

**Resumen de evidencia sobre la
eficacia y seguridad del láser de
bajo nivel para el manejo de la
mucositis oral en pacientes
oncológicos.**

Instituto Global de Excelencia clínica

Presidencia Global de Salud e Innovación

1. Pregunta:	3
1.1. Pregunta de investigación-PICOT	3
2. Descripción de la tecnología	3
3. Metodología	4
3.1. Criterios de elegibilidad	4
3.1.2. Búsqueda de información	4
3.1.3. Tamización, selección y extracción	5
4. Resultados	5
4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección	5
4.2. Evaluación de la calidad de los estudios	5
4.3. Síntesis de la evidencia	7
5. Conclusiones	16
6. Consideraciones adicionales	16
7. Aspectos regulatorios	17
8. Recomendaciones	18
• Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.	21
• Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.	22

Título	Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad del láser de bajo nivel para el manejo de la mucositis oral en pacientes oncológicos.
Código de Identificación	292022LM-CG
Área Solicitante	Clínica Colsanitas: Dirección Nacional Programa Cuidados Paliativos
Fecha de solicitud	12102022
Fecha de Respuesta	14122022
Fecha actualización	

1. Pregunta:

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad del láser de bajo nivel para el manejo de la mucositis oral en pacientes oncológicos?

1.1. Pregunta de investigación-PICOT

Población	Pacientes oncológicos con mucositis oral
Intervención	Láser de bajo nivel de cualquier tipo y dosis
Comparador(es)	Placebo, tratamiento estándar u otra intervención activa.
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Eficacia Grado de mucositis Dolor Calidad de vida ✓ Seguridad Efectos adversos

2. Descripción de la tecnología

La fotobiomodulación o la terapia con láser de bajo nivel (LLLT, por sus siglas en inglés) es una tecnología que se utiliza para aumentar la actividad celular, mitigar el dolor y estimular la curación(1). Varias longitudes de onda de luz de baja potencia se aplican a la piel y son absorbidas por el cuerpo. Las células responden a esta estimulación, promoviendo la curación de los tejidos dañados. Normalmente, estas longitudes de onda oscilan entre 600 nm y 700 nm. Sin embargo, algunas máquinas aplican longitudes de onda de hasta 950 nm, lo que permite que la luz penetre más profundamente en el tejido corporal. LLLT implica exponer células o tejidos a bajos niveles de luz roja e infrarroja cercana (NIR). Este proceso se conoce como "bajo nivel" porque las densidades de energía o potencia empleadas son bajas en comparación con otras formas de terapia con láser,

como la ablación, el corte y la coagulación térmica del tejido(2). El diodo que emite luz roja visible tiene menos poder penetración, siendo más adecuada para la reparación de tejidos, mientras que el diodo con longitud de onda más larga, y que, por lo tanto, emite láser infrarrojo, tiene mayor capacidad para penetración, siendo su indicación para analgesia (3).

Recientemente, se ha encontrado que el tratamiento médico con LLLT en diversas intensidades estimula o inhibe una variedad de procesos celulares(4). A partir de la observación, parece que la LLLT tiene una amplia gama de efectos a nivel molecular, celular y tisular. Se cree que el mecanismo biológico básico detrás de los efectos de la LLLT es a través de la absorción de luz roja y NIR por los cromóforos mitocondriales, en particular el citocromo c oxidasa (CCO) que está contenida en la cadena respiratoria ubicada dentro de las mitocondrias(5–7), y quizás también por fotorreceptores en la membrana plasmática de las células. En consecuencia, se produce una cascada de eventos en las mitocondrias, lo que lleva a la bioestimulación de diversos procesos.

La terapia con LLLT ha destacado en los últimos años como una opción de prevención en el tratamiento de la mucositis oral (MO) debido a que estimula la producción de colágeno, elastina, proteoglicanos, la revascularización, entre otras propiedades que aceleran el proceso de cicatrización, además del efecto antiinflamatorio por inhibición de la CCO, así como no presentar efectos colaterales significativos(3).

3. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2021)

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a revisiones sistemáticas con o sin metanálisis. La búsqueda se realizó en PubMed.

3.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 9 de noviembre de 2022, de estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Tipos de estudios: revisiones sistemáticas de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados con o sin metanálisis, con datos publicados y disponibles públicamente.
- Idioma: sin restricción.
- Formato de publicación: reportes completos.
- Estado de publicación: resultados estudios publicados en revistas indexadas.
- Reporte de resultados: estudios que informaran los desenlaces de interés y que fuesen atribuibles a la comparación de interés.

La búsqueda incluyó los siguientes términos “Mucositis” AND “Low-Level Light Therapy” OR “Photobiomodulation Therapy” presentes en el título o el resumen del artículo. Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el Anexo 1. Se usaron filtros específicos para diseños de estudios (revisiones sistemáticas de la literatura y metanálisis), realizados en humanos y con restricción en el periodo de tiempo de la búsqueda entre 2017 a 2022. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, Anexo 2.

3.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo. Los hallazgos encontrados se resumieron de forma narrativa.

3.1.4. Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta ROBIS para las RSL (8). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por una revisora.

