USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA USC

Gisela Cristina
Vianna Camolesi

Tesis doctoral

Efecto de la fotobiomodulación con láser de baja intensidad en el manejo de distintas afecciones en la cavidad oral

Santiago de Compostela, 2025

Programa de doctorado en ciencias odontológicas

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

TESIS DOCTORAL

EFECTO DE LA FOTOBIOMODULACIÓN CON LÁSER DE BAJA INTENSIDAD EN EL MANEJO DE DISTINTAS AFECCIONES EN LA CAVIDAD ORAL

Gisela Cristina Vianna Camolesi

Directores:
Mario Pérez-Sayáns García,
Pilar Gándara Vila

Tutora:
María Jesús José Mora Bermúdez

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2025

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN

La autora declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral, ni haber recibido financiación para su realización.

En Santiago de Compostela, a 17 de enero de 2025.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

“Dell'errore di quelli che usano la pratica senza la scienza. – Quelli che s'innamorano della pratica senza la scienza sono come il nocchieri che entrano in naviglio senza timone o bussola, che mai hanno certezza dove si vadano. Sempre la pratica dev'essere edificata sopra la buona teoria,...” — Leonardo da Vinci.

Soy una apasionada de las ciencias de la salud. He ejercido la odontología por unos años, pero me faltaba algo, la ciencia. La etapa predoctoral ha sido un periodo de gran cambio en mi vida. Dejé mi hogar, mi puerto seguro para lanzarme hacia lo desconocido. Y a pesar de todo, sin duda, ha valido la pena. En estos casi cinco años, he podido dedicarme plenamente a la ciencia. Tuve el privilegio de ser bien acogida y de encontrar en mi camino personas increíbles, quienes me brindaron su colaboración, una palabra amiga, enseñanzas o, simplemente, su presencia. Les debo un profundo agradecimiento.

A mis directores, Prof. Dr. Mario Pérez-Sayáns, quien, sin apenas conocerme, me tendió la mano, me acogió y me presentó el mundo de la ciencia, y a la Profa. Dra. Pilar Gándara, por su acogida y apoyo.

A mi familia, que, a pesar de la distancia, me ha brindado el apoyo y la fuerza necesarios para llegar hasta aquí. A mis padres, Antonio y Carmen, a quienes debo gran parte de lo que soy, y en especial a mi madre, que incluso en los momentos en que yo dudé de mí misma, nunca lo hizo. A mi abuela Dirce, la persona a quien más me duele no poder contarle todo lo que he logrado hasta ahora. Y a mi familia española, a Laura, quien me acogió como una hija, y a Norma, José y Perla. Vosotros siempre estarán en mi corazón.

A las amistades de larga data, que siguen presentes, aunque la distancia y los años bien podrían haberlo dificultado todo. Y a las amistades que se iniciaron en esta etapa de mi vida y espero que sigan. Especialmente a Juliana, Fabio, Alba y María. Gracias por haberme escuchado y aconsejado tantas veces.

A todos del departamento de Medicina Oral, de la facultad de odontología de la Universidade de Santiago de Compostela. En especial al Prof. Dr. Andrés Blanco, por su acogida desde mi llegada al departamento, y por su confianza y apoyo.

Y principalmente gracias a los pacientes porque sin ellos este trabajo no sería posible.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA:	Análisis de la varianza
aPDT:	Terapia Fotodinámica antimicrobiana
ATM:	Articulación temporo-mandibular
ATP:	Adenosina Tri Fosfato
CBCT:	Tomografía computarizada de haz cónico
CCC:	Cáncer de cabeza y cuello
Cco:	Citocromo c oxidasa
Cm:	Centímetros
COX-2:	Ciclooxigenasa-2
ECN:	Escala de calificación numérica
DE:	Desviación estándar
DM:	Diferencia de medias
EVA:	Escala visual analógica
FBM:	Fotobiomodulación
FGF:	Factores de crecimiento de fibroblastos
HI:	Índice de cicatrización
H_2O:	Agua
IC:	Intervalo de confianza
IL-1β:	Interleucina 1 beta
IL-6:	Interleucina-6
IL-10:	Interleucina-10
IP:	Intervalo de predicción
ISQ:	Cuota de estabilidad del implante

USC

J:	Julios
LASER:	Amplificación de la Luz por Emisión Estimulada de Radiación
LED:	Diodo Emisor de Luz
LLLT:	Terapia con láser de baja intensidad
L-PRF:	Fibrina Rica en Plaquetas y Leucocitos
MASCC:	Asociación Multinacional para los Cuidados de Apoyo en el Cáncer
mm:	milímetros
MD:	Diferencias de medias
MO:	Mucositis Oral
mW:	milivatios
NF-kB:	Factor nuclear kappa B
nm:	nanómetros
NOS:	Escala Newcastle-Ottawa
OHIP:	Perfil de impacto en la salud bucodental
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ON:	Óxido Nítrico
OHB:	Oxigenoterapia hiperbárica
OR:	Odds Ratio
ORN:	Osteorradionecrosis de los maxilares
PGE2:	Prostaglandina E2
QT:	Quimioterapia
QRT:	Quimio-radioterapia
RCT:	Ensayo clínico aleatorizado
RFA:	Análisis de frecuencia de resonancia
RoB:	Risk of Bias
ROS:	Especies Reactivas de Oxígeno
RT:	Radioterapia

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

s:	Segundos
SERGAS:	Servicio Gallego de Salud
SBA:	Síndrome de Boca Ardiente
TGF-β:	Factor de crecimiento transformante beta
TNF-α:	Factor de Necrosis Tumoral alfa
TNM:	Clasificación de Tumores Malignos
TSG I:	Teste de Saliva Global no estimulada
TSG II:	Teste de Saliva Global estimulada
VEGF:	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
XI:	Xerostomía Inventory

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMEN

Introducción: Esta tesis doctoral aborda diversos empleos de la fotobiomodulación con láser de baja potencia en la odontología y medicina oral, destacando sus efectos de modulación de la inflamación, reparación tisular y analgesia, impactos provenientes de tratamientos o condiciones patológicas.

Objetivo: Confirmar los resultados que informan la eficacia de fotobiomodulación para el manejo de distintas afecciones de la cavidad oral, además de proporcionar una comprensión de como la fotobiomodulación actúa en tales efectos adversos, como el dolor, el edema y el trismo en el postoperatorio, en la cicatrización de los tejidos mucoso y óseo, en la disminución de las molestias de originadas por el síndrome de la boca ardiente, y en los efectos adversos tardíos y tempranos derivados del tratamiento oncológico en cabeza y cuello, como la osteorradionecrosis, la mucositis oral, la hiposalivación, disgeusia, la xerostomía y el trismo.

Material y método: El diseño metodológico se caracterizó por la diversidad de enfoques, que incluyó revisiones sistemáticas con metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados. Se emplearon diferentes métodos y herramientas, como cuestionarios validados, análisis de datos de diversas fuentes, y análisis estadísticos especializados para abordar las complejidades de cada aspecto investigado en los artículos que componen esta tesis doctoral.

En el primer conjunto de estudios, artículos 1 y 2, se examina el papel de la fotobiomodulación en la reducción del dolor, del edema y del trismo tras la extracción de terceros molares inferiores. Un segundo conjunto, artículo 3, analiza, a partir de un ensayo clínico aleatorizado, las diferencias en la cicatrización del tejido óseo y mucoso, entre implantes osteointegrados que recibieron la fotobiomodulación, frente implantes que no la recibieron. Se utilizaron mensuraciones específicas y análisis estadísticos, como las pruebas Chi Cuadrado, Kruskal-Wallis y la Regresión Logística Secuencial Múltiple.

El tercer grupo de investigación, artículo 4, consiste en una revisión sistemática con metaanálisis que abordó la fotobiomodulación para el tratamiento del síndrome de boca ardiente primaria. El cuarto conjunto de estudios estuvo compuesto por dos artículos 5 y un artículo no publicado, que evalúan la fotobiomodulación en el manejo de los efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos en cabeza y cuello. El artículo 5 es una revisión sistemática que evaluó los distintos tratamientos propuestos para la osteorradionecrosis de los maxilares, dividiendo en tratamiento quirúrgico, farmacológico y ambos tratamientos

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

combinados. El estudio no publicado es un ensayo clínico aleatorizado que evaluó el papel de la fotobiomodulación para el manejo y prevención de la mucositis oral, hiposalivación, disgeusia, entre otros efectos adversos derivados del tratamiento antineoplásico en cabeza y cuello.

Resultados: El primer grupo de investigaciones "Control de los efectos adversos de dolor, edema, trismo y derivados de la extracción de terceros molares inferiores" subraya la reducción de tales efectos adversos tras la aplicación de una sesión de fotobiomodulación en el posquirúrgico inmediato. Los resultados apuntaron una reducción de las molestias**.** En la revisión se incluyeron 22 estudios y 989 sujetos, todos con un seguimiento mínimo de 7 días. El dolor y el edema mostraron resultados estadísticamente significativos a favor del grupo de fotobiomodulación, especialmente cuando se aplicó el láser en modo infrarrojo. Para el dolor y el edema a las 48 h, DM = -1,80 (IC95% -2,88, -0,72) I^2 = 92,13% y DM = -1,45 (IC95% -2,42, -0,48) I^2 = 65,01%, respectivamente. Sin embargo, no ocurrió lo mismo con el trismo a las 48 h, DM = 0,07 (IC95% -0,06, 0,21) I^2 = 3,26%. El ensayo clínico incluyó 83 pacientes. En la comparación entre los grupos estudio y control, el grupo de estudio mostró una reducción significativa del dolor en todos los momentos de evaluación (p < 0,01), así como reducción del edema facial y del trismo en los días postoperatorios 2 y 7 (p <0,01).

El segundo grupo trató de la "Repercusión en la cicatrización y regeneración de los tejidos óseo y peri-implantares" y evaluó a 13 pacientes que recibieron 40 implantes dentales, divididos aleatoriamente entre grupo estudio y grupo control. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los valores medios de estabilidad del implante entre ambos. Sólo dos de los implantes (18,2%) del grupo control se clasificaron con el índice de cicatrización máximo (HI = 5), mientras que en el grupo estudio, nueve implantes (45%) se clasificaron con dicho índice (p < 0,0001). Mediante la regresión logística, se determinó que la no aplicar fotobiomodulación causó una OR de 4,333 veces mayor de presentar inflamación (IC95% 1,150-16,323; p = 0,030). El protocolo utilizado para el tejido mucoso fue eficaz para reducir la inflamación y mejorar la cicatrización precoz, aunque no paso lo mismo con el protocolo para el tejido óseo. Los resultados evidencian la necesidad de más estudios, para creación de protocolos adecuados.

