.3 intraoral	630
	He-Ne	G2: 30	3.8 Transcutáneo	630
González- Arriagada, 2018	InGaAIP	100	60	660
Guedes, 2018	InGaAIP	G1: 25	G1: 0.25	G1: 660
	InGaAIP	G2: 100	G2: 1	G2: 660
Soares, 2018	GaA1As	G1: 100	G1: 9	G1: 660 + 808
	InGaAIP			
Legouté, 2019	GaA1As InGaAIP	G2: 100	G2:9	G2: 660
	He-Ne	100	4	658
Marín-Conde, 2019	Diodo	0.5 W	83.3	940
Kuhn- Dall'Magro, 2022	InGaAIP	G1: 100	G1: 6	G1: 660
	InGaAIP	G2:100	G2: 6	G2: 810
	InGaAIP	G3:100	G2: 6	G3: 660 + 810
De Carvalho, 2023	Therapy EC low- level laser therapy system	Intraoral: 0.1 W	1	660
	Therapy EC low- level laser therapy system	Extraoral: 0.1 W	0.3	808
Krc, 2023	Therapy EC low- level laser therapy system	5	19.2	650
Lessa, 2023	N.I	100	35	660

Tabla III: Presenta las especificaciones del láser utilizado en cada estudio, en base a potencia, magnitud y longitud de onda. N.I: no informado

*Análisis de los resultados que se han obtenido en el manejo de mucositis oral post-tratamiento con terapia láser de baja intensidad en función del tiempo de aparición, severidad y tiempo de duración de las lesiones (en los casos en que fue informado)*

En esta sección se entregan los resultados divididos en base al tipo de láser que reportaron los autores haber utilizado para tratar a los pacientes.

**Severidad de Mucositis oral en pacientes tratados con láser Diodo InGaAIP:**

<b>Autores, año</b>	<b>Total participantes</b>	<b>N° afectados</b>	<b>Semana de inicio M.O</b>	<b>Severidad</b>	<b>Otro</b>
Zanin, 2010	36	0	Sin aparición	0	N.I
Carvalho, 2011	27	27	2	2 y 3	N.I
Oton-Leite, 2012	28	N.I	N.I	1 y 2 (OMS) 2 (INC)	N.I
González-Arriagada 2018	108	82	2	1-4	Menor interrupción de QT

Tabla IV: Detalle del número de participantes en cada grupo intervenido con FBM utilizando láser Diodo InGaAIP, número de afectados por MO, semana de inicio, severidad y otro parámetro relevante a informar. N.I: no informado.

**Severidad de Mucositis oral en pacientes tratados con láser He-Ne:**

<b>Autores, año</b>	<b>Total participantes</b>	<b>N° afectados</b>	<b>Semana de inicio M.O</b>	<b>Severidad</b>	<b>Otro</b>
Arora, 2008	11	11	2	1,2, y 3	N.I
Gautam, 2012	55	55	1	1-4	Duración en días: 4.07 +- 5.87
Gautam, 2012	111	111	1	1-4	Duración en días: 8.19 ± 5.14
Gautam, 2015	22	22	2	1-3	Duración en días 10.5
Libik, 2017	11	-	1	1-3	N.I
Legouté, 2019	42	23	8	3 y 4	N.I

Tabla V: Detalle del número de participantes en cada grupo intervenido con FBM utilizando láser He-Ne, número de afectados por MO, semana de inicio, severidad y otro parámetro relevante a informar. N.I: no informado.

**Severidad de Mucositis oral en pacientes tratados con otro tipo de láser:**

<b><i>Autores, año</i></b>	<b><i>Total participantes</i></b>	<b><i>N° afectados</i></b>	<b><i>Semana de inicio M.O</i></b>	<b><i>Severidad</i></b>	<b><i>Otro</i></b>
<i>Wong, 2001</i>	15	4	N.I	3: 1-2 1: 3-4	1 interrumpe QT
<i>Marín- Conde, 2019</i>	11	N.I	5	1 y 2	2 pacientes presentaron infección
<i>De Carvalho, 2023</i>	26	N.I	N.I	0	N.I
<i>KRC, 2023</i>	22	N.I	N.I	1,2	N.I

Tabla VI: Detalle del número de participantes en cada grupo intervenido con FBM utilizando otro tipo de láser, número de afectados por MO, semana de inicio, severidad y otro parámetro relevante a informar. N.I: no informado.

*Análisis de los resultados que se han obtenido post-tratamiento con terapia láser de baja intensidad en el manejo del dolor en función de intensidad y necesidad de analgesia complementaria.*

**Dolor:**

Para evaluar este ítem se utilizó la Escala Visual Análoga (EVA) que permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea o verbalice el punto que mejor represente la intensidad que está sintiendo.

La valoración será:

- dolor leve si el paciente puntúa el dolor como menor o igual a 3.
- dolor moderado si la valoración se sitúa entre 4 y 7.
- dolor severo si la valoración es igual o superior a 8.

**Evaluación de dolor en pacientes tratados con láser Diodo InGaAIP:**

<b><i>Autores, año</i></b>	<b><i>Total participantes</i></b>	<b><i>EVA menor</i></b>	<b><i>EVA mayor</i></b>	<b><i>Analgesia complementaria</i></b>
<i>Zanin, 2010</i>	36	0	0	-
<i>Carvalho, 2011</i>	27	0	3	-
<i>Oton-Leite, 2012</i>	28	2	5	-

Tabla VII: Detalle del total de participantes en cada grupo intervenido con FBM utilizando láser Diodo InGaAIP, valor en escala EVA para graduar dolor (menor y mayor) y necesidad de analgesia complementaria.