4. Resultados

4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión rápida en el diagrama de flujo PRISMA, Anexo 2. A través de la búsqueda en la base de datos de pubmed se detectaron 43 títulos, de los cuales se incluyeron para esta síntesis un total de 10 RSL

4.2. Evaluación de la calidad de los estudios

Del total de las RSL incluidas, en el riesgo global de sesgos el 20% presentaron un riesgo alto y el resto de los estudios presentaron riesgo poco claro. Las RSL de Peng H, et al, en 2017 (9) y Peng J, et al, en 2020(10), presentaron riesgo de sesgo poco claro debido a que a pesar que los criterios de elegibilidad estuvieron descritos en la publicación, no se pudo constatar si fueron establecidos antes de su realización, a través de un registro o de un protocolo de investigación. En el criterio de identificación y selección de estudios fue poco claro para las RSL de Peng H, et al, en 2017(9), De Lima VHS, et al, en 2020(11), Peng J, et al, en 2020(10), Campo TM, et al, en 2020(12), Lai CC, et al, en 2021(13), Al-Rudayni AHM, et al, en 2021(14) y Redman MG, et al, en 2021(15), debido

principalmente a que no se evidenció la inclusión de fuentes electrónicas para captar reportes no publicados o literatura gris. En cuanto al criterio de recopilación de datos y evaluación, en el estudio de Peng H, et al, en 2017(9), no informaron el uso de formatos estandarizados para la recolección de la información y no reportaron tablas con datos relevantes de las características de los estudios incluidos, ni la evaluación de riesgos de sesgos. Este último aspecto tampoco fue reportado por la RSL de Campo TM, et al, en 2020. Las RSL de Peng H, et al, en 2017(9), He M, et al, en 2018(16), Anschau F, et al, en 2019(17), De Pauli Paglioni M, et al, en 2019(18), De Lima VHS, et al, en 2020(11) y Campo TM, et al, en 2020(12), no presentaron análisis mediante gráfico de embudo para determinar si los resultados eran sólidos. Adicionalmente, todos los estudios incluidos en las RSL descritas en esta síntesis presentaron sesgos de riesgos importantes.

Tabla 1. Evaluación del riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas de la literatura

Autor, año	Criterios de elegibilidad del estudio	Estudios de identificación y selección	Recopilación de datos y evaluación de estudios	Síntesis y hallazgos	Riesgo de sesgo global
Peng H, et al, en 2017 (9)	Alto	No claro	Alto	Alto	Alto ^a
He M, et al, en 2018(16)	No claro	Bajo	Bajo	No claro	No claro ^b
Anschau F, et al, en 2019(17)	Bajo	Bajo	Bajo	No claro	No claro ^c
De Pauli Paglioni M, et al, en 2019(18)	Bajo	Bajo	Bajo	No claro	No claro ^d
De Lima VHS, et al, en 2020(11)	Bajo	No claro	Bajo	No claro	No claro ^e
Peng J, et al, en 2020(10)	No claro	No claro	Bajo	Bajo	No claro ^f
Campo TM, et al, en 2020(12)	Bajo	No claro	Alto	No claro	Alto ^g
Lai CC, et al, en 2021(13)	Bajo	No claro	Bajo	Bajo	No claro ^h
Al-Rudayni AHM, et al, en 2021(14)	Bajo	No claro	Bajo	Bajo	No claro ⁱ
Redman MG, et al, en 2021(15)	Bajo	No claro	Bajo	Bajo	No claro ^j

-
- a. No reporta los resultados de evaluación sesgos de los estudios incluidos.
 - b. El 50 % de los artículos incluidos informaron una generación detallada de la secuencia aleatoria y el 75,0 % informaron una similitud inicial adecuada, pero ningún estudio informó la ocultación de la asignación. El sesgo de realización fue bajo en el 75,0% de los estudios; el cegamiento del proveedor no fue aplicable para LLLT, por lo que solo se evaluaron los otros tres elementos. El riesgo de sesgo de deserción fue alto y ningún estudio utilizó un análisis por intención de tratar. En general, el sesgo de notificación y el sesgo de detección fueron bajos; sin embargo, el 37,5% de los estudios no informaron un cegamiento adecuado del evaluador de resultados.
 - c. Hubo cierta preocupación por la posibilidad de sesgo de selección (ocultación de la asignación) en algunos estudios. Preocupación de sesgo de publicación. No hubo análisis de sensibilidad.
 - d. De los 14 estudios incluidos, 10 presentaron preocupaciones de riesgo de sesgo y alto riesgo de sesgos relacionados con la aleatorización y ocultamiento de la secuencia aleatoria, cegamiento y datos incompletos en el seguimineto.
 - e. EL 25% presentaron preocupaciones en: la secuencia aleatoria (n=1/4), en la ocultación de la asignación de la intervención (n=1/4), cegamiento en la evaluación del desenlace (n=1/4) y selección del reporte en el 50% (n=2/4).
 - f. En la escala de Jadad, 19 estudios obtuvieron al menos de 3 puntos de 5 y se consideraron de alta calidad; los 10 restantes se consideraron de baja calidad.
 - g. No reporta evaluación sesgos de los estudios incluidos.
 - h. El riesgo general de sesgo se evaluó como algunas preocupaciones para todos los estudios incluidos.
 - i. El 50% de los estudios presentaron alto riesgo de sesgos.
 - j. Cuando se evalúan los ensayos de eficacia, existe un riesgo significativo de sesgo de realización ya que los evaluadores de resultados generalmente no estaban cegados. Varios ECAs proporcionaron datos insuficientes para evaluar el sesgo de selección. En general, los estudios incluidos en el análisis de seguridad proporcionaron baja calidad. De las preguntas de evaluación de la calidad consideradas, el 69,3 % fueron "poco claras" o "no aplicables", en particular sobre cómo se recopiló la información sobre los eventos adversos debidos a LLLT.
-