El tercer grupo se evaluó el "Impacto en el dolor de origen neuropático y la calidad de vida relacionada" más precisamente en el síndrome de boca ardiente primaria. De un total de 103 estudios detectados, se recuperaron 7 artículos para su inclusión, y sólo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados. El grupo estudio tuvo una mayor disminución del dolor que el grupo control en la evaluación final, con una DM = - 2,536 (IC 95% - 3,662 a - 1,410; I^2 = 85,33%, p < 0,001). También se observó una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud oral en ambos grupos, aunque fue más significativa en el grupo de fotobiomodulación, con una DM = - 5,148 (IC 95% - 8,576 a - 1,719; I^2 = 84,91%, p = 0,003). Contrario al relatado en literatura para tratamiento del tejido diana, el láser rojo mostró una mayor mejoría que para el infrarrojo, en el dolor, DM = - 2,498 (IC 95% - 3,942 a - 1,053; I^2 = 79,93%, p < 0,001), y en la calidad de vida, DM = - 8,144 (IC 95% - 12,082

a - 4,206; I^2 = 64,22%, *p* = 0,027). El resultado enfatiza la necesidad de ensayos clínicos con protocolos adecuados.

En el cuarto y último grupo de estudios "Manejo de los efectos adversos tempranos y tardíos del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello" el artículo 5 encontró que el tratamiento quirúrgico fue la elección más frecuente (46,3%), seguido del tratamiento farmacológico, exclusivo (25,9%) o combinado (26,9%). La pentoxifilina, con o sin clodronato contribuyó significativamente a la curación en el 84,6 % de los casos en los que se la utilizó. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico exclusivo, fue la modalidad que presentó los mejores resultados con un 51,2% de las lesiones curadas (OR = 5,7; IC95% 1,9-16,9; *p*=0,002). Solamente un estudio, que trató a 20 pacientes, correspondió al uso de fotobiomodulación combinada con terapia fotodinámica antimicrobiana, y presento una tasa de curación del 100% durante os dos años de seguimiento. El articulo no publicado evaluó a 53 pacientes. El grupo estudio experimentó una reducción significativa de la progresión de la mucositis oral. La regresión logística mostró que no recibir fotobiomodulación, aumentó la probabilidad de desarrollar mucositis oral ya en la primera semana de tratamiento (OR = 12.800; IC95% 3.042 – 53.860; *p* = 0,001). También se observó una mejor conservación de la función salival y una menor gravedad del dolor y de la disgeusia en el grupo estudio al final del tratamiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la xerostomía y trismo.

Conclusiones: Estas investigaciones confirman el beneficio del uso de la fotobiomodulación para el manejo de diversas afecciones en la cavidad oral y resaltan necesidad de crear protocolos estandarizados en odontología y medicina oral que permitan su reproductibilidad.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMO

Introdución: Esta tese doutoral aborda diversos usos da fotobiomodulación con láser de baixa potencia na odontoloxía e medicina oral, destacando os seus efectos na modulación da inflamación, na reparación tisular e na analxesia, impactos derivados de tratamentos ou condicións patolóxicas.

Obxectivo: Confirmar os resultados que informan sobre a eficacia da fotobiomodulación para o manexo de distintas afeccións da cavidade oral, ademais de proporcionar unha comprensión de como actúa sobre efectos adversos como a dor, o edema e o trismo no postoperatorio, na cicatrización dos tecidos mucoso e óseo, na diminución das molestias orixinadas polo síndrome da boca ardente e nos efectos adversos, tanto precoces como tardíos, derivados do tratamento oncolóxico en cabeza e pescozo, como a osteorradionecrose, a mucosite oral, a hiposalivación, a disxeusia, a xerostomía e o trismo.

Material e método: O deseño metodolóxico caracterizouse pola diversidade de enfoques, que incluíu revisións sistemáticas con meta-análise e ensaios clínicos aleatorizados. Utilizáronse diferentes métodos e ferramentas, como cuestionarios validados, análise de datos de diversas fontes e análises estatísticas especializadas para abordar as complexidades de cada aspecto investigado nos artigos que compoñen esta tese doutoral.

No primeiro conxunto de estudos, artigos 1 e 2, examinouse o papel da fotobiomodulación na redución da dor, do edema e do trismo tras a extracción de terceiros molares inferiores. Un segundo conxunto, artigo 3, analizou, a partir dun ensaio clínico aleatorizado, as diferenzas na cicatrización do tecido óseo e mucoso entre implantes osteointegrados que recibiron fotobiomodulación fronte a implantes que non a recibiron. Utilizáronse medicións específicas e análises estatísticas, como as probas de Chi cadrado, Kruskal-Wallis e a Regressión Lóxica Secuencial Múltiple.

O terceiro grupo de investigación, artigo 4, consistiu nunha revisión sistemática con meta-análise que abordou a fotobiomodulación para o tratamento do síndrome de boca ardente primaria. O cuarto conxunto de estudos estivo composto por dous artigos 5 e un artigo non publicado, que avalían a fotobiomodulación no manexo dos efectos adversos dos tratamentos antineoplásicos en cabeza e pescozo. O artigo 5 foi unha revisión sistemática que avaliou os diferentes tratamentos propostos para a osteorradionecrose dos maxilares, dividíndoos en tratamento cirúrxico, farmacolóxico e ambos tratamentos combinados. O estudo non publicado foi un ensaio clínico aleatorizado que avaliou o papel da

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

fotobiomodulación no manexo e prevención da mucosite oral, hiposalivación, disxeusia, entre outros efectos adversos derivados do tratamento antineoplásico en cabeza e pescozo.

Resultados: O primeiro grupo de investigacións, "Control dos efectos adversos de dor, edema e trismo derivados da extracción de terceiros molares inferiores", subliña a redución destes efectos adversos tras a aplicación dunha sesión de fotobiomodulación no pos cirúrxico inmediato. Os resultados sinalaron unha redución significativa das molestias. Na revisión incluíronse 22 estudos e 989 suxeitos, todos con un seguimento mínimo de 7 días. A dor e o edema mostraron resultados estatisticamente significativos a favor do grupo de fotobiomodulación, especialmente cando se aplicou o láser en modo infravermello. Para a dor e o edema ás 48 h: DM = -1,80 (IC95% -2,88, -0,72) I^2 = 92,13% e DM = -1,45 (IC95% -2,42, -0,48) I^2 = 65,01%, respectivamente. Porén, non ocorreu o mesmo co trismo ás 48 h: DM = 0,07 (IC95% -0,06, 0,21) I^2 = 3,26%. O ensaio clínico incluíu 83 pacientes, e o grupo de estudo amosou unha redución significativa da dor en todos os momentos de avaliación ($p < 0,01$), así como unha redución do edema facial e do trismo nos días pos cirúrxicos 2 e 7 ($p <0,01$).

O segundo grupo, "Repercusión na cicatrización e rexeneración dos tecidos óseos e peri-implantares", avaliou 13 pacientes que recibiron 40 implantes dentais, divididos aleatoriamente entre grupo de estudo e grupo de control. Non se atoparon diferenzas significativas nos valores medios de estabilidade do implante entre ambos grupos. Só dous implantes (18,2%) do grupo de control se clasificaron co índice máximo de cicatrización (HI = 5), mentres que no grupo de estudo, nove implantes (45%) acadaron dito índice ($p < 0,0001$). A través da regresión lóxica, determinouse que non aplicar fotobiomodulación causou unha OR 4,333 veces maior de presentar inflamación (IC95% 1,150-16,323; $p = 0,030$). O protocolo para o tecido mucoso foi eficaz para reducir a inflamación e mellorar a cicatrización precoz, aínda que non se observou o mesmo co protocolo para o tecido óseo. Os resultados evidencian a necesidade de máis estudos para desenvolver protocolos adecuados.

No terceiro grupo, "Impacto na dor de orixe neuropática e na calidade de vida asociada", máis precisamente na síndrome da boca ardente primaria, incluíronse 7 artigos, todos ensaios clínicos aleatorizados. O grupo de estudo tivo unha maior redución da dor que o grupo de control na avaliación final, con DM = -2,536 (IC95% -3,662 a -1,410; I^2 = 85,33%, $p < 0,001$). Tamén se observou unha mellora máis significativa na calidade de vida no grupo de fotobiomodulación, con DM = -5,148 (IC95% -8,576 a -1,719; I^2 = 84,91%, $p = 0,003$).

Finalmente, no cuarto grupo, "Manexo dos efectos adversos precoces e tardíos do tratamento do cancro de cabeza e pescozo", o artigo 5 amosou que o tratamento cirúrxico foi o máis frecuente (46,3%), seguido do farmacolóxico (25,9%) ou combinado (26,9%). A pentoxifilina, con ou sen clodronato, contribuíu á curación no 84,6% dos casos. O tratamento cirúrxico exclusivo tivo mellores resultados (51,2% de curación, OR = 5,7; IC95% 1,9-16,9;

p=0,002). Un estudo con 20 pacientes empregou fotobiomodulación combinada con terapia fotodinámica antimicrobiana, logrando unha taxa de curación do 100% en dous anos de seguimento. O estudo non publicado, con 53 pacientes, amosou unha redución significativa da progresión da mucosite oral e mellores resultados na función salival e na dor ao final do tratamento.

Conclusións: Estas investigacións confirman os beneficios da fotobiomodulación no manexo de varias afeccións da cavidade oral e resaltan a necesidade de crear protocolos estandarizados en odontoloxía e medicina oral que permitan a súa reproducibilidade.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ABSTRACT

Introduction: This doctoral thesis addresses various applications of low-level laser photobiomodulation in dentistry and oral medicine, highlighting its effects on inflammation modulation, tissue repair, and analgesia, arising from treatments or pathological conditions.

Objective: To confirm the reported efficacy of photobiomodulation in managing various oral cavity conditions and to provide an understanding of how photobiomodulation mitigates adverse effects such as pain, oedema, and trismus in postoperative settings, facilitates the healing of mucosal and bone tissues, alleviates discomfort caused by burning mouth syndrome, and mitigates both early and late adverse effects of oncological treatment for head and neck cancer, including osteoradionecrosis, oral mucositis, hyposalivation, dysgeusia, xerostomia, and trismus.

Materials and Methods: The methodological design was characterised by a diversity of approaches, including systematic reviews with meta-analyses and randomised clinical trials. Various methods and tools were employed, such as validated questionnaires, data analysis from multiple sources, and specialised statistical analyses, to address the complexities of each aspect investigated in the articles comprising this doctoral thesis.

