

Terapia láser de baja frecuencia y mucositis oral en oncología pediátrica: sinopsis de revisiones sistemáticas

Jeniffer Cabeza-Valdebenito, Constanza Pino-Palma, Bernardita Fuentes-Palma y Héctor Fuentes-Barría*

Facultad de Odontología, Universidad Andrés Bello, Concepción, Chile

Resumen

La mucositis oral (MO) afecta a niños y jóvenes con tratamiento oncológico, donde se ha sugerido la terapia láser de baja potencia (o LLLT por sus siglas en inglés) como método preventivo. El objetivo de este trabajo fue analizar mediante una sinopsis, los efectos de la LLLT sobre la prevención y tratamiento del cuadro clínico de MO en población pediátrica oncológica tratada con radioterapia y/o quimioterapia. Se realizó una búsqueda electrónica de revisiones sistemáticas publicadas entre 2018 y 2021 en la base de datos Medline, metabuscador Epistemonikos y registro Google Académico. La estrategia de búsqueda fue "low-level light therapy AND oral mucositis AND pediatric patient". Se encontraron 273 artículos, analizándose dos revisiones sistemáticas. La LLLT mostró disminuir el riesgo de MO (OR = 0.50, IC 95%, 0.29 a 0.87) mejorando el cuadro clínico al séptimo día (RR= 0.90, IC 95%, 0.46 a 1.78) con pocos eventos adversos. La LLLT parece disminuir el riesgo de MO y la gravedad del cuadro, aunque se requieren de más estudios para identificar una dosis óptima.

Palabras clave: Terapia láser de baja frecuencia. Mucositis oral. Paciente pediátrico. Neoplasias.

Low-level laser therapy and oral mucositis in pediatric oncology: synopsis of systematic reviews

Abstract

Oral mucositis (OM) affects children and young people with cancer treatment, where low-level laser therapy (LLLT) has been suggested as a preventive method. The objective of this article was to analyze, by means of a synopsis, the effects of LLLT on the prevention and treatment of the clinical picture of OM in a pediatric cancer population treated with radiotherapy and/or chemotherapy. An electronic search of systematic reviews published between 2018 and 2021 was performed in the Medline database, Epistemonikos metasearch engine and the Google Scholar registry. The search strategy was "low-level light therapy AND oral mucositis AND pediatric patient". 273 articles were found, analyzing two systematic reviews. LLLT was shown to reduce the risk of OM (OR = 0.50, 95% CI, 0.29 to 0.87), improving the clinical picture on the seventh day (RR = 0.90, 95% CI, 0.46 to 1.78) with few adverse events. LLLT seems to reduce the risk of OM and the severity of the condition, although more studies are required to identify an optimal dose.

Keywords: Low frequency laser therapy. Oral mucositis. Pediatric patient. Neoplasms.

*Correspondencia:

Héctor Fuentes-Barría

E-mail: hectorfuentesbarria@gmail.com

Fecha de recepción: 06-02-2022

Fecha de aceptación: 30-06-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000020

Disponible en línea: 02-08-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(4):129-134

www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La mucositis oral (MO) es una de las complicaciones más comunes en los tratamientos oncológicos no quirúrgicos, producto de la quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT)¹. Esta patología se caracteriza por presentar complicaciones como: eritema, edema, ulceraciones orales, disfagia, odinofagia, alteraciones del gusto, dificultades de fonación y dolor entre otras manifestaciones, siendo el dolor de gran importancia, producto del requerimiento analgésico y/o nutricional que conlleva a grandes impactos sobre la calidad de vida a causa de los mayores riesgos de infecciones asociadas a la liberación de radicales libres, que inducen la proliferación de microorganismos y patógenos bacterianos potenciadores del proceso de inflamación y degradación epitelial²⁻⁷.

Esta sintomatología es modulada por múltiples factores propios de la RT, tales como la dosis de radiación, volumen de los tejidos irradiados y la distribución de este, mientras que los agentes de la QT actúan tanto contra las células neoplásicas como las normales, de modo tal que la renovación de la mucosa oral y otros tejidos se ve afectada en pacientes jóvenes, aumentando el riesgo de empeorar la salud oral^{8,9}. En este sentido, en los últimos años se ha descrito la terapia láser de baja frecuencia (LLLT) como un profiláctico oral, cuya efectividad se vincula a la aplicación de luz como mecanismo potenciador sobre los factores de crecimiento (regeneración de tejidos) y reductor del proceso inflamatorio, sensación de ardor y dolor provocado por lesiones atribuidas a la MO¹⁰⁻¹⁵.