4.3. Síntesis de la evidencia

- Eficacia y seguridad

Peng H, et al, en 2017(9), realizaron una RSL con metanálisis en red para evaluar el tratamiento profiláctico para la MO inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia postoperatoria o definitiva con quimioterapia o sin esta. El criterio de valoración fue la MO de grado 0-2. Para el análisis de los resultados se realizaron comparaciones directas e indirectas según la intervención recibida: cuidado bucal estándar (SOC incluye cepillado de dientes, hilo dental y enjuagues bucales para mantener la higiene bucal); antibióticos+SOC (ABC); antiinflamatorio + SOC (AIS); aloe vera + SOC (AVS), recubrimiento + SOC (CAS), hierbas chinas + SOC (CHS), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos + SOC (GCS), factor de crecimiento + SOC (GFS), glutamina + SOC(GS), miel + SOC (HS), láser de baja intensidad + SOC (LS) y placebo + SOC (PS). Entre las 66 comparaciones de tratamientos en el metanálisis en red, el resultado de LS fue mejor que el de la mayoría de los otros tratamientos. Después de ajustar por efectos de estudios pequeños, con una superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) para los tratamientos de: ABS, 38,9%; AIS, 44,0%; AVS, 64,0%; CAS, 17,6%; CHS, 87,3%; GCS, 46,1%; GS, 52,5 %; SG, 70,9%; HS, 67,0%; LS, 95,8%; PS, 15,5%; y SOC, 0,4%. Por lo tanto, LS se clasifica como el mejor tratamiento y PS y SOC como los peores, para prevenir la MO de grado 3-4. Además, el análisis de sensibilidad realizado después de haber combinado los grupos SOC y placebo (tratamiento no farmacológico) arrojó resultado de SUCRA del 3,5% y para LS fue del 91,3%. Estos resultados indican que el láser de baja intensidad adicional al SOC puede

ser un tratamiento profiláctico más efectivo para reducir la MO grave inducida por radioterapia; El SOC solo es insuficiente para los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia posoperatoria o definitiva con quimioterapia o sin esta.

He M, et al, en 2018⁽¹⁶⁾, publicaron los resultados de una RSL con metanálisis cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la LLLT en la prevención y el tratamiento de la MO inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos y jóvenes con cualquier tipo de cáncer infantil o sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. Los desenlaces evaluados fueron ocurrencia, gravedad y dolor de la MO. Se comparó la LLLT con los cuidados habituales para la prevención o el tratamiento durante o después de la quimioterapia. Se encontraron 8 ensayos clínicos que incluyeron un total de 373 pacientes. Después de la LLLT profiláctica, el OR para desarrollar OM fue significativamente menor en comparación con placebo (OR = 0,50; IC 95%: 0,29 a 0,87; p = 0,01), el OR para desarrollar OM de grado III o peor fue menor y estadísticamente significativo en comparación con placebo (OR = 0,30, IC del 95% 0,10 a 0,90, p = 0,03), y la gravedad del OM fue estadísticamente significativamente menor en comparación con placebo (DME = - 0,56, IC 95% (- 0,98 a - 0,14, p = 0,009). Para la LLLT terapéutica, la gravedad del OM se redujo significativamente en comparación con la atención habitual (DME = - 1,18, IC 95% - 1,52 a - 0,84, p < 0,00001). El dolor oral también se redujo después de la LLLT sobre la atención habitual (DM = - 0,73; IC 95% - 1,36 a - 0,11, p = 0,02). De acuerdo a los resultados de este estudio se evidencia que la LLLT profiláctica y terapéutica reduce la aparición de MO, MO grave y reduce el dolor oral.

Anschau F, et al, en 2019⁽¹⁷⁾, publicaron una RSL con metanálisis que evaluó la efectividad de la LLLT con longitudes de onda entre 632 y 970 nm en el tratamiento curativo de MO en pacientes pediátricos y adultos que reciben terapia contra el cáncer. Se consideró el grado de OM como una variable dicotómica (como una mejoría o no en la MO grave en el séptimo día de tratamiento), con el análisis de subgrupos de pacientes pediátricos y adultos y como una variable continua la determinación del tiempo para la resolución completa. Se incluyeron cinco ECAs con un total de 315 pacientes. La LLLT fue efectiva, presentando una reducción del riesgo del 62% de MO grave en el séptimo día de evaluación (RR = 0,38 IC 95%, 0,19 a 0,75). Cuando se analizaron los subgrupos, el RR fue de 0,28 (IC 95%: 0,17 a 0,46) en los estudios de adultos y de 0,90 (IC95%, 0,46 a 1,78) en los estudios con niños y adolescentes. Se demostró una reducción media de DM= 4,21 días (IC95% - 5,65 a - 2,76), en el tiempo de resolución completa de MO a favor de la LLLT. En cuanto al dolor, sólo dos estudios reportaron este desenlace. En un estudio, (en adultos) los resultados de la puntuación del dolor disminuyeron de 8 puntos en promedio en ambos grupos (después de una calificación numérica del dolor de 0 a 10) a 1 en el grupo LLLT y a 2,5 en el grupo simulado. estadísticamente significativos a favor de la TLBI (p < 0,006). En el otro estudio, con niños, la puntuación inicial fue menor para ambos grupos, solo 4 puntos en la escala de dolor. En el séptimo día de tratamiento, el grupo LLLT tenía una puntuación de 0 y el grupo de control tenía una puntuación de 1, mostrando también significación estadística (p < 0,0005). Los resultados de este estudio evidencian que la LLLT es efectiva para resolver las lesiones de MO en pacientes adultos sometidos a tratamiento contra el cáncer, sin embargo, para el grupo de niños y adolescentes la LLLT no fue efectiva. La LLLT demuestra potencial para disminuir el tiempo de resolución de las lesiones MO en aproximadamente 4,21 días.

De Pauli Paglioni M, et al, en 2019⁽¹⁸⁾, publicaron un RSL que sintetizo, de forma narrativa, los efectos de la LLLT sobre el control del dolor y la reducción del uso de analgésicos en pacientes con MO tratados con radioterapia y quimioterapia debido a diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello. Se incluyeron 14 estudios con un total de 958 pacientes, de estos estudios, 10 mostraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el control del dolor a favor del grupo LLLT. Parece que la frecuencia y la potencia de la aplicación de LLLT en el control del dolor. Siete estudios

compararon la necesidad de medicación analgésica entre los grupos de LLLT y placebo. De estos, cinco estudios mostraron que el uso de medicación analgésica fue significativamente mayor en el grupo placebo. La evidencia actual apoya que la LLLT es efectiva en el control del dolor resultante del MO y también puede reducir la necesidad de analgésicos.