**Evaluación de dolor en pacientes tratados con láser He-Ne:**

<b><i>Autores, año</i></b>	<b><i>Total participantes</i></b>	<b><i>EVA menor</i></b>	<b><i>EVA mayor</i></b>	<b><i>Analgesia complementaria</i></b>
<i>Arora, 2008</i>	11	0.818 ± 1.41	3.563 ± 1.97	Sí 11.818 ± 8.18 días
<i>Gautam, 2012</i>	55	0	4	Sí
<i>Gautam, 2012</i>	111	0	4	Sí 3.2 ± 1.4 días
<i>Gautam, 2015</i>	22	0	4	Sí
<i>Libik, 2017</i>	11	0	2.41 ± 0.72	N.I
<i>Legouté, 2019</i>	42	0	7-10	Sí

Tabla VIII: Detalle del total de participantes en cada grupo intervenido con FBM utilizando láser He-Ne, valor en escala EVA para graduar dolor (menor y mayor) y necesidad de analgesia complementaria. N.I: no informado.

**Evaluación de dolor en pacientes tratados con otro tipo de láser:**

<b>Autores, año</b>	<b>Total participantes</b>	<b>EVA menor</b>	<b>EVA mayor</b>	<b>Analgesia complementaria</b>
<i>Wong, 2001</i>	15	0	7	N.I
<i>Nes, 2005</i>	13	0	4	N.I

Tabla IX: Detalle del total de participantes en cada grupo intervenido con FBM utilizando otro tipo de láser, valor en escala EVA para graduar dolor (menor y mayor) y necesidad de analgesia complementaria. N.I: no informado

Lamentablemente hay un estudio que no entregó el detalle del tipo de láser que estaba utilizando, aunque sí entregó la información de otros parámetros relevantes como longitud de onda, magnitud, potencia y características de la aplicación. Ese estudio fue excluido de las tablas anteriormente presentadas (severidad de mucositis oral en los pacientes tratados con los distintos tipos de láser y evaluación del dolor, también en base al tipo de láser utilizado) (Lessa et al., 2023).

Existen tres estudios que trabajaron con láser Diodo InGaAIP y que en el grupo control también utilizaron FBM pero haciendo variaciones ya sea en la potencia, magnitud o longitud de onda empleada. Los resultados se presentan a continuación:

**Severidad de Mucositis oral:**

<b>Autor et al</b>	<b>Dosis</b>	<b>Presencia M.O</b>	<b>Severidad</b>	<b>Duración</b>
<i>Guedes, 2018</i>	G1: 0.25J/25mW	Más frecuente	Similar	Similar
	G2: 1J/100mW	Menos frecuente	Similar	Similar
<i>Soares, 2018</i>	G1: 660 + 808	Similar	Menor	N.I
	G2: 660	Similar	Mayor	N.I
<i>Kuhn-Dall'Magro, 2022</i>	G1: 660	Similar	Ligeramente mayor	Similar
	G2: 810	Similar	Similar a G1	Similar
	G3: 660 + 810	Similar	Menor	Similar

Tabla X: Comparación entre grupos intervenidos con terapia de FBM bifásica para el manejo de MO. N.I: no informado.

**Dolor:**

<i><b>Autores, año</b></i>	<i><b>Dosis</b></i>	<i><b>Intensidad</b></i>	<i><b>Analgesia complementaria</b></i>
<i><b>Soares, 2018</b></i>	G1: 660 + 808	Similar	Menor
	G2: 660	Similar	Mayor
<i><b>Kuhn-Dall'Magro, 2022</b></i>	G1: 660	Ligeramente menor	N.I
	G2: 810	Similar	N.I
	G3: 660 + 810	Similar	N.I

Tabla XI: Comparación entre grupos intervenidos con terapia de FBM bifásica para el manejo del dolor. N.I: no informado.

## VII. Discusión

Desde su introducción en la década de 1960 FBM ha demostrado que mejora la reparación de heridas y regeneración de los tejidos, a pesar de las variaciones en la instrumentación, parámetros de dosificación y protocolos de aplicación.

Respecto a la modalidad de terapia utilizada considerando parámetros como el sitio de aplicación, presencia o no de contacto con el tejido afectado, duración de cada aplicación y número de sesiones o periodicidad, en esta revisión se encontró que predomina un protocolo en el cual el sitio de aplicación es principalmente intraoral. Solamente tres autores trabajaron una aplicación combinada intra y extraoral. Libik *et al*, 2017 y De Carvalho *et al*, 2023 lo realizan ya que en ambos estudios además de plantearse como objetivo tratar la MO, también se propusieron prevenir la xerostomía, por lo tanto en ese contexto y bajo esa premisa se explica que incluyeran aplicación en sitios extraorales. Otro estudio que también utilizó aplicación intra y extraoral fue Soares *et al* 2018, pero en este caso fue solamente en aquellos pacientes que presentaban MO en sitios donde era imposible acceder con el láser vía intraoral. Por lo tanto prevalece la consigna de tratar la MO intraoralmente y se considera la aplicación extraoral como un complemento en la terapia y en casos muy puntuales. Esto se explica recordando que el haz de luz láser debe interactuar con los fotoreceptores endógenos de las células que se espera intervenir y eso depende directamente de la profundidad del tejido que deba atravesar el rayo (Debta *et al.*, 2022). Zecha *et al*, 2016 menciona que para que la FBM sea eficaz los parámetros de irradiación, la administración en la ubicación anatómica adecuada (operador dependiente), el momento y la repetición adecuados (periodicidad) del tratamiento deben estar dentro de la ventana de dosis bioestimuladora (Zecha *et al.*, 2016).

Existen dos parámetros que fueron escasamente informados o bien la información entregada fue muy diversa. El primero de ellos fue la presencia o ausencia de contacto entre el láser y el sitio afectado con MO, lo más habitual es que esta información no fuera entregada en el estudio. Peralta-Mamani *et al*, realizó una revisión sistemática el año 2019 e igualmente de todos los artículos revisados sólo dos entregaron esta información, pero la gran mayoría de los artículos la omitió. Cronshaw *et al*, 2020 también realiza una revisión sistemática y concluye que es más relevante al momento de tratar la MO la mayor superficie de alcance que tenga el haz del rayo utilizado en comparación con la presencia de contacto entre las superficies con pequeño alcance óptico (Cronshaw *et al.*, 2020).