Metodología

Objetivo

Analizar los efectos de la LLLT sobre la prevención y tratamiento del cuadro clínico de MO en población pediátrica oncológica tratada con RT y/o QT, para lo cual se realizó una sinopsis cualitativa de revisiones sistemáticas con metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados (ECA).

Metodología

Esta sinopsis fue basada en el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* en concordancia con el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)^{16,17}.

Criterios de elegibilidad

La elegibilidad de los estudios incluyó la metodología del acrónimo PICOT (participantes, intervención, comparación, *outcome* y tipo de estudio), considerando los siguientes criterios de inclusión:

- Participantes: población pediátrica considerada para efectos de este trabajo con una edad ≤ 24 años, con diagnóstico de MO secundario al tratamiento oncológico de RT y QT.
- Intervención: LLLT en cualquier longitud de onda, intensidad y frecuencia, aplicada de manera local en la mucosa oral.
- Comparación: no aplica.
- Outcome de interés: riesgo de MO, gravedad del cuadro clínico y efectos adversos.
- Tipo de estudios: revisiones sistemáticas con meta-análisis de ECA.

Fuentes de datos y búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica de revisiones sistemáticas de ECA entre los años 2018 y 2021 en la base de datos Medline por medio de PubMed, meta-buscador Epistemonikos y registro Google Académico. La búsqueda se realizó inicialmente en marzo y se actualizó en diciembre del 2021. La estrategia fue construida con base en los términos *Medical Subject Headings* (MeSH): “low-level light therapy”, “oral mucositis” y “pediatric patient” en conjunto con el operador booleano “AND” de modo tal que se utilizó para todas las búsquedas la siguiente estrategia: “low-level light therapy AND oral mucositis AND pediatric patient”.

Selección de estudios y recopilación de datos

Los títulos, resúmenes y textos completos de los artículos seleccionados fueron revisados de forma independiente por dos investigadores (J.C.V y C.P.P) y por desacuerdos con respecto a la inclusión de un artículo se decidió un tercer revisor supervisor (B.F.P), quien actuó como árbitro. El proceso de extracción y síntesis de datos se centró en la siguiente información: autor principal, título, diseño de estudio, año de publicación, población analizada, protocolo de LLLT usado, número de bases de datos y estudios encontrados, número de estudios analizados, objetivo del escrito y la conclusión del trabajo. Adicionalmente se contactó a los autores correspondientes si algunos datos no estaban disponibles.