De Lima VHS, et al, en 2020⁽¹¹⁾, publicaron una RSL con metanálisis que evaluó la efectividad del tratamiento con LLLT para prevenir la MO en pacientes adultos con neoplasias malignas de cabeza y cuello. Se incluyeron 4 estudios en la revisión narrativa y 3 estudios en el metanálisis, con un total de 500 pacientes (edad media de 53 años). La incidencia de MO para los días 8 a 14 no fue diferente entre la LLLT y el placebo (RR = 0,91; IC 95%: 0,11 a 7,74; I² =88% p=0,003), sin embargo en los análisis de la incidencia a partir del día 15 hasta el día 45, la LLLT fue efectiva para prevenir la MO (días 15 a 21:RR= 0,48; IC 95%: 0,38 a 0,60; I² =0% p=0,91; días 22 a 28: RR= 0,71; IC 95%: 0,64 a 0,79; I² =0% p=0,64; días 29 a 35: RR= 0,77; IC 95%: 0,70 a 0,85; I² =0% p=0,40; días 36 a 42: RR= 0,82; IC 95%: 0,71 a 0,94; I² =68% p=0,08; días 43 a 45: RR= 0,81; IC 95%: 0,71 a 0,91; I² =56% p=0,13). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevención del dolor entre los grupos que recibieron LLLT y placebo (RR = 0,49; IC 95%: 0,13 a 1,92; I² =85% p=0,009). El metanálisis mostró que la LLLT previene la incidencia de MO en el 28% y el 23% de los casos durante la tercera y cuarta semana de seguimiento, respectivamente, en comparación con un grupo control tratado con placebo.

Peng J, et al, en 2020⁽¹⁰⁾, publicaron una RSL con metanálisis de ensayos clínicos que evaluó el tratamiento profiláctico y terapéutico de MO grave con LLLT en comparación con placebo o ningún tratamiento en pacientes pediátricos y adultos que reciben quimioterapia o radioterapia. Se incluyeron 29 estudios en el metanálisis. La LLLT profiláctica redujo el riesgo general de MO grave (RR= 0,40; IC 95%: 0,28 a 0,57; P < .01; I² = 62% p < 0.01), también redujo la incidencia general de dolor intenso (RR= 0,30; IC 95%: 0,13 a 1,06; I² = 86% p = 0.06) y pocos pacientes requirieron analgesia para el manejo del dolor (RR= 0,61; IC 95%: 0,45 a 0,81; I² = 17% p <0.01). La LLLT terapéutica redujo el número de pacientes con MO grave después de 7 días de tratamiento, sin embargo, no fue significativa (RR= 0,37; IC 95%: 0,10 a 1,36; I² = 72% p = 0,14) y la duración media (días) de la MO grave se redujo en DM=5,81(IC 95%: -9,34 a -2,28; I² =90% p <0,01). La LLLT profiláctica y terapéutica puede reducir el riesgo de OM grave en pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia.

Campo TM, et al, en 2020⁽¹²⁾, publicaron una RSL con metanálisis de ECAs de la LLLT en pacientes con MO con tratamiento para cánceres de cabeza y cuello. Se incluyeron 13 estudios en la revisión sistemática y 6 estudios en el metanálisis. La LLLT disminuyó la probabilidad de los pacientes de desarrollar MO con grados de lesiones debilitantes en un 64% (RR = 0,36; IC95%: 0,29 a 0,44; I² =39% p = 0.15). La LLLT para el MO en pacientes que recibieron tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello fue clínicamente efectiva.

Lai CC, et al, en 2021⁽¹³⁾, publicaron un metanálisis en red que analizó los efectos relativos de la LLLT en pacientes con cáncer con MO. Los tamaños del efecto se presentan como odds ratios (OR) para la aparición de OM grave, moderada y leve/ ninguna. Se incluyeron veintiséis ensayos controlados aleatorios con una inscripción total de 1830 pacientes con cáncer con OM. El desenlace de OM ninguno/leve fue deseable, y los OR de mayor de 1 favorecen al grupo de intervención. El OM moderado y grave se definen como resultados adversos, y los OR menores de 1 favorecen al grupo de intervención. Los efectos del tratamiento con LLLT fue mejor que la atención habitual para OM nula/leve y grave (OR = 7,56, IC95%:3,84 a 14,88 y OR = 0,13, IC 95%: 0,07 a 0,24,

respectivamente). Para los pacientes con OM moderado, el efecto del tratamiento no fue estadísticamente diferente entre las comparaciones (OR=0,96; IC95%: 0,47 a 1,97). Los resultados de este estudio proporcionan una base importante para la LLLT como intervención viable que puede mejorar significativamente la disminución de la incidencia de OM grave.

Al-Rudayni AHM, et al, en 2021⁽¹⁴⁾, publicaron una RSL con metanálisis de ECAs que evaluó la eficacia de la LLLT en el tratamiento de la MO inducida por quimioterapia contra el cáncer. El desenlace primario fue la reducción de la gravedad de la MO. Los desenlaces secundarios fueron el alivio del dolor, la duración de la MO y los efectos adversos. Se incluyó en el análisis un total de 6 ECAs con 398 participantes. La LLLT redujo significativamente la gravedad de la MO en comparación con la radiación simulada (RR 0,43; IC 95%: 0,20 a 0,93; $p < 0,05$). El análisis de sensibilidad mediante la exclusión de los ensayos con alto riesgo de sesgo reiteró la solidez de los resultados (RR 0,28; IC95%: 0,16 a 0,48). El análisis acumulativo demostró que LLLT redujo la duración total de OM en comparación con la radiación simulada, con una diferencia estándar de medias de $-1,53$ (IC95%: $-2,14$ a $-0,92$; $I^2 = 0\%$, $p < 0,05$). El impacto de LLLT en el alivio del dolor fue reportado por tres estudios. Uno de los estudios informó la mejoría estadísticamente significativa del dolor en una escala numérica de dolor de 0 a 10, en el grupo LLLT versus simulado (1 [0 a 3] vs. 2.5 [1 a 5], $p < 0,006$). En otro estudio, el grupo tratado con LLLT mostró una reducción estadísticamente significativa en el dolor a una puntuación de 0 después de 7 días de tratamiento. Sin embargo, en un estudio más reciente, no hubo diferencia en el alivio del dolor entre los pacientes tratados con LLLT y los que recibieron radiación simulada. Ninguno de los estudios informó eventos adversos significativos después del uso de PBM en el tratamiento de pacientes con OM. El resultado de los metanálisis con análisis secuencial de ensayos evidenció que la LLLT es una intervención terapéutica efectiva para el tratamiento de la MO. Se recomiendan ensayos adicionales para estandarizar los parámetros láser necesarios para el efecto óptimo.