Respecto al ítem de duración de la aplicación por sitio casi la mitad de los artículos omitieron el dato o bien entregaron el total de minutos que el paciente fue sometido a terapia, sin especificar el tiempo que se aplicó el láser por punto. Cuando este dato sí fue entregado se consignó una aplicación por sitio entre 3 y 360 segundos, siendo 10 segundos lo más habitual de informar. Zecha *et al*, 2016 menciona que lo

común es emplear entre 30 y 60 segundos por punto. Cronshaw *et al*, 2020 informa que este ítem varía en reportes de la literatura entre 320 y 1350 segundos por punto en total. En este aspecto es necesario considerar que el fabricante del dispositivo láser entrega indicaciones para su uso, que incluyen, entre otros, el tiempo de aplicación por sitio.

Sin embargo, el hecho de que ambos parámetros (contacto entre superficies y tiempo de aplicación por punto) fueran altamente omitidos o entregados como información general, pero no en detalle se podría explicar con lo que menciona Zecha *et al*, 2016 y es que es un error común dentro de la investigación con láser que se considere la longitud de onda y la densidad de energía como los parámetros más importantes y necesarios para replicar un estudio y que otros tópicos como periodicidad de la aplicación o, en este caso, el tipo de aplicación en detalle no sean considerados tan relevantes y por lo tanto no son informados.

Incluso mucho antes que Zecha *et al*, 2016 fue Jenkins *et al*, 2011 quien confirmó que si bien los parámetros de dosis y tipo de haz de luz son relevantes de informar y fundamentales para el éxito del tratamiento con luz láser, LED u otras terapias con luz, en su experiencia los investigadores frecuentemente comenten errores u omisiones críticas al enviar artículos, ya que se suelen publicar estudios con datos faltantes, errores matemáticos o sin informes de verificación de los parámetros utilizados. Esto hace imposible la reproducibilidad y confunde aún más en un tema complejo como es la dosificación en terapia láser (Jenkins & Carroll, 2011).

Para intentar subsanar esta situación tanto Zecha *et al*, 2016 como Jenkins *et al*, 2011 entregan una tabla con parámetros importantes para informar relacionados con dosis de irradiación tales como longitud de onda, potencia, área en la que incide el haz de luz láser, tamaño de apertura del láser, densidad de potencia o intensidad, magnitud, tiempo, densidad de energía, modo de operación de la onda (continua o pulsátil), y otros parámetros asociados al tratamiento o protocolo de aplicación como relación física con la zona a tratar (intra o extraoral), momento en que se realizará la aplicación en relación al tratamiento antineoplásico y localización anatómica. Todo esto como sugerencia a los futuros investigadores para que no olviden mencionar esa información en sus estudios.

La periodicidad de las sesiones se consignó entre una y cinco veces por semana, siendo esto último lo más frecuente y extendiéndose todo el tiempo que duraba el tratamiento antineoplásico, Peralta-Mamani *et al*, 2019 menciona en su revisión sistemática que lo habitual es tener un promedio de 33 sesiones por paciente. Cronshaw *et al*, 2020 concluye que el tratamiento es más efectivo cuando se utiliza de manera preventiva, es decir, el momento óptimo de aplicación del láser es previo a la sesión de RT/QT, con un seguimiento coincidente con el de las terapias antineoplásicas.

Respecto al tipo de láser utilizado durante la terapia y sus indicaciones de potencia, magnitud y longitud de onda se observa en la literatura como el punto de mayor discusión y donde probablemente se ha puesto más énfasis en la investigación. El tipo de láser utilizado y la energía por punto son los parámetros más importantes que difieren entre los estudios (Martins et al., 2019). Peralta-Mamani *et al*, 2019 en su revisión sistemática concluyó que los dos tipos de láser más utilizados son Láser Diodo InGaAlP y Láser Helio-Neón, que coincide con los resultados encontrados en esta investigación donde ambos tipos de láser fueron los más empleados para el manejo de MO. Esto probablemente se explica ya que ambos pertenecen a la categoría de láseres de baja potencia con efectos comprobados de acción bioestimulante, analgésica e inflamatoria (Debta et al., 2022).

En esta revisión los rangos de potencia oscilaron entre 5 y 250 mW., siendo los más frecuentes 24 mW y 100 mW. Peralta-Mamani *et al*, 2019 concluyó que la potencia más utilizada oscila entre 10 mW y 60 mW. Cronshaw *et al* 2020 informa que tras la reunión de WALT de 2018 realizada en Niza, Francia se llegó a un acuerdo general, luego de haber revisado muchas aplicaciones clínicas, que la dosis óptima oscila entre 10 y 150 mW/cm<sup>2</sup> de potencia y 5 J/cm<sup>2</sup> de magnitud para lograr efecto a nivel celular (Cronshaw et al., 2020). En esta investigación la magnitud osciló en un rango variable entre 0,3 J/cm<sup>2</sup> y 60 J/cm<sup>2</sup> siendo las más frecuentes 3.8 J/cm<sup>2</sup> y 35 J/cm<sup>2</sup>. Peralta-Mamani *et al*, 2019 consignó una magnitud variable entre 1,8 J/cm<sup>2</sup> hasta 3,0 J/cm<sup>2</sup>, concluyendo que una energía entre 0,8 J y 3 J están relacionadas con regeneración y modulación en la superficie de la piel y con la inflamación en la zona mucosa reduciendo así el riesgo de mucositis grave (Peralta-Mamani et al., 2019). Además se ha demostrado que la utilización de un rango de 1-5 J/cm<sup>2</sup> es ideal para recibir una respuesta biológica óptima (Dompe et al., 2020).

Otros factores como la longitud de onda, densidad de energía y frecuencia de irradiación pueden influir en los mecanismos celulares de FBM. La longitud de onda es un factor importante que afecta la respuesta celular. Según la literatura longitudes de onda de 600 a 1000 nm ejercen efectos analgésicos y antiinflamatorios. Una longitud de onda de 660 nm es eficaz para acelerar la cicatrización de heridas y reducir la respuesta inflamatoria (Jo et al., 2023).