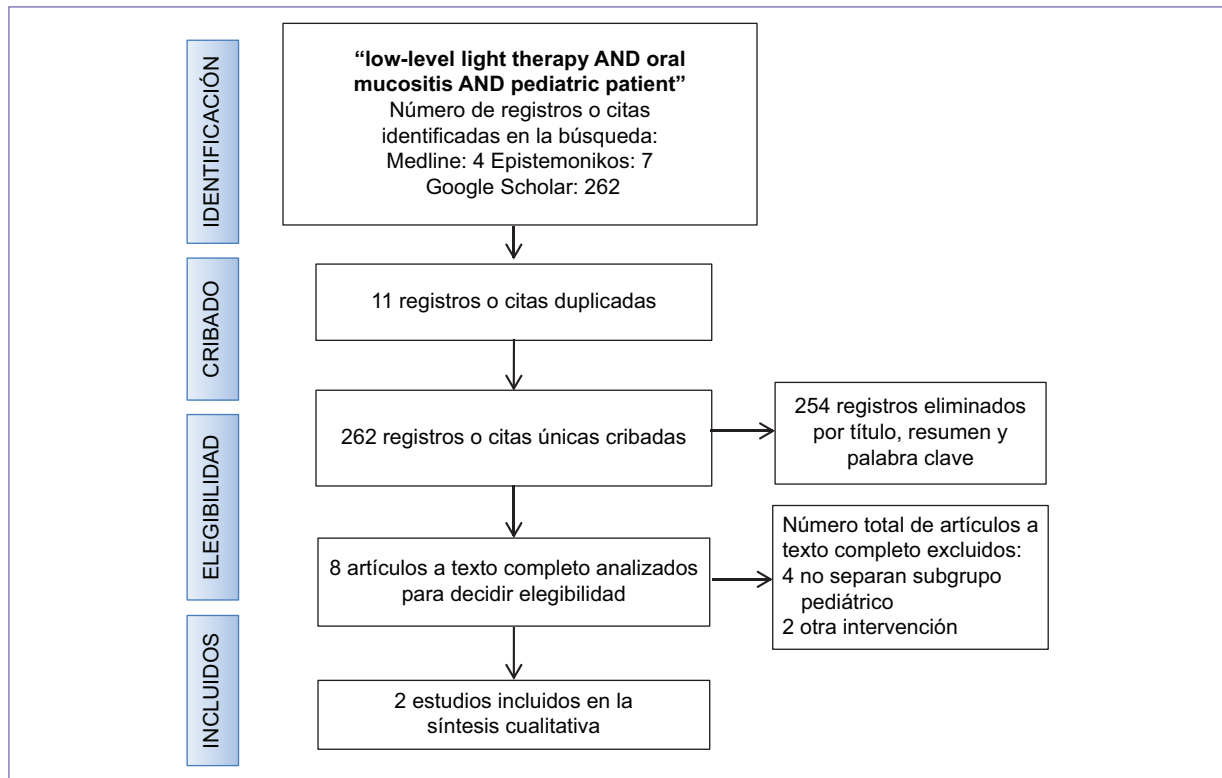


Figura 1. Flujograma PRISMA. Elaboración propia con base en la lista de chequeo PRISMA.

Evaluación de calidad metodológica

Los estudios incluidos en esta sinopsis de revisiones sistemáticas de ECA se evaluaron para el riesgo de sesgo según *The Assessing the Methodological Quality of Systematic Review The Development Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*¹⁸. Esta herramienta consta de 16 ítems y tiene la validez de contenido para medir la calidad metodológica, además de la fiabilidad de las revisiones sistemáticas; a cada uno de los 16 ítems se le asigna una puntuación de 1 si cumple el criterio específico o una puntuación de 0 si no cumple el criterio, no es clara o no es aplicable, definiendo de esta forma si el artículo posee una calidad metodológica baja (≤ 8 puntos), media (≤ 12 puntos) y alta (> 12 puntos). La valoración de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue revisada de forma independiente por dos investigadores (J.C.V. y C.P.P.) y los desacuerdos fueron zanjados por un tercer revisor (H.F.B.).

Resultados

La búsqueda preliminar identificó 273 revisiones sistemáticas elegibles. Al aplicar los límites de búsqueda

de los criterios de selección, quedaron incluidas dos revisiones sistemáticas de ECA para el análisis cualitativo (Fig. 1)^{19,20}.

Los datos de las dos revisiones analizadas se extrajeron por medio de un formulario estandarizado, donde se detectaron las bases de datos reportadas en la búsqueda electrónica, cuyo resultado arrojó la obtención de 467 registros potenciales, de los cuales 13 ECA se analizaron mediante metaanálisis, siendo la calidad metodológica de la evidencia evaluada por la herramienta Cochrane (Tabla 1)^{19,20}. En general, la evaluación realizada por los autores del presente resumen presentó una calidad metodológica media y alta (bajo riesgo de sesgo) para las dos revisiones sistemáticas de ECA incluidas (Tabla 2).

Discusión

El presente resumen de revisiones sistemáticas analizó los efectos de la LLLT sobre la prevención y tratamiento del cuadro clínico de MO en población pediátrica oncológica tratada con RT y/o QT.