Redman MG, et al, en 2021⁽¹⁵⁾, publicaron una RSL con metanálisis de ECAs que evaluó la eficacia de la LLLT, en la reducción de la MO experimentada por niños y jóvenes con cáncer sometidos a quimioterapia. Los desenlaces primarios incluyeron la gravedad de la MO, el dolor oral y los eventos adversos. Se incluyeron 5 estudios ($n = 380$ niños y jóvenes) en los metanálisis. Para el desenlace de gravedad de la MO, se utilizaron tres puntos temporales diferentes y los resultados se agruparon como MO de bajo grado (0-2) y de alto grado (3-4). La LLLT redujo de manera no significativa la MO grave (3+) en todos los puntos temporales (días 3 a 5: OR= 0,73; IC 95%: 0,33 a 1,61, $I^2 = 29\%$ $p = 0,24$; días 7 a 10: OR =0,35; IC 95%: 0,12 a 1,03, $I^2 = 16\%$ $p = 0,31$; días 11 a 17: OR =0,36; IC95%: 0,09 a 1,39, $I^2 = 30\%$ $p = 0,23$). En cuanto al dolor oral, uno de los estudios informó la mejoría estadísticamente significativa del dolor en una escala numérica de dolor de 0 a 10, en el grupo LLLT versus simulado (1 [0 a 3] vs. 2.5 [1 a 5], $p < 0,006$). Otro estudio reportó que la aplicación profiláctica de la aplicación de LLLT fue asociado con una reducción significativa del dolor oral en comparación con láser simulado (Puntuación media de dolor \pm DE: $1,18 \pm 1,09$ frente a $2,12 \pm 1,60$, $p < 0,01$). Para los eventos adversos los autores de la RSL reportaron que setenta y cinco estudios (que abarcaron 2712 pacientes de todas las edades que recibieron LLLT) presentaron reacciones adversas leves e infrecuentes, pero la mayoría de los estudios presentaron debilidad en el registro exacto de los eventos. La LLLT puede reducir la gravedad el nivel de dolor oral en pacientes con MO.

Tabla 2. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor/año	Estudios incluidos con desenlaces de interés (n)	Número de pacientes	Edad (Media; rango)	Tipo de cáncer	Intervención /Longitud de onda	Control	Escala de medición			Desenlaces	Seguridad	Conclusión	
							MO	Dolor	Calidad de vida				
Peng H, 2017	57	5261	NR	Cabeza y cuello	Cuidado bucal estándar (SOC); antibióticos+SOC (ABC); antiinflamatorio + SOC (AIS); aloe vera + SOC (AVS), recubrimiento + SOC (CAS), hierbas chinas + SOC (CHS), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos + SOC (GCS), factor de crecimiento + SOC (GFS), glutamina + SOC(GS), miel + SOC (HS), láser de baja intensidad + SOC (LS) y placebo + SOC (PS).		NR	NA	NA	Prevencción MO grado 3 o 4	SUCRA= ABS, 38,9%; AIS, 44,0%; AVS, 64,0%; CAS, 17,6%; CHS, 87,3%; GCS, 46,1%; GS, 52,5 %; SG, 70,9%; HS, 67,0%; LS, 95,8% ; PS, 15,5%; y SOC, 0,4%	NE	Láser de baja intensidad adicional al SOC puede ser un tratamiento profiláctico más efectivo para reducir la MO grave inducida por radioterapia
He M, 2018	8	373	1 a 23 años	Cualquier tipo de cáncer infantil o sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas.	LLLT/ 660 nm a 970 nm	Placebo(cuidado estándar)	WHO, NCI-CTCAE	VAS y FACE	NA	<p>Reduccion de la Incidencia MO después de LLLT profiláctica</p> <p>OR = 0,50; IC 95%: 0,29 a 0,87; p = 0,01; I2 = 46%, P =0.12</p> <hr/> <p>Incidencia MO grado 3 o más después de LLLT profiláctica</p> <p>OR = 0,30, IC 95% 0,10 a 0,90, p = 0,03 ; I2=0%</p> <hr/> <p>Severidad de MO después de LLLT terapéutica</p> <p>DME= - 1.18; IC95% - 1.52 a -0.84, P < 0.00001; I2 = 54%, P = 0.12</p> <hr/> <p>Dolor después de LLLT terapéutica</p> <p>DM = - 0,73; IC 95% - 1,36 a -0,11, p = 0,02; I2 = 82%, P = 0.02</p>	NE	LLLT profiláctica y terapéutica reduce la aparición de MO, MO grave y reduce el dolor oral	
Anschau F, 2019	5	315	Niños y adultos	Cualquier tipo de cáncer	LLLT/ 632 nm a 970 nm	Placebo	WHO, NCI-CTCAE, EORTCS	NR	NA	Mejoría MO grave (al séptimo día de evaluación)	RR = 0,38 IC 95% 0,19 a 0,75 ; I2 = 57%, P = 0.05	No hubo informes de eventos	LLLT es efectiva para resolver las lesiones de MO en pacientes adultos sometidos