En esta revisión sistemática se observó que las longitudes de onda más utilizadas son 660 nm (5 estudios) y 632.8 nm (4 estudios) seguidas de 630 nm (1), 650 nm (1), 658 (1) y 685 (1), es decir, las que comprenden la dosis entre 630 nm y 685 nm. En su revisión sistemática Peralta-Mamani *et al*, 2019 concluyó que los parámetros más utilizados de longitud de onda se movían en este mismo rango, coincidiendo con otros artículos que reportan que el láser más utilizado es el que se oscila entre 600 y 1100 nm, es decir, luz roja e infrarroja (Zecha et al., 2016) (Martins et al., 2019) (Dompe et al., 2020).

La mayoría de los estudios que han aplicado FBM a MO utilizan longitudes de onda roja visible dentro del rango de 630 a 660 nm o dentro del rango de 780 a 970 nm

(Jo et al., 2023). Cronshaw *et al*, 2020 en su revisión sistemática concluye que los rangos más utilizados oscilan entre 632,8 y 970 nm, pero que esto probablemente se vea influenciado por la mayor investigación que existe en ese rango, siendo el de elección por otros investigadores para continuar utilizándolo, pero la información general publicada sustenta la idea que dosis entre 600 y 1064 nm son igualmente efectivas (Cronshaw et al., 2020).

Otros estudios clínicos y preclínicos han demostrado que una longitud de onda de 970 nm combinada con alta potencia y densidad de energía se asocia con una mejor curación y una reducción de la inflamación (Jo et al., 2023). En esta investigación tres estudios utilizaron longitudes de onda única por sobre los 800 nm siendo las longitudes menos frecuentemente estudiadas, específicamente un estudio utilizó 808 nm (De Carvalho e Silva et al., 2023), un estudio 830 nm (Nes & Posso, 2005) y un estudio 940 nm (Marín-Conde et al., 2019). En todas estas investigaciones se observaron diferencias positivas en el grupo intervenido con terapia láser, tanto para el manejo de MO como control del dolor. Como se mencionó con anterioridad a pesar de ser longitudes de onda menos estudiadas, se encuentran dentro del rango de 600 y 1064 nm consideradas dosis efectivas (Cronshaw et al., 2020).

Interesantemente, en esta investigación se encontraron tres estudios que trabajaron con dosis bifásicas ya sea en cuanto a potencia, magnitud y/o longitud de onda. Guedes *et al*, 2018 investigó utilizando dos tipos de potencia (25 mW y 100 mW) y dos tipos de magnitudes (0.25 J y 1 J) pero manteniendo constante la longitud de onda en 660 nm y demostró que los pacientes a los que se aplicó mayor dosis de potencia y de magnitud presentaron mucositis oral con menor frecuencia, sin embargo la severidad y duración de las lesiones resultó similar en ambos grupos. Soares *et al*, 2018 mantuvo constante la potencia (100 mW) y la magnitud (9 J/cm<sup>2</sup>), pero aplicó en un grupo dos longitudes de onda (660 nm + 808 nm) y en el otro grupo aplicó una longitud de onda constante (660 nm) y observó que el grupo que recibió dos longitudes de onda distintas presentó mucositis oral en igual medida, pero menos severa y al evaluar dolor este resultó similar en ambos grupos, pero la necesidad de analgesia complementaria fue menor en el grupo que recibió dosis bifásica. Finalmente Kuhn-Dall'Magro *et al*, 2022 mantuvo constante la potencia (100 mW), y la magnitud (6 J) pero trabajó con tres longitudes de onda, en el grupo uno aplicó 660 nm, en el grupo dos 810 nm y en el grupo tres una combinación de 660 nm y 810 nm y observó que la presencia de mucositis oral y duración de las lesiones era similar en los tres grupos, pero la severidad de las lesiones resultó menor en el grupo que recibió dosis bifásica y al evaluar la intensidad del dolor este resultó similar en los tres grupos.

En la literatura se ha demostrado una respuesta positiva a la dosis bifásica, lo que subraya que existen parámetros óptimos de irradiación y dosis, aunque es probable que estos varíen según la patología subyacente considerando las capas celulares y profundidad desde la superficie de aplicación (Zecha et al., 2016). Ma *et al* informó que la utilización de una longitud de onda dual de 635 nm y 830 nm aumentó la

proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno, mientras que el uso de una única longitud de onda no tuvo ningún efecto significativo (Ma et al., 2018).

Jo *et al* en su estudio trabajó con 21 pacientes que presentaban MO grado 3 y grado 4, según escala OMS, y decidió tratarlos con diferentes longitudes de onda: 670 nm, 780 nm, 830 nm y 910 nm, siendo pioneros hasta el momento en trabajar con cuatro valores diferentes y cuyo objetivo fue maximizar el efecto beneficioso de FBM utilizando esta combinación que incluye la mayoría de las longitudes de onda utilizadas en estudios anteriores. Como resultado concluyó que observó una disminución significativa en la gravedad de la MO después de la terapia con FBM. La proporción de pacientes con MO grado 2 disminuyó desde un 37,5% a un 4,8% post tratamiento y en el caso de los pacientes con MO grado 3 que al inicio del estudio representaban un 62,5%, luego de la investigación, post tratamiento láser, redujeron este porcentaje a 0% (Jo et al., 2023).

Estos hallazgos sugieren que FBM de múltiples longitudes de onda pueden ser clínicamente útiles al alcanzar de manera eficiente varias profundidades de tejidos y explotar las diversas propiedades de cada longitud de onda (Jo et al., 2023).

Al analizar los resultados que han obtenido en el manejo de MO post-tratamiento con terapia láser de baja intensidad en función del tiempo de aparición, severidad y tiempo de duración de las lesiones se observa que en el caso de los estudios que trataron a los pacientes con láser Diodo InGaAlP (ver anexo 1) y que evaluaron severidad de MO se observó una amplia gama de resultados para el ítem “tiempo de aparición”, en el caso de Zanin *et al*, 2010 los pacientes no desarrollaron MO luego de recibir aplicaciones con láser, Carvalho *et al*, 2011 reporta que la aparición de MO fue posterior en el grupo tratado con láser tanto para MO grado II y III, sin embargo, en el caso de Oton.-Leite *et al*, 2012 y González-Arriagada *et al*, 2018, los pacientes desarrollaron las lesiones en periodos similares al grupo control, pero al evaluar la severidad de las lesiones se observan diferencias a favor del grupo tratado con terapia láser. Incluso en el estudio de González-Arriagada *et al*, 2018 se reporta menor frecuencia de interrupción de la terapia antineoplásica para el grupo intervenido.