En este contexto, en la literatura se ha reportado que alrededor del 90 al 97% de los pacientes tratados con

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas con metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados (ECA)

Autor principal	Bases de datos incluidas	Diseño de estudios	Estudios encontrados y analizados	Riesgo sesgo Cochrane
Anschau et al., 2019 ¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> – Medline – Embase – Cochrane Library – Gray literature 	ECA	265/5	Bajo
He et al., 2018 ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> – Medline – Embase – Central – Physiotherapy Evidence Database 	ECA	202/8	Bajo

Tabla 2. Evaluación y valoración AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Review The Development Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*), objetivos y conclusiones de las revisiones sistemáticas analizadas

Autor principal	Puntuación AMSTAR-2																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
Anschau et al., 2019 ¹⁹	S	S	S	SP	S	S	S	S	SP	S	S	S	S	S	S	S	14
	Objetivo								Conclusiones								
	Revisar la efectividad de la LLLT en el tratamiento curativo de la MO en pacientes que reciben terapia contra el cáncer								No existen pruebas suficientes para señalar efectividad en el tratamiento curativo de la MO en niños. Sin embargo, la LLLT demuestra potencial para disminuir el tiempo de resolución de las lesiones de MO								
Autor principal	Puntuación AMSTAR-2																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
He et al., 2018 ²⁰	S	S	S	SP	S	S	N	SP	SP	S	S	S	S	S	N	S	11
	Objetivo								Conclusiones								
	Sintetizar la evidencia clínica sobre los efectos de LLLT en la prevención y el tratamiento de MO inducida por quimioterapia								La LLLT reduce la MO y disminuye la gravedad media de la MO en pacientes pediátricos y jóvenes con cáncer. La LLLT también reduce la gravedad promedio de la MO y dolor bucal								

LLLT: terapia láser de baja frecuencia; MO: mucositis oral.

RT y/o QT son diagnosticados con MO, transformándose esta patología en un factor limitante al momento de su tratamiento a causa del dolor, siendo estos reportes concluyentes con las revisiones analizadas que relacionan la LLLT con disminuciones del dolor¹⁹⁻²². En relación con esta asociación se sabe que el mecanismo de fotoestimulación de cromóforos vinculado a la LLLT provoca una inducción del trifosfato de adenosina sobre las células de la mucosa oral, cuyo resultado conlleva un aumento del metabolismo celular²³. En cuanto a las propiedades de la LLLT sobre población pediátrica, se han indicado efectos fotomecánicos que conllevan mayor proliferación

celular positiva sobre el proceso de reparación de cicatrices y expresiones de colágeno, sin embargo esta relación aun es objeto de debate producto de la heterogeneidad de resultados²⁴⁻²⁶.

Respecto a los reportes de Anschau et al.¹⁹, se evidenció una disminución del 62% sobre el riesgo de MO con grado igual o mayor a 2, mientras que He et al.²⁰ indican un efecto preventivo significativo como profiláctico para detener la evolución a grado 3 o mayor, donde ninguno de las dos revisiones analizadas incluyó un análisis sobre la extensión de lesiones provocadas por la MO, ni la evolución de estas tras una LLLT. Por otro

lado, en la literatura se observan disminuciones sobre la gravedad de la MO al igual que con las tasas de aparición del dolor²⁷. En cuanto a la dosis óptima de aplicación tampoco existe un consenso para población pediátrica producto de los diversos factores moduladores de la LLLT como la longitud de onda, dosis y el tiempo de exposición al tratamiento, cuyos efectos muestran diferentes resultados en longitudes de onda de entre 830 y 970 nm aplicadas en densidades de 4 a 6.5 J/cm², observándose aumentos sobre la actividad mitocondrial y el metabolismo celular que conlleva a efectos analgésicos y antiinflamatorios en las mucosas^{25,28}, siendo esta información reportada en la literatura coincidente con la revisión de Anschau et al.¹⁹. Finalmente, respecto a los principales hallazgos de las revisiones se puede apreciar un potencial sobre la disminución del riesgo de MO (*odds ratio* [OR]: 0.50; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.29-0.87) y evolución del cuadro clínico al séptimo día de LLLT (riesgo relativo [RR]: 0.90; IC 95%: 0.46-1.78), mostrando pocos eventos adversos^{19,20}, siendo el riesgo de sesgo de estos resultados bajo en función del análisis Cochrane realizado por los autores, cuyo reporte concuerda con el análisis de calidad realizado en la presente síntesis.

Conclusión

Existe evidencia moderada acerca de la efectividad de la LLLT en la disminución del riesgo de MO y la gravedad del cuadro clínico. Aunque no es posible identificar una dosis óptima para su efectividad, por tanto, se requieren nuevas revisiones sistemáticas de ECA que logren responder estas interrogantes.