The first set of studies, articles 1 and 2, examined the role of photobiomodulation in reducing pain, oedema, and trismus following the extraction of mandibular third molars. A second set, article 3, analysed, through a randomised clinical trial, the differences in the healing of bone and mucosal tissues between osseointegrated implants that received photobiomodulation and those that did not. Specific measurements and statistical analyses, including Chi-square tests, Kruskal-Wallis tests, and Sequential Multiple Logistic Regression, were used.

The third research group, article 4, consists of a systematic review with a meta-analysis addressing photobiomodulation for the treatment of primary burning mouth syndrome. The fourth set of studies included two articles—article 5 and an unpublished article—that evaluated photobiomodulation in managing the adverse effects of oncological treatments for head and neck cancer. Article 5 is a systematic review that assessed the various proposed treatments for osteoradionecrosis of the jaws, dividing them into surgical treatment, pharmacological treatment, and combined treatments. The unpublished study was a randomised clinical trial that evaluated the role of photobiomodulation in managing and preventing oral mucositis, hyposalivation, dysgeusia, and other adverse effects derived from oncological treatments for head and neck cancer.

USC
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Results: The first group of investigations, "Control of adverse effects such as pain, oedema, trismus, and those derived from the extraction of mandibular third molars," highlights the reduction of these adverse effects following a single session of photobiomodulation in the immediate postoperative period. The results indicated a reduction in discomfort. The systematic review included 22 studies with 989 subjects, all with a minimum follow-up of 7 days. Pain and oedema showed statistically significant results in favour of the photobiomodulation group, particularly when the laser was applied in infrared mode. For pain and oedema at 48 hours, the results were MD = -1.80 (95% CI -2.88, -0.72) I^2 = 92.13% and MD = -1.45 (95% CI -2.42, -0.48) I^2 = 65.01%, respectively. However, the same was not observed for trismus at 48 hours, MD = 0.07 (95% CI -0.06, 0.21) I^2 = 3.26%. The clinical trial included 83 patients. In the comparison between the study and control groups, the study group demonstrated a significant reduction in pain at all evaluation points ($p < 0.01$), as well as reductions in facial oedema and trismus on postoperative days 2 and 7 ($p < 0.01$).

The second group addressed "Impact on healing and regeneration of bone and peri-implant tissues" and evaluated 13 patients who received 40 dental implants, randomly divided between the study and control groups. No significant differences were found in the mean stability values of the implants between the two groups. Only two implants (18.2%) in the control group achieved the maximum healing index (HI = 5), compared to nine implants (45%) in the study group ($p < 0.0001$). Logistic regression determined that not applying photobiomodulation resulted in an OR of 4.333 times greater likelihood of inflammation (95% CI 1.150–16.323; $p = 0.030$). The protocol used for mucosal tissue was effective in reducing inflammation and improving early healing, although the same was not observed for the bone tissue protocol. The results underscore the need for further studies to develop appropriate protocols.

The third group evaluated the "Impact on neuropathic pain and related quality of life," specifically in primary burning mouth syndrome. Out of 103 studies identified, 7 articles were retrieved for inclusion, and only randomised clinical trials were included. The study group showed a greater reduction in pain compared to the control group in the final evaluation, with an MD = -2.536 (95% CI -3.662 to -1.410; I^2 = 85.33%, $p < 0.001$). Improvement in oral health-related quality of life was observed in both groups, but it was more significant in the photobiomodulation group, with an MD = -5.148 (95% CI -8.576 to -1.719; I^2 = 84.91%, $p = 0.003$). Contrary to previous literature on targeted tissue treatment, the red laser showed greater improvement than the infrared laser in reducing pain (MD = -2.498; 95% CI -3.942 to -1.053; I^2 = 79.93%, $p < 0.001$) and in quality of life (MD = -8.144; 95% CI -12.082 to -4.206; I^2 = 64.22%, $p = 0.027$). These results emphasise the need for clinical trials with appropriate protocols.

In the fourth and final group of studies, "Management of early and late adverse effects of head and neck cancer treatment," article 5 found that surgical treatment was the most frequent choice (46.3%), followed by pharmacological treatment, either exclusive (25.9%)

or combined (26.9%). Pentoxifylline, with or without clodronate, significantly contributed to healing in 84.6% of the cases in which it was used. However, exclusive surgical treatment achieved the best outcomes, with 51.2% of lesions healed (OR = 5.7; 95% CI 1.9–16.9; p = 0.002). Only one study, which treated 20 patients, used photobiomodulation combined with antimicrobial photodynamic therapy and achieved a 100% cure rate over two years of follow-up. The unpublished article evaluated 53 patients. The study group experienced a significant reduction in the progression of oral mucositis. Logistic regression showed that not receiving photobiomodulation increased the likelihood of developing oral mucositis as early as the first week of treatment (OR = 12.800; 95% CI 3.042–53.860; p = 0.001). Improved salivary function preservation and reduced severity of pain and dysgeusia were also observed in the study group at the end of treatment. However, no significant differences were found in xerostomia or trismus.

Conclusions: These investigations confirm the benefit of using photobiomodulation to manage various conditions in the oral cavity and highlight the need to establish standardised protocols in dentistry and oral medicine to ensure reproducibility.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 31

1.1. INTRODUCCIÓN A LA FOTOBIOMODULACIÓN 31

1.2. HISTORIA DE LA FOTOBIOMODULACIÓN 31

1.3. BIOMODULACIÓN 32

1.4. PROPIEDADES FÍSICAS DEL LÁSER 32

1.4.1. Onda Electromagnética 33

1.4.2. Parámetros característicos de la radiación láser 33

1.5. LÁSER E INTERACCIÓN TISULAR 34

1.5.1. Mecanismo de Acción a Nivel Molecular y Celular 35

1.5.2. Efecto Dosis-Dependiente 36

1.5.3. Mecanismo de Acción a Nivel Tisular y Efectos Clínicos 37

1.6. DESAFÍOS Y POTENCIALES DE LA IMPLEMENTACIÓN RUTINARIA DE LA FMB EN ODONTOLOGÍA Y MEDICINA ORAL 38

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 41

3. HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS 45

3.1. CONTROL DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE DOLOR, EDEMA, TRISMO Y DERIVADOS DE LA EXTRACCIÓN DE TERCEROS MOLARES INFERIORES 45

3.1.1. Artículo 1. Is the photobiomodulation therapy effective in controlling post-surgical side effects after the extraction of mandibular third molars? A Systematic Review and Meta-Analysis 45

3.1.1.1. Protocolo y Registro 45

3.1.1.2. Estrategia de búsqueda 45

3.1.1.3. Criterios de elegibilidad 46

3.1.1.4. Selección de estudios y extracción de datos 46

3.1.1.5. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo 47

3.1.1.6. Análisis estadístico 47

3.1.2. Artículo 2. Pain, oedema and trismus responses following photobiomodulation therapy immediately after lower third molar extraction: results of a randomised, doble-blind and split mouth clinical trial. 48

3.1.2.1. Diseño del estudio y población de la muestra 48

3.1.2.2. Cálculo del tamaño de la muestra 48

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.1.2.3. Aleatorización y enmascaramiento 48
3.1.2.4. Criterios de inclusión, exclusión y consentimiento 49
3.1.2.5. Procedimientos quirúrgicos 49
3.1.2.6. Irradiación Láser 50
3.1.2.7. Evaluación de los objetivos primarios y secundarios 50
3.1.2.8. Análisis estadístico 51

3.2. CICATRIZACIÓN Y REGENERACIÓN DE LOS TEJIDOS ÓSEO Y PERI-IMPLANTARES 51

3.2.1. Artículo 3. Photobiomodulation in dental implant stability and post-surgical healing and inflammation. A randomised double-blind study. 51

3.2.1.1. Diseño del estudio y población de la muestra 51
3.2.1.2. Cálculo del tamaño de la muestra 51
3.2.1.3. Aleatorización y enmascaramiento 52
3.2.1.4. Criterios de inclusión, exclusión y consentimiento 52
3.2.1.5. Productos del estudio 52
3.2.1.6. Procedimientos quirúrgicos 53
3.2.1.7. Irradiación Láser 53
3.2.1.8. Evaluación de los objetivos primarios y secundarios 53
3.2.1.9. Análisis estadístico 54

3.3. IMPACTO EN EL DOLOR DE ORIGEN NEUROPÁTICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA 55

3.3.1. Artículo 4. Efficacy of photobiomodulation in reducing pain and improving the quality of life in patients with idiopathic burning mouth syndrome. A systematic review and meta-analysis. 55

3.3.1.1. Protocolo y Registro 55
3.3.1.2. Estrategia de búsqueda 55
3.3.1.3. Criterios de elegibilidad 55
3.3.1.4. Selección de estudios y extracción de datos 56
3.3.1.5. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo 57
3.3.1.6. Análisis estadístico 57

3.4. MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS TEMPRANOS Y TARDÍOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO 57

3.4.1. Artículo 5. Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review 57

3.4.1.1. Protocolo y registro 57
3.4.1.2. Estrategia de búsqueda 58
3.4.1.3. Criterios de elegibilidad 58
3.4.1.4. Selección de estudios y extracción de datos 58
3.4.1.5. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo 58
3.4.1.6. Análisis estadístico 59

3.4.2. Artículo no publicado. The role of photobiomodulation in the mitigation of oral side effects resulting from treatment for head and neck cancer: results of a randomised, single-blind clinical trial. 59

3.4.2.1. Diseño del estudio y población de la muestra 59
3.4.2.2. Cálculo del tamaño de la muestra 59

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.4.2.3. Aleatorización y enmascaramiento 60
3.4.2.4. Criterios de inclusión, exclusión y consentimiento 60
3.4.2.5. Intervención 60
3.4.2.6. Irradiación Láser 61
3.4.2.7. Evaluación de los objetivos primarios y secundarios 61
3.4.2.8 Análisis estadístico 63

4. DISCUSIÓN 67

4.1. CONTROL DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE DOLOR, EDEMA, TRISMO Y DERIVADOS DE LA EXTRACCIÓN DE TERCEROS MOLARES INFERIORES 69
4.1.1. Modulación de la inflamación 69
4.1.2. Reducción del edema 70
4.1.3. Mitigación del dolor 70
4.1.4. Trismo 71
4.1.5. Desarrollo del protocolo FBM 71
4.2. CICATRIZACIÓN Y REGENERACIÓN DE LOS TEJIDOS ÓSEO Y PERI-IMPLANTARES 73
4.2.1. Reparación tisular 73
4.2.2. Estabilidad y osteointegración 74
4.2.3. Inflamación y cicatrización de la mucosa 74
4.2.4. Desarrollo del protocolo FBM 75
4.3. IMPACTO EN EL DOLOR DE ORIGEN NEUROPÁTICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA 76
4.3.1. Mitigación del dolor 76
4.3.2. Evaluación de la calidad de vida en la salud, OHIP-14 77
4.3.3. Desarrollo del protocolo FBM 78
4.4. MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS TEMPRANOS Y TARDÍOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO 79
4.4.1. Reparación tisular 79
4.4.1.1. Osteorradionecrosis 80
4.4.1.2. Mucositis 81
4.4.2. Modulación de la inflamación 82
4.4.2.1. Control de la función salival 82
4.4.2.2. Mitigación del dolor 83
4.4.2.3. Disgeusia 84
4.4.3. Trismo 84
4.4.4. Necesidad de creación de protocolos de tratamiento estandarizados 85