Los pacientes que fueron tratados con láser He-Ne presentaron MO tardíamente respecto al grupo control o placebos (ver anexo 2), excepto en Libik *et al*, 2017 donde los pacientes del grupo láser presentaron MO la misma semana que los pacientes del grupo control, sin embargo el número de pacientes afectado fue menor (36.4% v/s 70%). Al evaluar la severidad de MO, se observa que, en general, en el grupo láser esta fue menos severa, y en los casos en que igualó la severidad con el grupo control se presentó en un menor número de pacientes. Además, estos casos severos tuvieron una duración menor medida en número de días, luego volvieron a niveles leves de MO y/o estado de mucosa funcional.

Cronshaw *et al*, 2020 menciona que al ser tan variable la gama de protocolos de terapia láser a utilizar para tratar MO y considerando que existen investigadores

poco experimentados en el tema sugiere tratar a los pacientes con dosis de magnitud entre 2-5 J/cm<sup>2</sup> y longitud de onda entre 650 y 980 nm para lograr cicatrización de las lesiones, además de utilizar el láser sobre la zona afectada extendiéndose a todos los sitios que pudiesen recibir RT/QT.

Y finalmente al analizar los resultados que se han obtenido post-tratamiento con terapia láser en el manejo del dolor en función de intensidad y necesidad de analgesia complementaria se observó que en el caso de los pacientes tratados con láser InGaAIP (ver anexo 3) al evaluar el dolor, nuevamente se observaron diferencias entre el grupo intervenido con terapia láser y el grupo control. En los tres estudios que evalúan este aspecto se observó menor intensidad de dolor e incluso ausencia de este, de acuerdo con la escala EVA.

En el caso de los pacientes que estaban siendo tratados con terapia láser de He-Ne (ver anexo 4) experimentaron menor intensidad de dolor asociado a MO durante la terapia antineoplásica. Además, algunos artículos evaluaron la necesidad que tuvieron los pacientes de utilizar analgesia complementaria para manejar el dolor y esto fue nuevamente significativamente menor en los pacientes que estaban siendo tratados con terapia láser He-Ne versus los pacientes pertenecientes al grupo control/placebo. En la literatura los mecanismos propuestos para el alivio del dolor postulan una reducción en la velocidad de conducción de las fibras nerviosas A $\delta$  y tipo C, disminución de la amplitud del potencial de acción y mejora en la producción de  $\beta$ -endorfinas (Finfter et al., 2023). Martins *et al* plantea que es importante estudiar los efectos de FBM sobre mediadores inflamatorios y estrés oxidativo, de modo que se pueda establecer un protocolo y una guía de seguridad (Martins et al., 2019).

En la literatura también se observa que para el manejo del dolor se encuentran resultados positivos independientemente de los parámetros utilizados en el láser, con una longitud de onda que oscila entre 632.8 nm y 685 nm, densidad de energía de 1,8 J/cm<sup>2</sup> a 3 J/cm<sup>2</sup> y una potencia desde 10 mW hasta 60 mW (Jo et al., 2023)

Una limitación importante que existe en investigación al momento de estandarizar un protocolo para manejo de MO y/o dolor tiene relación con los múltiples parámetros que es necesario considerar que no solo tienen relación con el tipo de aplicación empleada o características del láser utilizado sino que también es relevante considerar características propias del paciente como edad, sexo, estado de salud general, ubicación anatómica de las lesiones, profundidad del tejido objetivo e incluso pigmentación de las mucosas. Con tantos factores en juego no se ha podido realizar hasta la fecha una investigación que evalúe cada uno por separado para establecer un protocolo estandarizado (Jenkins & Carroll, 2011) (Peralta-Mamani et al., 2019).

Finalmente como menciona Jenkins *et al*, 2011 para avanzar en la estandarización y cálculo de dosis en el uso de terapia láser de baja intensidad es necesario informar

todos los parámetros utilizados en los estudios, sino estos no serán reproducibles y los resultados en la investigación y en la práctica clínica no serán consistentes.

## VIII. Conclusiones

La terapia láser de baja intensidad ha demostrado ser una terapia segura, que permite tratar la MO asociada a radioterapia o quimioterapia de forma eficaz.

Respecto a la modalidad de aplicación de la terapia láser es posible concluir que:

- La aplicación intraoral es la más utilizada en los estudios revisados, siendo complementada en algunos casos muy puntuales, con aplicación extraoral.
- La información respecto a si existe o no contacto entre el láser y las zonas tratadas resultó ser la información que con mayor frecuencia fue omitida en los estudios. Cuando esta información sí fue entregada se logró concluir que es más habitual que la aplicación sea sin contacto, dejando en tercer lugar de frecuencia los artículos que informaron que el tratamiento se realizó con contacto entre superficies.
- La duración de la aplicación resultó ser un criterio muy variable al momento de informar, en general se entrega el número de segundos que duró la aplicación por cada sitio, moviéndose en un rango entre 3 y 360 segundos, con sesiones que tenían una duración máxima de 30 minutos.
- La periodicidad de las aplicaciones en general fue reportada entre 1 y 5 veces por semana durante el tiempo que duró RT y/o QT. Siendo más frecuente 5 veces a la semana.

Al referirse al tipo de láser y rangos más utilizados y estudiados, en esta investigación se concluyó lo siguiente:

- Láser Diodo InGaAIP y láser Helio – Neón
- Longitud de onda: rango entre 630 nm y 685 nm
- Potencia: rango entre 5 y 250 mW. Siendo las más frecuentes 24 mW y 100 mW.
- Magnitud: rango entre 0,3 J y 60 J siendo las más frecuentes 3.8 J y 35 J.