Mejoría MO grave en el grupo de adultos (al séptimo día de evaluación)	RR= 0,28 IC 95%: 0,17 a 0,46; I2 = 0%, P = 0.49	adversos en el uso de LLLT en el tratamiento de pacientes con OM	a tratamiento contra el cáncer. En el grupo de pediatría no hubo diferencia entre las intervenciones. La LLLT demuestra potencial para disminuir el tiempo de resolución de las lesiones MO en 4,21 días
Mejoría MO grave en el grupo de niños y adolescentes (al séptimo día de evaluación)	RR= 0,90 IC95%: 0,46 a 1,78; I2 = 0%, P = 0.48		
Tiempo de resolución completa de MO en días.	DM=-4,21, IC95%: - 5,65 a - 2,76; I2 = 56%, p < 0.05		
Mejoría del dolor, evaluación a 7 días	<p>En un estudio, (en adultos) los resultados de la puntuación del dolor disminuyeron de 8 puntos en promedio en ambos grupos (después de una calificación numérica del dolor de 0 a 10) a 1 en el grupo LLLT y a 2,5 en el grupo simulado. estadísticamente significativos a favor de la TLBI (p < 0,006).</p> <p>En otro estudio, con niños, la puntuación inicial fue menor para ambos grupos, solo 4 puntos en la escala de dolor.</p> <p>En el séptimo día de tratamiento, el grupo LLLT tenía una puntuación de 0 y el grupo de control tenía una puntuación de 1, mostrando también significación estadística (p < 0,0005)</p>		

De Pauli Paglioni M, 2019	14	958	NR	Cabeza y cuello	LLLT/632,8 a 830	Placebo	NA	VAS	NA	Mejoría del dolor	De los 14 estudios, 10 mostraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el control del dolor a favor del grupo LLLT. Parece que la frecuencia y la potencia de la aplicación de LLLT en el control del dolor. Siete estudios compararon la necesidad de medicación analgésica entre los grupos de LLLT y placebo. De estos, cinco estudios mostraron que el uso de medicación analgésica fue significativamente mayor en el grupo placebo	NE	LLLT es efectiva en el control del dolor resultante de la MO y también puede reducir la necesidad de analgésicos.
De Lima VHS, 2020	4	500	Media 53 años	Cabeza y cuello	LLLT/632,8 a 660	Placebo	RTOG Puntuación de morbilidad por radiación aguda	VAS	NA	<p>Incidencia de MO para los días 8 a 14 OR = 0,91; IC 95%: 0,11 a 7,74; I2 =88% p=0,003</p> <p>Incidencia de MO para los días 15 a 21 RR= 0,48; IC 95%: 0,38 a 0,60; I2 =0% p=0,91</p> <p>Incidencia de MO para los días 22 a 28 RR= 0,71; IC 95%: 0,64 a 0,79; I2 =0% p=0,64</p> <p>Incidencia de MO para los días 29 a 35 RR= 0,77; IC 95%: 0,70 a 0,85; I2 =0% p=0,40</p> <p>Incidencia de MO para los días 36 a 42 RR= 0,82; IC 95%: 0,71 a 0,94; I2 =68% p=0,08</p> <p>Incidencia de MO para los días 43 a 45 RR= 0,81; IC 95%: 0,71 a 0,91; I2 =56% p=0,13</p> <p>Prevención del dolor RR = 0,49; IC 95%: 0,13 a 1,92; I2 =85% p=0,009</p>	NE	LLLT previene la incidencia de MO en el 28% y el 23% de los casos durante la tercera y cuarta semana de seguimiento, respectivamente, en comparación con un grupo control tratado con placebo	
Peng J, et al, en 2020	30	1190	Rango 3 a 83 años	Cualquier tipo de cáncer	LLLT/630 a 970	Placebo	WHO; RTOG; NCI-	VAS	NA	Incidencia de MO grave	RR= 0,40; IC 95%: 0,28 a 0,57; P < .01; I2 = 62% p < 0.01	NE	La LLLT profiláctica y terapéutica puede reducir el

							CTC; Tardieu			<p>Incidencia de dolor RR= 0,30; IC 95%: 0,13 a 1,06; I2 = 86% p = 0.06</p> <p>Uso analgésicos para el dolor RR= 0,61; IC 95%: 0,45 a 0,81; I2 = 17% p <0.01</p> <p>Incidencia MO grave después de 7 días de tratamiento RR= 0,37; IC 95%: 0,10 a 1,36; I2 = 72% p = 0.14</p> <p>Duración media (días) de la MO grave DM=5,81; IC 95%: -9,34 a -2,28; I2 =90% p <0.01</p>		riesgo de OM grave en pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia.
Campo TM, et al, en 2020	6	570	NR	Cabeza y cuello	LLLT/632,8 a 660	Placebo	WHO; NCI-CTC; EORTC	NA	NA	Incidencia de MO con grados de lesiones debilitantes RR = 0,36; IC95%: 0,29 a 0,44; I2 =39% p = 0.15	NE	La LLLT para el MO en pacientes que recibieron tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello fue clínicamente efectiva
										OM ninguno/leve fue deseable, y los OR de mayor de 1 favorecen al grupo de intervención OR = 7,56, IC95%:3,84 a 14,88		
Lai CC, et al, en 2021	26 (17 de LLLT)	1092	Rango 11 a 79 años	Cualquier tipo de cáncer	LLLT/630 a 970	Placebo	WHO; NCI-CTC; EORTC, OMAS, RTOG	NA	NA	OM moderado se definen como resultados adversos, y los OR menores de 1 favorecen al grupo de intervención OR=0,96; IC95%: 0,47 a 1,97	NE	la LLLT como intervención viable que puede mejorar significativamente la disminución de la incidencia de OM grave.
										OM grave se definen como resultados adversos, y los OR menores de 1 favorecen al grupo de intervención OR=0,13, IC 95%: 0,07 a 0,24		
Al-Rudayni AHM, et al, en 2021	6	398	NR	Cualquier tipo de cáncer	LLLT/658 a 970	Laser simulado	WHO; NCI-CTC; EORTC	VAS	NA	Incidencia MO grave RR 0,43; IC 95%: 0,20 a 0,93; p < 0,05	Ninguno de los estudios informó eventos adversos significativos	LLLT es una intervención terapéutica efectiva para el tratamiento de la MO
										Duración total de MO (días) DME=-1,53; IC95%: -2,14 a -0,92; I2= 0%, p< 0,05		