5. CONCLUSIONES 91

6. REFERENCIAS 95

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7. RELACIÓN DE PUBLICACIONES 115
7.1. ARTÍCULO 1. 115
7.2. ARTÍCULO 2. 133
7.3. ARTÍCULO 3. 147
7.4. ARTÍCULO 4. 161
7.5. ARTÍCULO 5. 175
7.6. ARTÍCULO NO PUBLICADO. 191

8. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS 211
8.1. FIGURAS 211
8.2. TABLAS 211

9. ANEXOS 213
9.1. ANEXO 1. DICTÁMENES DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN 215
9.2. ANEXO 2. AUTORIZACIONES 221
9.2.1. Autorización artículo 1 221
9.2.2. Autorización artículo 2 222
9.2.3. Autorización artículo 3 223
9.2.4. Autorización artículo 4 224
9.2.5. Autorización artículo 5 225
9.3. ANEXO 3. LISTAS DE VERIFICACIÓN PARA EL CUMPLIMIENTO DE REQUISITOS FORMALES 227

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1
Introducción

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN A LA FOTOBIOMODULACIÓN

El uso de luz láser roja visible o infrarroja cercana a bajas densidades de potencia, así como de luz láser infrarroja invisible de altas densidades de potencia desenfocada y más recientemente, de la luz LED, es capaz de inducir efectos biológicos beneficiosos en tejidos (1,2). Inicialmente se ha denominado terapia láser de baja potencia, o en inglés "Low Level Laser Therapy" (LLLT), y por un periodo esta terapia fue poco estudiada y explorada, hasta que en las últimas dos décadas se despertó el interés en su aplicabilidad clínica. La vasta investigación produjo un amplio desarrollo en el campo, posicionando la terapia láser como un tratamiento seguro y eficaz en medicina y, especialmente, en odontología. Además, en este período de retomada de la investigación, se propusieron los mecanismos de acción actualmente conocidos (3–6), y en 2016 hubo un consenso internacional para que se cambiara la terminología "LLLT" y se pasó a utilizar en su lugar el nuevo término terapia de "fotobiomodulación" (FBM) o en inglés, "Photobiomodulation Therapy (7).

1.2. HISTORIA DE LA FOTOBIOMODULACIÓN

Esta terapia fue descubierta de forma accidental en 1967, por el médico húngaro Endre Mester, mientras buscaba replicar un experimento descrito tres años antes, en Estados Unidos por Paul McGuff, que había utilizado, el recién descubierto, láser rubí para vaporizar células de melanoma metastásico implantadas en hámsteres sirios (8,9). Sin embargo, el láser utilizado por Mester tenía una potencia muy inferior a la que poseía el láser utilizado por McGuff, siendo, por lo tanto, incapaz de realizar la vaporización tisular (9). Por otro lado, Mester observó que en los ratones expuestos a la irradiación láser, hubo una aceleración en el crecimiento del pelaje (los ratones estaban afeitados en el área tumoral) y en la cicatrización de las heridas, en comparación con el grupo de control que no fue expuesto a la irradiación láser (9–11).

Esta primera observación condujo a una serie de experimentos en los que Mester y su equipo comprobaron que la luz láser de baja potencia promovía la cicatrización de heridas, la modulación de la inflamación y la regeneración tisular (9,12–16). Estos hallazgos impulsaron a que, en la década de 70, Mester propusiera que la luz, en una gama de potencias y longitudes de onda específicas, podría tener efectos terapéuticos sin causar daño térmico a los tejidos (17–19).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Durante muchos años el efecto fotobiológico del láser fue poco investigado hasta que en la década de los 90 y principios del año 2000, investigadores como Tiina Karu y Michel Hamblin, en Rusia y Estados Unidos, respectivamente, propusieron el mecanismo de acción aceptado actualmente y aclararon el concepto de biomodulación (1,3–6,20,21).

1.3. BIOMODULACIÓN

Anteriormente se llamaba bioestimulación, ya que no se conocía muy bien su mecanismo de acción y lo que se observaba era la activación de procesos celulares específicos mediante el uso de luz de baja potencia (22). Sobre todo el estímulo del metabolismo a nivel celular, influyendo en la actividad mitocondrial, aumentando la producción de ATP, lo que resulta en una mayor cantidad de energía celular disponible (4,6). Este aumento de energía mejora la respuesta celular, entre ellas la de los fibroblastos y osteoblastos, al acelerar la capacidad de reparación, proliferación y diferenciación celular en tejidos blandos y duros (23).

Pero con el pasar del tiempo, se empezó a observar que esta terapia también podría ser utilizada no solo para estimular y acelerar los procesos, sino también para detenerlos, y fue ahí que se empleó el termino biomodulación, que se refiere a la capacidad de la luz para modular la respuesta biológica de las células. Más allá de estimular, actúa promoviendo la regulación de la actividad celular y, puede tener efectos estimulatorios o inhibitorios, dependiendo de los parámetros de la luz utilizada, como la longitud de onda, la potencia, la energía, la frecuencia, la densidad de potencia o de energía, la dosis y el tiempo de exposición, entre otros (5,20,22,24–26). Esta modulación es útil para controlar el dolor, la inflamación, y equilibrar la respuesta inmunológica, lo que permite una cicatrización más controlada y una reducción de síntomas en pacientes con condiciones agudas y/o crónicas (17,25,27,28).

1.4. PROPIEDADES FÍSICAS DEL LÁSER

Lo primero es entender que es láser. Esta palabra es en realidad un acrónimo con origen en la lengua inglesa que significa "*Ligth Amplification by Stimulated Emission of Radiation*" (LASER), o sea amplificación de luz por emisión estimulada de radiación. La energía electromagnética emitida es del tipo no ionizante y tiene características especiales que la confieren propiedades terapéuticas importantes. El funcionamiento del láser se basa en principios de la física cuántica, la cual establece que la luz está compuesta de partículas llamadas fotones (29). Los fotones se generan cuando los átomos absorben energía suficiente para provocar la excitación de sus electrones. Estos electrones, al regresar a su estado original, promueven la liberación de energía en forma de fotones, o sea la emisión estimulada de la radiación (30).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En un dispositivo láser, los átomos utilizados son denominados de medio activo, que puede ser un gas, un líquido o un sólido. Varios átomos son excitados simultáneamente, y liberan la energía de manera sincronizada, lo que implica la amplificación de la luz (31,32).

Las propiedades físicas que caracterizan a la luz láser incluyen, la **monocromaticidad** se refiere a que la luz del láser tiene una sola longitud de onda, a diferencia de la luz blanca, que contiene múltiples longitudes de onda. La **colimación** es la capacidad del láser de mantener su haz de luz poco divergente o paralelo y bien definido, de modo a evitar la dispersión de la energía. Y finalmente, es debido a la **coherencia**, que las ondas de luz láser mantienen una fase constante y unida en el tiempo y el espacio, lo que produce un haz de luz muy concentrado. Juntas, estas tres características, son esenciales para que una luz se considere láser (2,33–35). A su vez, el dispositivo genera una onda electromagnética.

1.4.1. Onda Electromagnética

La **onda electromagnética** se caracteriza por cuatro magnitudes principales: la longitud de onda, la frecuencia, la amplitud y la velocidad. Todos los láseres están comprendidos en la banda roja, infrarroja cercana e infrarroja, que son un tipo de radiación electromagnética no ionizante (7,36,37).

La **longitud de onda** y la **frecuencia** son propiedades inversamente proporcionales; cuánto mayor es la frecuencia de la luz, menor es la longitud de onda. Ambas propiedades son clave al determinar el tipo de láser, alta o baja potencia, ya que cada longitud de onda posee distintas capacidades de profundidad de penetración de la luz e interacción con el tejido diana. Además, cada longitud de onda está asociada a una banda o color específico, el cual está determinado por el número de oscilaciones o ciclos que realiza la onda electromagnética por segundo, es decir, la frecuencia (35,38).

La **amplitud** indica la intensidad de la onda, es decir, la cantidad de energía transportada. Una mayor amplitud significa un haz de láser más potente y capaz de entregar mayor energía a la zona de aplicación. Por último, la **velocidad** de la luz en el dispositivo láser depende del medio por el que se propaga, y se reduce en comparación con la velocidad de la luz en el vacío, que es aproximadamente 3×10^8 metros por segundo (37).

1.4.2. Parámetros característicos de la radiación láser

Los parámetros más importantes para tener en cuenta al caracterizar un dispositivo láser incluyen; la **potencia**, que se refiere a la cantidad de fotones emitidos. Cuantos más fotones emita el láser, mayor será su potencia y su capacidad de penetración y de generación de calor durante la interacción entre láser y tejido (38). El **área de emisión** del haz, que corresponde a la superficie de salida del haz de luz, es decir, el área por donde el láser es emitido en el dispositivo (38). La **energía**, representa la cantidad de fotones que el

dispositivo emite en un tiempo determinado. Y se determina por la fórmula: Energía = Potencia x Tiempo. Y al igual que la frecuencia, la energía mantiene una relación inversamente proporcional con la **longitud de onda**, es decir, cuánto mayor es la energía emitida por el dispositivo, menor es la longitud de onda de la luz láser (37).

Adicionalmente, existen otros parámetros importantes para el funcionamiento del láser, como el **tiempo de emisión** de la irradiación, corresponde al tiempo durante el cual el láser emite luz. La **densidad de potencia**, o irradiancia o intensidad, se refiere a la relación entre la potencia irradiada y el área cubierta por el haz. La **densidad de energía**, o dosis, o fluencia, se refiere a la energía total que incide sobre en la superficie tisular (37). La **distancia focal** se refiere a que se puede aplicar el láser en contacto con el tejido o a distancia. Y finalmente, el **comportamiento temporal**, a que el láser puede emitirse en modo continuo, es decir sin interrupciones, manteniendo una potencia constante, lo que en algunos tipos de láser puede causar sobrecalentamiento tisular. De modo continuo interrumpido, cuando se emite de manera continua con pausas regulares, lo que reduce la energía total recibida para evitar sobrecalentamiento, o, de modo pulsado, cuando el láser alterna entre máxima potencia y cero, aplicando pulsos de energía con pausas que permiten el enfriamiento del tejido (37).