Respecto al manejo de MO se observó que los pacientes tratados con FBM presentan MO de forma más tardía, con menor intensidad en cuanto a severidad y cuando alcanza grados severos estos duran menos días en comparación a los pacientes que no han sido tratados con FBM.

Y al referirse al manejo del dolor se concluye que FBM disminuye la intensidad del dolor, la necesidad de analgesia complementaria, y los días que esta analgesia complementaria debe ser administrada.

En conclusión, la investigación realizada hasta la fecha permite afirmar que no existe un protocolo único para el manejo de MO en pacientes adultos que presenten cáncer de cabeza y cuello, y que hayan desarrollado MO producto del tratamiento antineoplásico, ya sea quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello o una combinación de radio/quimioterapia sino más bien existen múltiples protocolos que han demostrado ser efectivos y seguros para tratar a los pacientes que se encuentran en tratamiento antineoplásico y que desarrollan esta complicación.

## IX. Limitaciones y Sugerencias

Una limitación que tuvo este estudio fue al momento de tabular resultados ya que por un lado la información entregada por los artículos es muy diversa, haciéndola difícil de graficar, por ejemplo la severidad de mucositis oral fue informada en escala OMS, INC, RTOG y/o escala de Brown. Y por otro lado no todos los artículos entregan detalladamente la información que se espera, por ejemplo algunos que evaluaron intensidad de dolor y necesidad de analgesia complementaria solamente informaron que se administró fármacos complementarios para el manejo del dolor pero no detallaron qué tipo de fármacos, ni cuántos días fue necesario administrarlo o qué dosis recibieron los pacientes. Por lo tanto se sugiere para futuras investigaciones en esta área plantear dentro de los criterios de inclusión artículos que trabajen con las mismas escalas y que entregan en detalle el máximo de parámetros que se espera evaluar.

Otra sugerencia, que se puede plantear, luego de revisar la información disponible es continuar investigando en torno al mecanismo biológico que subyace bajo la FBM y que genera cambios a nivel celular y tisular, para determinar de forma más precisa cómo y cuál es la interacción que se produce entre estos elementos y que explicaría porqué frente a determinadas longitudes de onda y determinados protocolos se obtienen cambios favorables tanto para cicatrización, disminución y/o eliminación del dolor y manejo de la inflamación.

Finalmente se sugiere continuar evaluando el efecto que produce la aplicación de dosis bifásicas o protocolos en los cuales se trabaje con distintas longitudes de onda en un mismo paciente. Incluso se podría realizar una revisión sistemática para examinar todos los autores que están trabajando con estos protocolos y revisar a qué resultados han llegado.

## X. Resumen

La Mucositis Oral es considerada una de las complicaciones agudas más habituales y debilitantes que ocurren como consecuencia de tratamientos antineoplásicos de RT y/o QT. Tiene una alta incidencia en pacientes con cáncer de cavidad oral, orofaringe y nasofaringe que reciben dosis de RT sobre 50 Gy y quimioterapia concomitante. Clínicamente se caracteriza por presentar lesiones que van desde eritema local hasta ulceraciones extremadamente dolorosas que frecuentemente alteran la alimentación normal y puede incluso causar que el paciente interrumpa su tratamiento antineoplásico. Actualmente no existe un tratamiento estandarizado para su manejo y el foco se ha puesto en prevenir y reducir la gravedad de los síntomas. En este contexto surge como alternativa el uso de terapia láser de baja intensidad o fotobiomodulación que ha sido ampliamente incorporado como alternativa terapéutica ya que acelera la reparación, aumentando la viabilidad celular. Sin embargo no existe un protocolo único para su aplicación sino más bien múltiples protocolos que han demostrado ser seguros y eficaces. El objetivo de este trabajo fue identificar cuáles son los métodos de aplicación que han obtenido mejores resultados para el manejo de mucositis oral. Los resultados muestran que el método más utilizado es el que emplea los siguientes parámetros intraorales: Láser Diodo InGaAIP o láser Helio – Neón, longitud de onda entre 630 - 685nm, potencia: entre 5 – 250mW magnitud entre 0,3 – 60J. Y si bien, no se trabaja con un valor único por ítem sí se ha logrado establecer un rango seguro con suficiente evidencia científica que lo sustente.

## XI. Referencias bibliográficas

Arora, H.; Pai, K.; Maiya, A.; Vidyasagar, M.; Rajeev, A. (2008): Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105: 180-186.

Carvalho, P.; Jaguar, G.; Pellizzon, A.; Prado, J.; Lopes, R.; Alves, F. (2011): Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncology*. 47: 1176-1181.

Cronshaw, M.; Parker, S.; Anagnostaki, A.; Mylona, V.; Lynch, E.; Grootveld, M. (2020): Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. *Dent. J.* 8: 1-19.

De Carvalho, P.; Lessa, R.; Carraro, D.; Assis, A.; Chagas, G.; Alves, F. (2020): Three photobiomodulation protocols in the prevention/treatment of radiotherapy-induced oral mucositis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 31: 1-7.

De Carvalho, R.; Mendes, F.; Degasperi, G.; Pinheiro, S. (2023): Photobiomodulation for the management of xerostomia and oral mucositis in patients with cancer: a randomized clinical trial. *Lasers in Medical Science*. 38: 1-10.

Debta, F.; Mishra, E.; Patyal, N. (2022): Introduction-The laser device. En: *A compendium of Principles and Practice of Laser Biophotonics in Oral Medicine*. New York: Nova Science Publishers, pp. 1-18.

Dompe, C.; Moncrieff, L.; Matys, J.; Grzech-Lesniak, K.; Kocherova, I.; Bryja, A.; Bruska, M.; Dominiak, M.; Mozdziak, P.; Ishimine, T.; Shibli, J.; Volponi, A.; Kempisty, B.; Dyszkiewicz-Konwinska, M. (2020): Photobiomodulation—Underlying Mechanism and Clinical Applications. *Journal of Clinical Medicine*. 9: 1-17.