5. Conclusiones de la evidencia

De acuerdo con la evidencia reportada en este resumen sobre la eficacia y seguridad de la LLLT en pacientes con cáncer que presentan MO debido al tratamiento, se concluye lo siguiente:

La LLLT puede reducir la gravedad de la MO y el nivel de dolor oral, sin embargo, es importante destacar que las RSL incluidas en este resumen presentan riesgos de sesgos poco claro o alto, principalmente debido a fallas en el proceso de identificación y selección de los estudios, y en el análisis y síntesis de los resultados. Adicionalmente, los estudios incluidos en las RSL no tenían alta calidad metodológica, dado que presentaron preocupaciones en la secuencia aleatoria, la ocultación de la asignación de la intervención, cegamiento en la evaluación de los desenlaces y en la selección del reporte. Por otra parte, la medición de los desenlaces (grados de la MO, dolor, etc) fue realizado con múltiples escalas y los protocolos de la LLLT presentaron parámetros diferentes entre algunos estudios, además de las variadas características de las poblaciones tales como tipo de cáncer y edad. Todos estos elementos aumentan la incertidumbre de los resultados obtenidos en estos estudios.

Tres RSL, de las diez incluidas, informaron desenlaces de seguridad, cuyos resultados evidencian que se presentaron reacciones adversas leves e infrecuentes, pero no fueron descritos claramente y no hubo un registro exacto de dichos eventos.

6. Consideraciones adicionales

Existen guías de práctica clínica (GPC) que recomiendan el uso de la LLLT en pacientes con cáncer que presentan MO. Por ejemplo, la GPC del Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO por sus siglas en inglés) para el manejo de la mucositis oral en pacientes con cáncer, es su última actualización en el 2020, realizó las siguientes recomendaciones:

- El panel recomienda el uso de terapia de fotobiomodulación intraoral (FBM) utilizando terapia con láser de baja potencia para la prevención de la MO en pacientes adultos que reciben trasplante de medula ósea con dosis alta de QT, con o sin irradiación corporal completa utilizando uno de los protocolos seleccionados (ver tabla 3); sigue recomendado que los parámetros de fisioterapia (PFT) específicos del protocolo seleccionado sean cumplidos para optimizar la terapia. (Nivel de evidencia I: Basado en evidencia científica buena y consistente)
- El panel recomienda el uso de terapia de fotobiomodulación intraoral (FBM) utilizando terapia con láser de baja potencia para la prevención de la MO en adultos que reciben RT en Cabeza y Cuello (sin QT) utilizando uno de los protocolos seleccionados (ver tabla 3); los parámetros de fisioterapia (PFT) específicos del protocolo seleccionado deberán ser cumplidos para optimizar la terapia. Consideraciones de seguridad específicas para pacientes con cáncer oral deberán ser contemplados. (Nivel de evidencia II: Basado en evidencia científica limitada o inconsistente)
- El panel recomienda el uso de terapia de fotobiomodulación intraoral (FBM) utilizando terapia con láser de baja potencia para la prevención de la MO en adultos que reciben RT-QT para el cáncer de cabeza y cuello; los parámetros de fisioterapia (PFT) específicos del protocolo seleccionado deberán ser cumplidos para optimizar la terapia. Consideraciones de seguridad específicas para pacientes con cáncer oral deberán ser contemplados. (Nivel de evidencia I: Basado en evidencia científica buena y consistente)

Tabla 3: Protocolos recomendados de terapia de fotobiomodulación intraoral para la prevención de la mucositis oral

Modalidades de tratamiento del cáncer	Longitud de onda (nm)	Potencia (mW/cm)	Tiempo por punto (s)	Densidad de energía (J/cm ²)	Tamaño del punto (cm ²)	Número de sitios	Duración
TCMH	632.8	31.25	40	1.0	0.8	18	Desde el día siguiente al cese del acondicionamiento durante 5 días.
	650	1000 *	2.0	2.0	0.04	54-70	Desde el 1er día de acondicionamiento hasta el día + 2 post-TCMH (durante 7-13 días)
RT	632.8	24	125	3.0	1	12	Curso completo de RT
RT-QT	660	417 *	10	4.2	0.24	72	Curso completo de RT
	660	625 *	10	6.2	0.04	69	Curso completo de RT
*Efecto térmico potencial; Se aconseja al médico que preste atención a la combinación de parámetros específicos. QT, quimioterapia; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; RT, radioterapia; RT-QT, radioquimioterapia,							

Por su parte, NICE, en la GPC sobre terapia con láser de bajo nivel para prevenir o tratar la mucositis oral causada por radioterapia o quimioterapia del año 2018, se recomienda: La evidencia actual sobre la seguridad de la terapia con láser de bajo nivel para la mucositis oral no muestra problemas de seguridad importantes. La evidencia sobre la eficacia es adecuada en calidad y cantidad. Por lo tanto, este procedimiento se puede utilizar siempre que existan disposiciones estándar para la gestión clínica, el consentimiento y la auditoría.

7. Aspectos regulatorios

De acuerdo a la información enviada del producto que se encuentra en Colombia y quiere ser utilizado para prevenir y tratar la mucositis oral causada por radioterapia o quimioterapia, está registrado bajo el nombre de FAMILIA THERAPY-SISTEMA LÁSER DE MÚLTIPLES USOS EN ESTÉTICA/THERAPY con Registro Sanitario INVIMA 2020EBC-0021406 y cuya indicación de uso se enmarca en estética con indicaciones para luz láser roja e infraroja en las que se encuentran estímulo a cicatrización de quemaduras y acción analgésica y antiinflamatoria entre otras. De igual manera se encuentra registrado en ANVISA en Brasil, país de origen. En la actualidad no se encuentra registrado en ninguna otra agencia regulatoria como la FDA de los Estados Unidos o la Comunidad Europea.