Limitaciones del estudio

El nivel de evidencia de la presente sinopsis de revisiones sistemáticas corresponde al eslabón 4 de los postulados de Haynes, siendo las revisiones sistemáticas de ECA con metaanálisis la mejor evidencia dentro de las síntesis para la toma de decisiones clínicas²⁹. Esto sumado al bajo riesgo de sesgo reportado en ambas revisiones por sus autores, como la calidad de la evidencia evaluada en el presente resumen, sustentan una alta confiabilidad en los hallazgos plasmados. No obstante, este trabajo se encontró limitado principalmente por los escasos metaanálisis exclusivos para población pediátrica, puesto que las revisiones sistemáticas reportadas por la búsqueda en su mayoría no generaban subgrupo para la población estudio.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Bell A, Kasi A. Oral Mucositis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565848>
2. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis.* 2006;12(3):229-41.
3. Florentino A, Macedo D, David E, Carvahlo K, Guedes C. Tratamento da mucosite oral com laser de baixa potência: revisão sistemática de literatura. *Rev Cien Med (Campinas).* 2016;24(2):85-92.
4. Navarro WP, Leiva CC, Donoso-Hofer F. Mucositis oral: Actualización en el diagnóstico, prevención y tratamiento. *Int J Odontostomat.* 2021;15(1):263-70.
5. Jadaud E, Bensadoun R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? *Laser Ther.* 2012;21(4):297-303.
6. Jeldres M, Amarillo D, Lorenzo F, Garcia F, Cuello M. Patogenia y tratamiento de la mucositis asociada al tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Rev Urug Med Int.* 2021;6(1):4-13.
7. Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(2):25.
8. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Diaz RS, Giordani AJ, Segreto RA, et al. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci.* 2017;32(4):827-32.
9. Ribeiro ILA, Melo ACR, Limão NP, Bonan PRF, Lima Neto EA, Valença AMG. Oral mucositis in pediatric oncology patients: A nested case-control to a prospective cohort. *Braz Dent J.* 2020;31(1):78-88.
10. Figueiredo AL, Lins L, Cattony AC, Falcão AF. Laser therapy in the control of oral mucositis: a meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2013;59(5):467-74.
11. Al-Maweri SA, Javed F, Kalakonda B, Al-Aizari NA, Al-Soneidar W, Al-Akwa A. Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;17:188-93.
12. Farivar S, Malekshahi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers Med Sci.* 2014;5(2):58-62.
13. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al.; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3969-83.

14. Peng J, Shi Y, Wang J, Wang F, Dan H, Xu H, et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;130(4):387-97.
15. Peralta-Mamani M, da Silva BM, da Silva Pinto AC, Rubira-Bullen IRF, Honório HM, Rubira CMF, et al. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:14-23.
16. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W65-94.
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *BMJ.* 2017;358: j4008.
19. Anschau F, Webster J, Capra MEZ, de Azeredo da Silva ALF, Stein AT. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2019;34(6):1053-106.
20. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr.* 2018;177(1):7-17.
21. Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluación de la terapia con láser de bajo nivel en la prevención y el tratamiento de la mucositis inducida por radiación: un estudio aleatorizado doble ciego en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Oncol oral.* 2011;47(12):1176-81.
22. Mañas A, Cerezo L, de la Torre A, García M, Albuquerque H, Ludeña B, et al. Epidemiología y prevalencia de candidiasis orofaríngea en pacientes españoles con tumores de cabeza y cuello sometidos a tratamiento con radioterapia sola o en combinación con quimioterapia. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(10):740-6.
23. Ruiz-Esqueda G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile.* 2011;139(3):373-381.
24. Lai CC, Chen SY, Tu YK, Ding YW, Lin JJ. Effectiveness of low level laser therapy versus cryotherapy in cancer patients with oral mucositis: Systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;160:103276.
25. Haslerud S, Lopes-Martins RA, Frigo L, Bjordal JM, Marcos RL, Nattersstad IF, et al. Low-Level Laser Therapy and Cryotherapy as Mono-and Adjunctive Therapies for Achilles Tendinopathy in Rats. *Photomed Laser Surg.* 2017;35(1):32-42.
26. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzendehtdar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(3):e27403.
27. Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: a systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol.* 2013;49(2):102-7.
28. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(4):363-70.
29. DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraisal evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Evid Based Nurs.* 2009;12:99-101.