Elad, S.; Cheng, K.; Lalla, J.; Yarom, N.; Hong, C.; Logan, R.; Bowen, J.; Gibson, R.; Saunders, D.; Zadik, Y.; Ariyawardana, A.; Correa, M.; Ranna, V.; Bossi, P. (2020): MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer*. 126: 4423-4431.

Finfter, O.; Cohen, R.; Hanut, A.; Gavish, L.; Zadik, Y. (2023): High-power laser photobiomodulation therapy for immediate pain relief of refractory oral mucositis. *Oral diseases*. 00: 1-8.

Gautam, A.; Fernandes, D.; Vidyasagar, M.; Maiya, G. (2012): Low Level Helium Neon Laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients – A randomized controlled trial. *Oral Oncology*. 48: 893-897.

Gautam, A.; Fernandes, D.; Vidyasagar, M.; Maiya, A.; Vadhiraja, B. (2012): Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients – A triple blinded randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*. 104: 349-354.

Gautam, A.; Fernandes, D.; Vidyasagar, M.; Maiya, A.; Guddattu, V. (2015): Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 144: 51-56.

Gavish, L.; Zadik, Y.; Raizman, R. (2021): Supportive care of cancer patients with a self-applied photobiomodulation device: a case series. *Supportive Care in Cancer*. 29: 4743-4749.

Genot-Klastersky, MT.; Paesmans, M.; Ameye, L.; Kayumba, A.; Beauvois, S.; Dragan, T.; Van Gestel, D.; Lalami, Y.; Klastersky, JA. (2020): Retrospective evaluation of the safety of low-level laser therapy/photobiomodulation in patients with head/neck cancer. *Supportive Care in Cancer* 28: 3015–3022.

González-Arriagada, W.; Ramos, L.; Andrade, M.; Lopes, M. (2018): Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *Journal of Cosmetic and Laser therapy*. 20: 117-122.

Guedes, C.; De Freitas, S.; De Faria, P.; Loyola, A. Sabino-Silva, R.; Cardoso, S. (2018): Variation of Energy in Photobiomodulation for the Control of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Clinical Study in Head and Neck Cancer Patients. *International Journal of Dentistry*. 2018: 1-6.

Jenkins, P.; Carroll, J. (2011): How to Report Low-Level Laser Therapy (LLLT)/ Photomedicine Dose and Beam Parameters in Clinical and Laboratory Studies. *Photomedicine and Laser Surgery*. 29: 785-787.

Jo, IY.; Byeon, HK.; Ban, MJ.; Park, JH.; Lee, SC.; Won, YK.; Eun, YS.; Kim, JY.; Yang, NG.; Lee, SH.; Lee, P.; Heo, NH.; Jo, S.; Seo, H.; Kim, S.; Song, HY.; Kim, JE. (2023): Effect of a Novel Handheld Photobiomodulation Therapy Device in the Management of Chemoradiation Therapy-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients: A Case Series Study. *Photonics*. 10: 1-18.

Kusiak, A.; Jereczek-Fossa, B.; Cichonska, D.; Alterio, D. (2020): Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem—Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17: 1-12.

Krc, R.; Singh, S.; Fang, W.; Weir, J. (2023): Photobiomodulation During Chemoradiation for Head and Neck Cancer: Effect on Mucositis, Weight Loss, and Feeding Tube Dependence. *Advances in Radiation Oncology*. 8: 1-7.

Kuhn-Dall'Magro, A.; Zamboni, E.; Fontana, T.; Dogenski, L.; De Carli, J.; Dall'Magro, E.; Fornari, F. (2022): Low-level Laser Therapy in the Management of

Oral Mucositis Induced by Radiotherapy: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 23: 31-36.

Legouté, F.; Bensadoun, R.J.; Seegers, V.; Pointreau, Y.; Caron, D.; Lang, P.; Prévost, A.; Martin, L.; Schick, U.; Morvant, B.; Capitain, O.; Calais, G.; Jadaud, E. (2019): Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiation Oncology*. 1-11.

Lessa, A.; De Andrade, M.; Ferreira, J.; Vieira, I.; Souza, Y.; Ferraz, F.; Da Silva, A.; Carlos, P.; Ferreira, S.; Ferreira, M. (2023): Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis—A comparative study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 42: 1-7.

Libik, T.; Gileva, O.; Danilov, K.; Grigorev, S.; Pozdnyakova, A. (2017): Management of cancer therapy-induced oral mucositis pain and xerostomia with extra and intra oral laser irradiation. *AIP Conference Proceedings*. 020044-1- 020044-7.

Ma, H.; Yang, J.P.; Tan, R.; Lee, H.W.; Han, S.K. (2018): Effect of Low-Level Laser Therapy on Proliferation and Collagen Synthesis of Human Fibroblasts in Vitro. *Journal of Wound Management and Research*. 14: 1-6.

Marín-Conde, F.; Castellanos-Cosano, L.; Pachón-Ibañez, J.; Serrera-Figallo, M.A.; Gutiérrez-Pérez, J.L.; Torres-Lagares, D. (2019). Photobiomodulation with low level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 48: 917-923.

Martins, A.; Nogueira, T.; Oliveira, M.; Ferreira, A.; Campos, M.; Carvalho, A.; Aires, N.; Rodrigues, C.; Mendonça, E. (2019): Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. *Trials*. 20: 1-10.

MINSAL. (2014): Guía Clínica. Prevención de Mucositis oral en personas con cáncer. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Disponible en [https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20manejo%20lesiones%20mucosa%20oral\\_%20dic%202014%20\(2\).pdf](https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20manejo%20lesiones%20mucosa%20oral_%20dic%202014%20(2).pdf)

Navarro-Wike, P.; Leiva-Contreras, C.; Donoso-Hofer, F. (2021): Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. *Int. J. Odontostomat*. 15: 263-270.

Nes, A.; Posso, M. (2005): Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *International Nursing Review* 52: 68–72.

Olivi, G.; De Moor, R.; DiViti, E. (2016): The Physics of Lasers. En: Lasers in Endodontics: Scientific Background and Clinical Applications, Olivi, M. Olivi, G. Roma, Springer International Publishing, pp. 73-82.