8. Recomendaciones

- a. De acuerdo con la evidencia reportada en cuanto a seguridad y eficacia, la tecnología La LLLT podría reducir la gravedad de la MO y el nivel de dolor oral, sin embargo, se requieren estudios de mayor calidad metodológica.
- b. La indicación autorizada para el equipo FAMILIA THERAPY-SISTEMA LÁSER DE MÚLTIPLES USOS EN ESTÉTICA/THERAPY con Registro Sanitario INVIMA 2020EBC-0021406, no incluye su uso en prevención y tratamiento de mucositis oral en pacientes oncológicos. Por tanto, a nivel nacional esta tecnología no puede ser utilizada en indicaciones diferentes a las registradas ante la autoridad sanitaria.
- c. El equipo podría utilizarse bajo una nueva indicación de acuerdo a protocolos de estudios clínicos con el cumplimiento de la buenas prácticas clínicas y normatividad vigente para este fin.

Bibliografía

1. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang Y-Y, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng.* 2012 Feb;40(2):516–33.
2. Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 2013 Mar;32(1):41–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049929>
3. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony ACE, Falcão AFP. Laser therapy in oral mucositis control: a meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59:467–74.
4. Barolet D. Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2008 Dec;27(4):227–38.
5. Karu TI, Kolyakov SF. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg.* 2005 Aug;23(4):355–61.
6. Greco M, Guida G, Perlino E, Marra E, Quagliariello E. Increase in RNA and protein synthesis by mitochondria irradiated with helium-neon laser. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 Sep;163(3):1428–34.
7. Karu TI, Pyatibrat L V, Kalendo GS. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochem Photobiol Sci Off J Eur Photochem Assoc Eur Soc Photobiol.* 2004 Feb;3(2):211–6.
8. Morche J, Freitag S, Hoffmann F, Rissling O, Langer G, Nußbaumer-Streit B, et al. [GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2020 Apr;150–152:124–33.
9. Peng H, Chen B-B, Chen L, Chen Y-P, Liu X, Tang L-L, et al. A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. *Oral Oncol.* 2017 Dec;75:89–94.
10. 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 Oct;130(4):387-397.e9.
11. de Lima VHS, de Oliveira-Neto OB, da Hora Sales PH, da Silva Torres T, de Lima FJC. Effectiveness of low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020 Mar;102:104524.
12. Campos TM, do Prado Tavares Silva CA, Sobral APT, Sobral SS, Rodrigues MFSD, Bussadori SK, et al. Photobiomodulation in oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis followed by a cost-effectiveness analysis. *Support Care*

Cancer [Internet]. 2020;28(12):5649–59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05613-8>

13. Lai C-C, Chen S-Y, Tu Y-K, Ding Y-W, Lin J-J. Effectiveness of low level laser therapy versus cryotherapy in cancer patients with oral mucositis: Systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2021;160:103276. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842821000640>
14. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veettil SK, Menon RK. Efficacy of Photobiomodulation in the Treatment of Cancer Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul;18(14).
15. Redman MG, Harris K, Phillips BS. Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer. *Arch Dis Child*. 2022 Feb;107(2):128–33.
16. 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 Jan;177(1):7–17.
17. 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 Aug;34(6):1053–62.
18. de Pauli Paglioni M, Alves CGB, Fontes EK, Lopes MA, Ribeiro ACP, Brandão TB, et al. Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck cancer treatment? A systematic review. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2019 Nov;27(11):4043–54.

- **Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.**

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	9/11/2022
Rango de fecha de búsqueda	2017 -2022
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017:2022[pdat])) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, Humans
Estrategia de búsqueda	("Mucositis"[Mesh] OR "Mucositis" OR Mucositides OR "Stomatitis"[Mesh] OR "Stomatitis" OR Stomatitides OR "Oral Mucositis" OR Oromucositis OR Oromucositides) OR ('mucosa inflammation'/exp OR 'mucosa irritation' OR 'mucositis' OR 'Mucositides' OR 'Oromucositis' OR 'Oromucositides' OR 'stomatitis'/exp OR 'cancrum oris' OR 'denture sore mouth' OR 'denture stomatitis' OR 'mouth epithelium inflammation' OR 'mouth inflammation, ulcerative' OR 'mouth inflammation, ulcerous' OR 'mouth mucosa inflammation' OR 'noma' OR 'oral inflammation, ulcerative' OR 'recurrent stomatitis' OR 'stomatitis prothetica granulomatosa' OR 'stomatitis ulcerativa' OR 'stomatitis ulcerosa' OR 'stomatitis virus' OR 'stomatitis, denture' OR 'stomatitis, ulcerative' OR 'stomatitis, ulcerous' OR 'ulcerative mouth inflammation' OR 'ulcerative oral inflammation' OR 'ulcerative stomatitis' OR 'ulcerous mouth inflammation' OR 'ulcerous oral inflammation' OR 'ulcerous stomatitis') AND (('Low-Level Light Therapy"[Mesh] OR "Low-Level Light Therapy" OR "Low Level Light Therapy" OR "Low-Level Light Therapies" OR "Photobiomodulation Therapy" OR "Photobiomodulation Therapies" OR "LLLLT" OR "Low-Level

	<p>Laser Therapies" OR "Low Power Laser Therapy" OR "Low-Power Laser Therapies" OR "Low-Level Laser Therapy" OR "Low Level Laser Therapy" OR "Low-Power Laser Irradiation" OR "Low Power Laser Irradiation" OR "Laser Biostimulation" OR "Laser Phototherapy") OR ('low level laser therapy'/exp OR 'endoscopic laser therapy' OR 'laser biostimulation' OR 'laser therapy' OR 'laser therapy, low-level' OR 'laser treatment' OR 'low energy laser therapy' OR 'low energy laser treatment' OR 'low intensity laser therapy' OR 'low intensity laser treatment' OR 'low level laser treatment' OR 'low level light therapy' OR 'low power laser therapy' OR 'low power laser treatment' OR 'low-level light therapy')) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017:2022[pdat])) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, Humans</p>
Referencias identificadas	43

• **Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.**