En conjunto, todos estos parámetros, permiten caracterizar y ajustar un dispositivo láser de acuerdo con las necesidades de cada aplicación, lo que es esencial para la precisión en la entrega de energía en contextos como el de las ciencias de la salud, donde es necesario inducir al efecto deseado sin causar daños a los tejidos (39).

1.5. LÁSER E INTERACCIÓN TISULAR

Conocer los fenómenos de la luz, es fundamental para comprender cómo el láser interactúa con los tejidos (40–42). Los fenómenos que ocurren simultáneamente, y en mayor o menor proporción dependiendo de factores como la longitud de onda del láser y las propiedades ópticas del tejido son cuatro.

La **absorción** es la interacción más importante, ya que de ella depende el efecto biológico que el láser produje sobre el tejido. Está influenciada por la longitud de onda del láser y las características propias del tejido diana, como la presencia de cromóforos y el contenido de agua (38,40–43). Luego, la **dispersión,** puede o no ocurrir cuando la luz penetra en el tejido y se difunde, permitiendo que llegue a los cromóforos en zonas más profundas y siendo finalmente absorbidas. Este fenómeno se observa principalmente en los láseres infrarrojos de baja potencia, lo que aumenta el área irradiada en la subsuperficie del tejido (40,43).

La **reflexión** ocurre cuando una parte del rayo de luz incidente se refleja en la superficie sin penetrar ni interactuar con el tejido. O sea, el haz se refleja directamente desde

USC DE COMPOSTELA

la superficie del tejido. Para minimizar la reflexión y optimizar la absorción, se recomienda aplicar el láser de forma perpendicular al tejido, para que el ángulo formado entre el rayo incidente y la superficie irradiada sea el menor posible (40,43). Y finalmente la **transmisión,** tiene lugar cuando la luz atraviesa directamente el tejido sin generar ningún efecto en él. Este fenómeno depende en gran medida de la longitud de onda del láser (40,43).

La interacción del láser con el tejido es un proceso complejo que incluye las interacciones fotoquímicas, fotofisicas y fototérmicas (2,33,44). Esta última ocurre en proporciones muy bajas en fotobiomodulación, porque a diferencia del mecanismo del láser de alta potencia, que tiene la intención de cortar y/o destruir tejidos a través de daño térmico, la FBM actúa con niveles de energía bajos, causando poco o ningún daño térmico (3). En cambio, las interacciones fotoquímicas, fotofisicas son las principales constituyentes de esta terapia y optimizan los procesos moleculares de modulación de la inflamación y del dolor, regeneración celular y reparación tisular, que ocurren de forma natural en los tejidos (20,22,25,45).

1.5.1. Mecanismo de Acción a Nivel Molecular y Celular

Las interacciones fotoquímicas empiezan a nivel celular, cuando la luz es absorbida por cromóforos, moléculas sensibles a la luz, ubicados dentro del tejido diana (4,44). El citocromo c oxidasa (Cco), presente en las mitocondrias, es la principal molécula fotorreceptora responsable de la absorción de la luz láser (1,4,22,33).

La Cco posee dos actividades enzimáticas distintas, la reducción del oxígeno a agua (Cco/H_2O) y la reducción del nitrito a óxido nítrico (Cco/ON) (46). En condiciones de normalidad, la hipótesis es que, en la vía Cco/H_2O, la absorción de luz roja induce la foto-disociación del óxido nítrico (ON), una molécula que inhibe su actividad de la Cco al unirse al sitio de unión del oxígeno (2,47–49), pero no influye en la actividad de la Cco/H_2O (46). Con la reducción de la presencia de ON, la Cco queda libre de inhibición lo que acelera la cadena de respiración celular e impulsa la síntesis de ATP optimizando el metabolismo celular (2).

En condiciones de hipoxia, presente en muchas enfermedades o alteraciones celulares, se observa una disminución del oxígeno disponible y un aumento de nitrito, lo que resulta en acidosis (46). Esta situación favorece la actividad de la vía Cco/ON (50). La luz de baja intensidad estimula la síntesis de nuevo ON a partir da vía Cco/ON, y no simplemente libera óxido nítrico de las reservas tisulares preexistentes (50). El ON generado puede actuar tanto en los medios intracelulares, modulando la señalización hipóxica, como en los extracelulares, favoreciendo la vasodilatación y otras vías de señalización (51,52). Estos hallazgos proporcionan una explicación alternativa para el aumento de la biodisponibilidad de ON observado durante la fotobiomodulación, especialmente en condiciones de daño tisular (50,51).

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cuando el láser infrarrojo es absorbido por las membranas. Eso no resulta una reacción química directa, sino que ocurren interacciones que inducen alteraciones en el potencial de membrana celular y optimizan procesos como el transporte de electrones en la cadena respiratoria y la comunicación intercelular (4,51), las interacciones fotofísicas. Estos cambios hacen que las moléculas alcancen un estado de mayor energía y, al regresar a su estado basal, liberen esta energía en forma de fotones (21). Estos también son responsables de modificar la permeabilidad de las membranas celulares y activar canales iónicos, lo que influye en el flujo de iones como el calcio y el sodio, además de regular diversas actividades celulares y la conducción de impulsos nerviosos (4,21,25,51). Estas respuestas no solo optimizan la función celular, sino que también modulan la actividad redox y los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), generadas en las mitocondrias (4,6,25,53,54) y el nivel se serotonina y prostaglandina liberadas en las hendiduras sinápticas (25,27,55–57). Las ROS desempeñan un importante papel en la señalización celular y en la activación de factores de reparación e inflamación, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), NF-kB y TGF-β (25,53,58–60).

1.5.2. Efecto Dosis-Dependiente

La FBM muestra un comportamiento dosis-dependiente caracterizado por efectos que varían en función de la cantidad de energía aplicada (9). Este comportamiento refleja el concepto conocido como respuesta bifásica, ley de Arndt-Schulz o finalmente hormesis, que explica cómo la FBM puede tener efectos tanto beneficiosos como inhibitorios (5,61). Así como ocurre con los fármacos, una dosis demasiado baja de luz puede no producir efecto, mientras que cuando se aplican dosis óptimas, se observan efectos estimulantes, como el aumento de la proliferación celular, la mejora de la producción de ATP y la activación de vías de señalización antioxidantes y antiapoptóticas, que optimizan el funcionamiento celular y favorecen la reparación tisular (5). Sin embargo, al aplicarse una densidad de energía más allá de un umbral óptimo, el beneficio sufre una disminución progresiva, hasta alcanzar un punto en que la estimulación desaparece o incluso produce efectos citotóxicos o inhibitorios, como la disminución de la proliferación celular o la inducción de estrés oxidativo (5,21,25).

A nivel molecular, dosis moderadas regulan el nivel de ROS, y el potencial de membrana mitocondrial, activando factores beneficiosos como NF-kB y TGF-β para la regeneración celular, manteniendo la homeostasis (53). Pero si las dosis aumentan excesivamente, el desequilibrio en los niveles de ROS supera la capacidad de eliminación mitocondrial, provocando un daño celular que puede comprometer la viabilidad tisular (5). A esto se llama curva de respuesta bifásica, que se representa gráficamente en forma de U invertida o J, y subraya la importancia de controlar tanto la dosis, como el tiempo de exposición, para maximizar los efectos beneficiosos de la FBM (5,22,61).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.5.3. Mecanismo de Acción a Nivel Tisular y Efectos Clínicos

Todo lo descrito previamente sobre los mecanismos de acción a nivel molecular y celular se refleja directamente en procesos de reparación a nivel tisular (22). Estos procesos influyen, sobre todo, en la alteración de la permeabilidad vascular y la inducción de la angiogénesis (52,58). La formación de nuevos vasos sanguíneos influye indirectamente en el aumento del flujo sanguíneo y linfático, lo que facilita la oxigenación y nutrición de los tejidos dañados, contribuyendo en acelerar el restablecimiento de la función tisular.

La FBM desempeña un papel clave en la modulación de la inflamación, y aunque la inflamación es una respuesta fisiológica natural frente a lesiones, su desregulación puede retrasar la reparación tisular (62). Así, la FBM actúa regulando el proceso inflamatorio al reducir la infiltración de células inflamatorias y equilibrar la producción de ROS y antioxidantes. Este balance minimiza el daño oxidativo y crea un entorno favorable para la regeneración celular. Además, la FBM estimula la liberación de factores antiinflamatorios, lo que contribuye a disminuir el edema, el rubor y el dolor característicos de los tejidos inflamados.

Otro efecto destacado de la FBM a nivel tisular es su capacidad en estimular la síntesis de colágeno, proteína esencial en la formación de matrices extracelulares, y la mejora de la viabilidad celular, efectos que favorecen la reparación de tejidos blandos y duros (52). La activación de la Cco y el aumento en la producción de ATP proporcionan la energía necesaria para los procesos de proliferación y migración celular, facilitando la regeneración de tejidos dañados. En el tejido óseo, la FBM favorece la diferenciación de osteoblastos, promoviendo la neoformación ósea.

Y finalmente, se destaca la capacidad analgésica de la FBM, que se debe a la acción moduladora sobre la actividad de los canales iónicos en las células nerviosas e inhibitoria de la liberación de mediadores inflamatorios en las hendiduras sinápticas. Reduciendo, la excitabilidad de las fibras nerviosas responsables de la transmisión del impulso nervioso que caracteriza el dolor, y disminuyendo así la intensidad del mismo (27,56,57).

Todos estos efectos observados a nivel tisular tienen un impacto directo en los resultados clínicos. La modulación de la inflamación es el efecto más importante, que clínicamente se traduce en una reducción significativa del dolor agudo y/o crónico, así como del edema y del rubor tisular asociados a los procesos inflamatorios. Eso mejora la calidad de vida de los pacientes, una vez que el efecto de regeneración tisular acelera la curación de heridas y lesiones en tejidos blandos y duros y posibilita una recuperación funcional más rápida. Además de posicionar la FBM como una herramienta terapéutica versátil y eficaz en diversos contextos clínicos, especialmente en odontología.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.6. DESAFÍOS Y POTENCIALES DE LA IMPLEMENTACIÓN RUTINARIA DE LA FMB EN ODONTOLOGÍA Y MEDICINA ORAL

Aunque la FBM podría ser aplicada a casi la totalidad de los procedimientos odontológicos, su implementación e integración en la práctica clínica aún es muy limitada. La literatura científica presenta una gran variabilidad en cuanto a las posibles aplicaciones de la FBM, así como en la comprobación de su costo-beneficio y seguridad, especialmente en relación con el desarrollo de enfermedades malignas, pero la falta de estandarización de protocolos es la más comentada y la principal barrera para su adopción en la práctica clínica rutinaria.