Oton-Leite, A.; Arantes, L.; Oliveira, M.; Castro, J.; Rodrigues, C.; García, M.; Mendonça, E. (2012): Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Spec Care Dentist*. 20: 1-7.

Oton-Leite, A.; Correa de Castro, A.; Oliveira, M.; Castro, J.; Rodrigues, C.; Mendonça, E. (2012): Effect of intraoral low-level laser therapy on quality of life of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head & Neck*. 398-404.

Peralta-Mamani, M.; Machado, B.; Da Silva, A.; Fischer, I.; Marques, H.; Fischer, C.; Da Silva, P. (2019): Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 138: 14-23.

Pulito, C.; Cristaudo, A.; La Porta, C.; Zapperi, S.; Blandino, G.; Morrone, A.; Strano, S. (2020): Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 39: 1-15.

Soares, R.; Farias, L.; Da Silva, A.; De Oliveira, C.; Lima, A.; Ferreira, P.; Santiago, L.; Sousa, S.; Batista, A.; Sena, A. (2018): 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 in Medical Science*. 1-7.

Wong, SF.; Wilder-Smith, P. (2001): Pilot Study of Laser Effects on Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy. *The Cancer Journal*. 8: 247-254.

Zanin, T.; Zanin, F.; Carvalhosa, A.; De Souza, P.; Pacheco, M.; Junqueira, I.; Brugnera, A. (2010): Use of 660-nm Diode Laser in the Prevention and Treatment of Human Oral Mucositis Induced by Radiotherapy and Chemotherapy. *Photomedicine and Laser Surgery*. 28: 233-237.

Zecha, J.; Raber-Durlacher, J.; Nair, R.; Epstein, J.; Sonis, S.; Elad, S.; Hamblin, M.; Barasch, A.; Migliorati, C.; Milstein, D.; Genot, MT.; Lansaat, L.; Van Der Brink, R.; Arnabat-Dominguez, J.; Van Der Molen, L.; Jacobi, I.; Van Diessen, J.; De Lange, J.; Smeele, L.; Schubert, M.; Bensadoun, RJ. (2016): Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer*. 24: 2781-2792.

## XII. Anexos:

A continuación se presentan cuatro tablas que resumen Severidad de Mucositis oral y manejo del dolor en pacientes tratados con láser Diodo InGaAIP y láser Helio – Neón, pero comparándolos con sus respectivos grupo control/placebos.

### **Severidad de Mucositis oral:**

#### **Anexo 1: Pacientes tratados con láser InGaAIP versus grupo control/placebos:**

<b><i>Autores, año</i></b>	<b><i>Tiempo de aparición</i></b>	<b><i>Severidad</i></b>	<b><i>Otro</i></b>
<i>Zanin, 2010 Carvalho, 2011</i>	Sin aparición	Sin aparición	N.I
	Posterior Grado II: (13.5 días v/s 9.8) Grado III: (23.6 días v/s 17.1)	Grado I mayor. Grado II, III y IV mayor en grupo control	N.I
	Similar inicialmente	Menor	N.I
<i>Oton-leite, 2012 González- Arriagada, 2018</i>	Similar	Similar, pero de aparición posterior	Menor frecuencia de interrupción de QT/RT causado por MO

Tabla XII: Que muestra los resultados de los pacientes tratados con láser Diodo InGaAIP para manejo de mucositis oral. N.I: no informado.

#### **Anexo 2: Pacientes tratados con láser He-Ne versus grupo control/placebos:**

<b><i>Autores, año</i></b>	<b><i>Tiempo de aparición</i></b>	<b><i>Severidad</i></b>	<b><i>Duración</i></b>
<i>Arora, 2008</i>	Posterior	Menos severa	N.I
<i>Gautam, 2012</i>	Posterior	Grados severos fueron menos frecuentes	Menor medido en días (4.07 +- 5.87 v/s 13.96 ± 6.77)
<i>Gautam, 2012</i>	Posterior	Tres veces menor	Menor medido en días (8.19 ± 5.14 v/s 12.86 ± 6.61)
<i>Gautam, 2015</i>	Posterior	Grados severos fueron menos frecuentes	Menor medido en días (10.5 v/s 16.1)
<i>Libik, 2017</i>	Al mismo tiempo, pero menos frecuente (36.4% v/s. 70.%)	Tardíamente (5 días posterior)	N.I
<i>Legouté, 2019</i>	Posterior (8 semanas v/s 9)	Grado 3 más frecuente en grupo c/ terapia láser	N.I

Tabla XIII: Que muestra los resultados de los pacientes tratados con láser He-Ne para manejo de mucositis oral .N.I: no informado.

**Dolor:****Anexo 3: Pacientes tratados con láser InGaAIP versus grupo control/placebos:**

<i><b>Autores, año</b></i>	<i><b>Intensidad (EVA)</b></i>	<i><b>necesidad de analgesia complementaria</b></i>
<i>Zanin, 2010</i>	Ausencia de dolor en grupo intervenido	N.I
<i>Carvalho, 2011</i>	Menor	N.I
<i>Oton-leite, 2012</i>	Menor	N.I

Tabla XIV: Que muestra los resultados de los pacientes tratados con láser Diodo InGaAIP para manejo del dolor. N.I: no informado.

**Anexo 4: Pacientes tratados con láser He-Ne versus grupo control/placebos:**

<i><b>Autores, año</b></i>	<i><b>Intensidad (EVA)</b></i>	<i><b>necesidad de analgesia complementaria</b></i>
<i>Arora, 2008</i>	Menor	Similar en inicio y días de medicación
<i>Gautam, 2012</i>	Menor	N.I
<i>Gautam, 2012</i>	Menor	N.I
<i>Gautam, 2015</i>	Menor	Menor en grupo láser
<i>Libik, 2017</i>	Menor	Menor (27.3% v/s 50%)
<i>Legouté, 2019</i>	N.I	Menor

Tabla XV: Que muestra los resultados para los pacientes que fueron tratados con láser He-Ne en el manejo del dolor. N.I: no informado