La estandarización de protocolos es un desafío debido a la diversidad de condiciones clínicas, las características individuales de los pacientes y de los aparatos láser disponibles en el mercado, además del comportamiento dosis-dependiente del láser (5,39,63). Desarrollar un rango de protocolos que tenga en cuenta factores como la intensidad, el tiempo de exposición y la dosis aplicada es crucial para mantener la consistencia de los resultados terapéuticos, maximizar los beneficios y facilitar la implementación del láser en la práctica clínica odontológica.

Otro aspecto importante para garantizar la seguridad y la implementación efectiva de la terapia con láser en la práctica clínica es que los profesionales estén debidamente capacitados para decidir los aparatos de láser más adecuados y la dosis apropiada para cada situación. Establecer un rango de protocolos óptimos minimiza los riesgos potenciales relacionados con la seguridad relativos a la aplicación de la técnica, ya que reduce la posibilidad de lesiones en los tejidos debido a errores como en la dosificación utilizada.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2
Hipótesis y Objetivos

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La **Hipótesis** de esta tesis doctoral se basa en la premisa de que la FBM modula la respuesta inflamatoria, estimula la cicatrización y la regeneración tisular, y reduce el dolor. Se plantea que la FBM con láser diodo de baja potencia sea eficaz para reducir los síntomas asociados a condiciones orales y minimizar los efectos adversos de los distintos tratamientos realizados en la cavidad oral.

Por todo ello, el **Objetivo principal** de la presente tesis doctoral es, evaluar la efectividad de protocolos específicos de FBM mediante revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, en diferentes contextos clínicos odontológicos y médicos,

Como **Objetivos secundarios** se pretende;

1. Realizar una revisión sistemática de la literatura actual sobre la efectividad y los protocolos disponibles para el uso de la FBM en la reducción de los efectos adversos postoperatorios, como edema, dolor y trismo, en pacientes sometidos a la extracción de terceros molares inferiores.

2. Conducir un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la efectividad de un protocolo de FBM en la disminución de los efectos adversos postoperatorios, como edema, dolor y trismo, en pacientes sometidos a la extracción de terceros molares inferiores.

3. Analizar la efectividad de un protocolo de FBM en la inflamación de la mucosa y la cicatrización de los tejidos duros y blandos tras cirugías de rehabilitación con implantes dentales, mediante un ensayo clínico aleatorizado.

4. Evaluar la efectividad y los protocolos disponibles para el uso de la FBM en la reducción de los síntomas de ardor y sequedad bucal asociados al síndrome de boca ardiente primario, mediante una revisión sistemática de la literatura.

5. Llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las intervenciones terapéuticas (quirúrgicas, farmacológicas y combinadas) en el tratamiento de la osteorradionecrosis de los maxilares (ORN), comparando su impacto en la cicatrización de las lesiones, con especial énfasis en la evaluación de la FBM como tratamiento complementario.

6. Determinar, mediante un ensayo clínico aleatorizado, la efectividad de la FBM en la prevención y cicatrización de la mucositis oral en pacientes en tratamiento por cáncer de cabeza y cuello. Además, analizar su impacto en otros efectos secundarios, como hiposalivación, disgeusia, trismo y dolor, en estos pacientes.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3
Herramientas Metodológicas

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3. HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS

Se describen detalladamente los materiales y métodos utilizados en los **cinco artículos publicados** y **un artículo no publicado** que forman parte del compendio de esta Tesis Doctoral.

3.1. CONTROL DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE DOLOR, EDEMA, TRISMO Y DERIVADOS DE LA EXTRACCIÓN DE TERCEROS MOLARES INFERIORES.

3.1.1. Artículo 1. Is the photobiomodulation therapy effective in controlling post-surgical side effects after the extraction of mandibular third molars? A Systematic Review and Meta-Analysis

3.1.1.1. Protocolo y Registro

Esta revisión se elaboró siguiendo las directrices para revisiones sistemáticas PRISMA (64) (Figura 1, artículo 1) y de acuerdo con el método PICOS (65) además, se registró prospectivamente en la base de datos PROSPERO (Ref.: CRD42023429966).

3.1.1.2. Estrategia de búsqueda

Se analizaron las bases de datos de PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Scopus y Lilacs en busca de registros publicados desde los primeros estudios encontrados en las bases de datos hasta junio de 2023 (límite superior). Nuestra estrategia de búsqueda y sintaxis se conceptualizó combinando operadores booleanos (AND o OR) con palabras clave. Para Medline se utilizó la siguiente sintaxis: (((photobiomodulation)) OR (laser therap*)) OR (laser treatment)) AND (((third molar extraction) OR (third molar surgery)) OR (third molars removal))). Para la base de datos de Scopus; third AND molar AND extraction OR third AND molar AND surgery OR third AND mola rs AND removal AND photobiomodulation OR laser AND therap* OR laser AND treatme nt. Y finalmente para LiLACS; third molar extraction OR third molar surgery OR Third Molars removal AND photobiomodulation OR laser therap* OR laser treatment.

Para verificar si se recuperaron todos los informes relevantes relacionados con el tema en estudio, se realizó una búsqueda manual complementaria explorando las revisiones sobre el tema, publicadas en las revistas más importantes del área de cirugía oral y láser aplicado

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

a cirugía oral y las referencias bibliográficas de los estudios incluidos, y también la literatura gris. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los autores de los estudios incluidos para aclarar información o datos faltantes.

3.1.1.3. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) Estudios de ensayos clínicos aleatorizados (RCT); (2) Estudios que utilizaron la aplicación activa de láser de baja potencia como grupo de estudio y láser inactivo como grupo control; (3) Estudios con pacientes que presentaban indicación para la extracción de un tercer molar mandibular, o la extracción de ambos terceros molares en una posición similar; (4) Se incluyeron estudios en todos los idiomas.

Entre los criterios de exclusión se encontraban: (1) Casos clínicos o series de casos; (2) Estudios cuyo grupo control incluyera algún tratamiento distinto al láser inactivo, o en los que el protocolo de aplicación del láser inactivo no fuera el mismo que el protocolo utilizado para el grupo de estudio.

3.1.1.4. Selección de estudios y extracción de datos

Dos investigadores independientes, GCVC y PVAV, llevaron a cabo la selección de los estudios en dos etapas. La primera incluyó un análisis de los títulos y resúmenes de los estudios encontrados en la búsqueda. Se eliminaron los estudios no relacionados con el tema de interés, es decir, textos que no abordaran el uso de FBM para el manejo de los efectos adversos post-extracción de terceros molares inferiores. En la segunda etapa, se analizaron los textos completos de los estudios elegibles para verificar si cumplían con los criterios de elegibilidad. También se realizó un análisis minucioso de las referencias de estos para identificar estudios que no se hubieran detectado en la estrategia de búsqueda principal.

Ambos investigadores (GCVC y PVAV) leyeron los artículos completos y recopilaron los datos (por duplicado) para prevenir sesgos de medición. Un tercer investigador (FFVS) actuó como mediador en caso de discrepancia o falta de acuerdo. El grado de concordancia entre los dos investigadores alcanzó un alfa de 0,93 (66).

Se recopilaron los siguientes datos de cada estudio: autor principal; año de publicación; país; diseño del estudio; tamaño de la muestra; género; edad promedio; longitud de onda del láser; sitio de aplicación; número de sesiones de FBM; variable de interés y tiempo de evaluación de cada variable de interés (seguimiento).

La medida de interés primaria fue el resultado del dolor referido mediante la escala visual analógica (EVA) de 0 a 10, donde "0" representa el dolor mínimo y "10" el dolor máximo. Las medidas de interés secundarias fueron el edema, evaluado mediante medición

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

facial en milímetros (mm), y el trismo, evaluado midiendo la apertura bucal entre los bordes de los incisivos centrales superior e inferior utilizando una escala milimétrica (mm).

3.1.1.5. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó utilizando la escala de Jadad (67), que, a través de cinco preguntas, evalúa tres aspectos de los ensayos clínicos: aleatorización, enmascaramiento y descripción de pérdidas durante el seguimiento. En tres de las preguntas, las respuestas se puntúan como Sí = 1 o No = 0, y en otras dos, se puntúan como descrito y apropiado = 1, no descrito = 0 o descrito pero inapropiado = -1. La puntuación final se da en una escala de 0 (mínima) a 5 (máxima), clasificando como de baja calidad los estudios con una puntuación final < 3.

El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la herramienta RoB 2.0 (68), compuesta por cinco dominios fijos de sesgo. Cada dominio evalúa un aspecto de los ensayos clínicos: (1) El proceso de aleatorización; (2) Desviaciones de la intervención prevista; (3) Datos de resultados incompletos; (4) Medición de resultados; (5) Descripción de resultados. A cada pregunta se le puede asignar uno de los siguientes conceptos: sí, probablemente sí, no, probablemente no, o sin información. Al final, el análisis de riesgo de sesgo se llevó a cabo mediante algoritmos que mapean las respuestas y las clasifican como: riesgo bajo, algunas preocupaciones, o alto riesgo. Ambos análisis fueron realizados de forma independiente por los dos investigadores. En caso de desacuerdo, un tercer investigador actuó como mediador.

Además, se realizó la prueba estadística de Egger (69) para verificar la presencia de sesgo de publicación. En esta prueba, si el intercepto de la regresión es igual a cero, sugiere la ausencia de sesgo de publicación, mientras que, cuanto más lejos de cero estén los resultados, mayor será el sesgo de publicación. Finalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de los estudios mediante la eliminación de valores atípicos identificados a partir de un análisis visual.

3.1.1.6. Análisis estadístico

Se recopilaron las variables de los estudios comparables y se realizó un análisis con el software Stata, v.16. Los resultados estadísticamente significativos del análisis cuantitativo se expresaron en diferencias de medias (MD) con un intervalo de confianza (IC) del 95% y se presentan en gráficos de tipo "*Forest Plot"*.

La heterogeneidad se analizó utilizando la estadística I^2. Los valores correspondientes al 25%, 50% y 75% indican baja, moderada y alta heterogeneidad, respectivamente (70). Cuando la heterogeneidad observada fue moderada o alta, se realizó un análisis de intervalo de predicción (IP) del 95% para proporcionar mayor confianza al clínico al adoptar las conclusiones para el tratamiento de sus pacientes (71).

USC DE COMPOSTELA

3.1.2. Artículo 2. Pain, oedema and trismus responses following photobiomodulation therapy immediately after lower third molar extraction: results of a randomised, doble-blind and split mouth clinical trial.

3.1.2.1. Diseño del estudio y población de la muestra

Se implementó un ensayo clínico aleatorizado, a boca partida, de doble centro y doble ciego. El estudio incluyó a todos los pacientes que asistieron al Máster de Medicina Oral, Cirugía Oral e Implantología de la Universidad de Santiago de Compostela, o al Máster en Medicina Oral, Cirugía e Implantología de la Universidad de Barcelona, entre febrero de 2022 y finales de noviembre de 2023, y que cumplían los criterios de inclusión específicos y firmaron el consentimiento informado. El estudio recibió la aprobación ética del Comité Regional de Ética en Investigación de Santiago-Lugo (Ref. 2021/277) y está registrado en la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ClinicalTrials.com) bajo el identificador NCT05255731. El estudio siguió los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y sigue la lista de verificación CONSORT (72,73).

3.1.2.2. Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño mínimo de la muestra se calculó basándose en un estudio previo (74) y utilizando el sitio web (**http://estatistica.bauru.usp.br/calculoamostral/ta_diferenca_media_dependente.php**) [17/09/2024]. Para alcanzar una significancia estadística del 90%, considerando una desviación estándar de 2.0, un error alfa de 0.05 y una tasa estimada de abandono del 10%, después de cumplir con estos criterios, se realizó una prueba de varianza para muestras independientes, que indicó que se requería un tamaño de muestra de 43 pacientes.

3.1.2.3. Aleatorización y enmascaramiento

En un estudio de boca partida, la unidad de aleatorización puede darse a nivel de cuadrante (75). En este estudio, cada paciente sirvió dos veces como unidad experimental, con un cuadrante asignado aleatoriamente al grupo de estudio (GE) de FBM activa y el otro al grupo control (GC) de FBM simulada. Hubo un intervalo mínimo de 21 días entre la extracción de los terceros molares inferiores izquierdo y derecho.

El proceso de aleatorización, así como las evaluaciones de edema y trismo, fueron realizadas por investigadores que estaban cegados respecto al grupo al que se asignó el tercer molar, garantizando el enmascaramiento.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.1.2.4. Criterios de inclusión, exclusión y consentimiento

Los criterios de **inclusión** fueron: (1) Participantes de 18 años o más; (2) que tuviesen indicaciones claras para la extracción bilateral de los terceros molares inferiores (38 y 48), con un patrón y posicionamiento similares de la impactación, evaluados según la clasificación de Winter y Pell & Gregory (76,77).

Los criterios de **exclusión**: (1) Participantes con enfermedades sistémicas no controladas (ASA ≥ III); (2) mujeres embarazadas o en período de lactancia, ya que los efectos de la terapia con láser en estas poblaciones no han sido estudiados; (3) individuos que fuman más de 5 cigarrillos por día; (4) participantes con condiciones locales como la presencia de pericoronitis en el momento de la extracción, quistes o tumores odontogénicos relacionados con los terceros molares, o cualquier tipo de infección presente; (5) procedimiento quirúrgico con duración superior a 90 minutos; (6) incumplimiento en completar la segunda cirugía dentro del período del estudio; (7) participantes que se negaron o no firmaron el formulario de consentimiento.

3.1.2.5. Procedimientos quirúrgicos

No se administró medicación preoperatoria a los pacientes. Antes del procedimiento quirúrgico, se realizó antisepsia extraoral con una solución tópica de clorhexidina al 2% y antisepsia intraoral mediante un enjuague de 1 minuto con una solución de clorhexidina digluconato al 0.12% (Laboratorios Lacer S.A., Barcelona, España). Inicialmente, los pacientes fueron sometidos a una anestesia local por bloqueo nervioso del nervio alveolar inferior e infiltrativa para los nervios bucal y lingual, administrando articaína al 4% con epinefrina 1:100,000 (INIBSA, Barcelona, España). El uso de anestesia local y el tiempo quirúrgico total fueron monitoreados en todos los procedimientos para minimizar el trauma adicional en los tejidos que pudiera influir en los resultados. Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por diferentes cirujanos, pero el mismo cirujano operó a cada paciente en ambas cirugías. La terapia FBM o su simulación fue administrada por un solo operador en cada centro (GCVC, ASK), y los pacientes no fueron informados sobre el grupo al que fueron asignados.

Tras la extracción, se colocaron puntos de sutura utilizando hilo seda 3-0 (INIBSA, Barcelona, España). Los pacientes de ambos grupos recibieron la atención postoperatoria estándar, que incluía enjuagues con clorhexidina al 0.12% (tres veces al día durante un minuto), medicación de rescate para el dolor severo y un ciclo de antibióticos de siete días. Se proporcionaron instrucciones verbales y una guía informativa para el cuidado postoperatorio, que incluía medidas locales hemostáticas, reposo durante 24 horas, mantenimiento de una adecuada higiene oral y seguir hábitos dietéticos apropiados.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.1.2.6. Irradiación Láser

El grupo de estudio (GE) recibió FBM con láser infrarrojo aplicado tanto de manera intraoral como extraoral: 3 puntos intraorales alrededor del diente extraído y 7 puntos extraorales, incluidos 4 sobre el músculo masetero y 1 en cada uno de los ganglios linfáticos (parotídeo, submandibular y sublingual). Este protocolo se basó en estudios previos que demostraron resultados significativos (74,78–82). Los parámetros del láser se describen en la tabla 1 del artículo 2, siguiendo recomendaciones previas (83,84). El grupo de control (GC) pasó por una sesión simulada de FBM, en la cual los participantes escucharon el sonido característico del equipo, y el dispositivo se posicionó en los mismos puntos intraorales y extraorales, pero no se realizó irradiación. Ambos grupos recibieron una única sesión en el período postoperatorio inmediato.

3.1.2.7. Evaluación de los objetivos primarios y secundarios

El objetivo primario fue evaluar dolor postoperatorio auto informado por los pacientes inmediatamente después de la aplicación de FBM en el período postoperatorio. Para ello se les entregó un formulario con una EVA y se les indicó marcar un punto en la línea correspondiente a su nivel de dolor inmediatamente después de la cirugía (línea base), a las 12, 24, 36 y 48 horas, y luego cada 24 horas hasta el séptimo día postoperatorio. En el mismo formulario, los pacientes también registraron la cantidad de medicación de rescate consumida durante el período de 7 días.

Como objetivos secundarios se evaluó el edema y la apertura de la boca, medidos en milímetros (mm) y registrados en tres momentos: antes de la cirugía (línea base), a las 48 horas post-cirugía (por los propios pacientes) y a los 7 días post-cirugía (cuando se retiraron las suturas). Para el edema, las mediciones se tomaron desde el ángulo de la mandíbula hasta la comisura del ojo (M1) y desde el trago hasta la comisura de la boca (M2) utilizando una cinta métrica. El paciente estaba en máxima intercuspidación, con los labios en reposo, y las mediciones se repitieron tres veces para garantizar la precisión. La apertura de la boca (trismo) fue evaluada midiendo la distancia interincisal entre los incisivos superiores e inferiores utilizando un calibrador, con el paciente en la máxima apertura espontánea de la boca.

También se evaluó la comodidad general de la aplicación de FBM, utilizando una escala de 0 a 10, completada por los pacientes inmediatamente después de cada sesión de FBM en ambos grupos. La evaluación consideró cinco factores: si el dispositivo causó incomodidad, si el paciente se sintió incómodo durante la sesión, si la sesión le pareció demasiado larga, si se someterían nuevamente al tratamiento y si lo recomendarían a un amigo o familiar. Una puntuación de 0 indicaba la peor experiencia, mientras que 10 representaba la mejor experiencia posible.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.1.2.8. Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas para los pacientes se calcularon utilizando la prueba t. La evaluación de los efectos de la FBM se realizó a través de análisis comparativos del edema facial, la limitación en la apertura de la boca, el dolor, el uso de medicación de rescate, así como el tiempo quirúrgico y el confort general en la aplicación de la FBM entre el GE y el GC. Primero, se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para comprobar la normalidad de los datos, seguida de la prueba t emparejada o la prueba de Wilcoxon, su equivalente no paramétrico. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$ para todas las pruebas. Los datos fueron analizados utilizando el software Jamovi Project (Versión 2.3).

3.2. CICATRIZACIÓN Y REGENERACIÓN DE LOS TEJIDOS ÓSEO Y PERI-IMPLANTARES

3.2.1. Artículo 3. Photobiomodulation in dental implant stability and post-surgical healing and inflammation. A randomised double-blind study.

3.2.1.1. Diseño del estudio y población de la muestra

El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, compuesto por un grupo control y un grupo de prueba. Los participantes fueron reclutados exclusivamente de la Facultad de Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela. El ensayo se llevó a cabo entre febrero de 2020 y julio de 2021, en conformidad con la Declaración de Helsinki (72) y siguió los criterios recomendados establecidos en la guía CONSORT (73), y a la guía SPIRIT para guiar su desarrollo, como se muestra en la Figura 1 del artículo 3. Asimismo, contó con la aprobación del Comité de Ética y de Investigación Local (Ref. 2019/169), y un registro en ClinicalTrials.gov con el identificador: NCT03796494.

3.2.1.2. Cálculo del tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño de la muestra, se establecieron los siguientes criterios estadísticos: (1) Un tamaño de efecto esperado de aumento o reducción en el HI (Índice de cicatrización) de al menos 1.5 a la semana después de la cirugía; (2) Un error alfa de 0.05; y (3) Una potencia estadística del 90%. Se aplicó un contraste de varianzas para muestras independientes teniendo en cuenta estos criterios. Se determinó que se requerirían 18 implantes por grupo, lo que suma un total de 36 implantes. Considerando una pérdida estimada del 15%, el tamaño final de la muestra se estableció en 42 implantes. El cálculo del tamaño de muestra se realizó utilizando el programa G Power 3.1.5.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.2.1.3. Aleatorización y enmascaramiento

Se realizó una aleatorización simple para los dos grupos del estudio (FBM+ / FBM−). En resumen, se utilizó un generador de números aleatorios (N = 40) para asignar a los participantes en los dos grupos del estudio, empleando una macro del software SPSS 28.0 (IBM Inc., Madrid, España).

Con respecto al enmascaramiento, todas las evaluaciones de los resultados de este estudio fueron doble ciego, ya que ni los pacientes (debido al uso de un placebo) ni los evaluadores (quienes no participaron en el proceso de aplicación del FBM) sabían qué tratamiento había sido asignado a cada paciente.

3.2.1.4. Criterios de inclusión, exclusión y consentimiento

Los pacientes incluidos en el estudio cumplieron con los siguientes criterios: (1) No presentaban enfermedades sistémicas que pudieran considerarse una contraindicación o, si las presentaban, estaban controladas; (2) Habían firmado el formulario de consentimiento informado requerido para participar en el estudio; (3) Fumaban menos de 5 cigarrillos al día; (4) Contaban con suficiente cantidad ósea para insertar implantes de 4 × 10 mm, garantizando que no se necesitaran injertos de hueso o tejidos blandos en las áreas molares y premolares; (5) Poseían un valor mínimo de coeficiente de estabilidad del implante (ISQ) primaria de 50.

Se excluyeron del estudio los pacientes que cumplían con alguna de las siguientes condiciones: (1) Habían recibido rehabilitación dental en áreas estéticas (13–23 y 33–43); (2) Tenían implantes con torques mecánicos inferiores a 20 Newtons; (3) Fumaban más de 5 cigarrillos al día; (4) Estaban embarazadas y/o en período de lactancia; (5) Presentaban cáncer o una lesión potencialmente maligna en la zona donde se iba a aplicar FBM.

A todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se les informó completamente sobre las características del estudio y se les invitó a participar. Cada paciente se sometió a una evaluación clínica y oral completa, así como a un estudio radiológico mediante tomografía computarizada de haz cónico (CBCT, i-CAT-FLX).

3.2.1.5. Productos del estudio

Se utilizaron 40 implantes con conexión interna hexagonal y dimensiones de 4 × 10 mm. Los implantes se colocaron en hueso maduro cicatrizado (más de 6 meses después de las extracciones), siguiendo las indicaciones del fabricante (Modelo IPX, Nueva Galimplant). Los implantes utilizados fueron fabricados en Titanio IV en un diseño macroscópico que mejora la estabilidad primaria en cualquier circunstancia. En todos los casos, se colocaron pilares estéticos rectos con sus respectivos protectores gingivales.

Se utilizó un láser de diodo (Laser Duo, MMO-São Carlos) con las siguientes características: (1) longitud de onda: 630–808 nm; (2) a una potencia de salida de 100 mW; (3) aplicado en modo continuo, (4) aplicando una dosis de 0.1 J/s (5) utilizándose de una pieza de mano con un diámetro de salida de 3 mm².

3.2.1.6. Procedimientos quirúrgicos

La inserción de los implantes se realizó estrictamente siguiendo las instrucciones del fabricante en función de los diferentes tipos de hueso. Los implantes se colocaron de forma mecánica y siempre 1 mm por debajo de la cresta ósea. Tras la intervención quirúrgica, todos los pacientes recibieron instrucciones detalladas sobre higiene oral, así como; antibióticos (Amoxicilina 750 mg cada 8 horas durante 7 días) y analgésicos (Ibuprofeno 600 mg cada 8 horas durante 4 días) durante el período de observación de 8 semanas, no se colocó ninguna prótesis provisional.

3.2.1.7. Irradiación Láser

Después de la cirugía, la mitad de los implantes fueron asignados aleatoriamente para recibir un tratamiento con un láser activo de baja intensidad. El grupo de prueba, FBM+, recibió irradiación intraoral durante 100 s a través de una pieza de mano que entraba en contacto con la mucosa y que se posicionó para permitir que la luz entrara de forma perpendicular al eje longitudinal del implante dental a 5 mm de la cresta ósea.

Se irradiaron tres puntos: (1) cara bucal - 4J y (2) cara palatina o lingual - 4J, utilizando el modo de luz infrarroja (808 nm) para estimular la regeneración del tejido óseo, (3) cara oclusal - 2J, utilizando el modo de luz roja (630 nm) para estimular la regeneración del tejido mucoso y el efecto antiinflamatorio. El tratamiento con láser se realizó inmediatamente después de la cirugía y se repitió 7 días después. En cada sesión, se tomaron medidas de seguridad, donde tanto los pacientes como los odontólogos utilizaron gafas protectoras oscuras. Los parámetros utilizados se basaron en estudios previos (85–87). La irradiación total por implante por sesión fue de 10 J durante 100 s, y la densidad de energía total 266,6 J/cm².

El grupo control recibió un tratamiento de láser apagado, en el cual únicamente se simuló el sonido del aparato, sin administrar la irradiación de luz láser al paciente.

3.2.1.8. Evaluación de los objetivos primarios y secundarios

El objetivo primario fue evaluar la estabilidad de los implantes, para ello se realizó un análisis de frecuencia de resonancia (RFA) utilizando el dispositivo Osstell™ Mentor (Integration Diagnostics), llevado a cabo por un operador capacitado y calibrado (GCVC)

que no tenía conocimiento de qué lado sería irradiado. Las mediciones se registraron inmediatamente después de la cirugía de implante y luego a los 7 días, 4 semanas y 8 semanas.

Se insertó un dispositivo (Smartpeg™ Integration Diagnostics), atornillado manualmente en cada implante. El análisis con el transductor (Osstell™ Mentor Probe) se realizó dirigiendo la punta de la pieza de mano hacia el pequeño imán situado en la parte superior del Smartpeg™, a una distancia de 2–3 mm, hasta que el instrumento emitía un pitido y mostraba el ISQ. Estas mediciones se realizaron en las superficies bucal, lingual, mesial y distal de los implantes, con el fin de obtener un promedio global de las cuatro superficies.

El objetivo secundario fue evaluar el proceso de cicatrización de la mucosa. Para ello, dos operadores independientes (GCVC y MPS), evaluaron la cicatrización y el grado de inflamación postquirúrgica a los 7 días del postoperatorio. La cicatrización se calculó utilizando el HI (88,89) tabla 1 del artículo 4 y la inflamación se evaluó de forma subjetiva y dicotómica (sí/no) mediante un examen visual, siguiendo los criterios descritos por (90). El grado de concordancia fue verificado por ambos investigadores, quienes realizaron evaluaciones independientes en toda la muestra, utilizando el índice Kappa de Cohen (91). El grado de acuerdo para el nivel de inflamación fue de 0.91 y >0.90 en todos los niveles de HI.

3.2.1.9. Análisis estadístico

Los datos recogidos fueron analizados utilizando el programa de software SPSS, versión 24.0 (SPSS Inc.). Los datos del ISQ para la estabilidad primaria y secundaria fueron presentados utilizando medidas de tendencia central (media) y de variación (desviación estándar, DE y IC al 95%). La varianza fue analizada para examinar los cambios en el ISQ durante el periodo de observación. La significancia estadística de las diferencias entre los parámetros observados de ISQ entre los grupos en cada punto de observación fue analizada utilizando la prueba T para grupos no apareados.

Se crearon tablas de contingencia y se aplicaron las pruebas Chi Cuadrado y Kruskal-Wallis para estudiar las diferencias entre los grupos en términos de cicatrización e inflamación postquirúrgica. Se empleó una regresión logística secuencial múltiple para determinar el riesgo (OR) de inflamación asociado con el uso de FBM. La significancia estadística de todas las pruebas se definió como $p < 0.05$.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3. IMPACTO EN EL DOLOR DE ORIGEN NEUROPÁTICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA

3.3.1. Artículo 4. Efficacy of photobiomodulation in reducing pain and improving the quality of life in patients with idiopathic burning mouth syndrome. A systematic review and meta-analysis.

3.3.1.1. Protocolo y Registro

Esta revisión es una actualización de la revisión ya registrada en PROSPERO (Ref.: CRD42016048914), y se ha realizado siguiendo las directrices PRISMA (64) y de acuerdo con el método PICO (65): pacientes con síndrome de boca ardiente (SBA) (P = paciente); tratamiento con FBM mediante láser (I = intervención); láser apagado o medicamento (C = comparación); remisión de los síntomas y mejora de la calidad de vida (O = resultado) (Fig. 1 del artículo 4).

3.3.1.2. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Web of Science, Scopus, LiLACS, OVID, EMBASE, Cochrane Library, Clinical Trials, y las cinco bases de datos bibliográficas regionales de la OMS (AIM, LILACS, IMEMR, IMSEAR, WPRIM), utilizando las siguientes palabras clave: "burning mouth syndrome, photobiomodulation, LLLT, treatment" combinadas con operadores booleanos (AND o OR), con el fin de identificar estudios relevantes que compararan el uso de la FBM en pacientes con SBA con un grupo de control, describiendo todos los tipos de intervenciones (Tabla 1 del artículo 4). La búsqueda abarcó desde los primeros estudios disponibles en las bases de datos hasta mayo de 2021. Cuando fue necesario, se contactó a los autores de los estudios para obtener información o datos faltantes.

3.3.1.3. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron artículos que abordaran (1) ensayos clínicos aleatorizados, (2) que presentaban un grupo control bien definido, (3) en cualquier idioma; (4) pacientes con SBA primario (5) que reportaran síntomas de ardor o dolor en la mucosa oral durante al menos 3 meses. En caso de que estuvieran presentes otras enfermedades sistémicas, era necesario que estas estuvieran controladas.

Se excluyeron artículos (1) cuyo resumen y/o texto completo no estuvieran disponibles o (2) con datos insuficientes, así como los estudios (3) in vitro o (4) en animales. (5) No se consideraron los reportes o series de casos, cartas al editor y/o editoriales, revisiones bibliográficas, libros o capítulos de libros, índices y resúmenes o disertaciones, monografías

USC

y resúmenes presentados en eventos científicos, también se excluyeron estudios con pacientes que (6) hubieran recibido previamente radio y/o quimioterapia en la cabeza y el cuello.

En cuanto a la evaluación del dolor, se excluyeron artículos (7) en los que la escala EVA o la escala de calificación numérica (ECN) no estuvieran entre 0 y 10, y/o artículos (8) que no reportaran valores de "media" y "DE" (desviación estándar), referentes al inicio y/o final del tratamiento para EVA/ECN, y/o estudios (9) en los que el cuestionario de calidad de vida utilizado no fuera el "Oral Health Impact Profile" (OHIP). También se excluyeron estudios (10) con pacientes con SBA secundario, cuya condición fuera resultado de causas orgánicas, como factores biológicos (presencia de ciertas bacterias u hongos que tienen un efecto irritante directo en la mucosa oral y pueden desencadenar síntomas de ardor) o factores sistémicos, como el síndrome de Sjögren, diabetes, o si la medicación utilizada causaba ardor oral.

3.3.1.4. Selección de estudios y extracción de datos

Dos investigadores independientes, MPS y GCVC, seleccionaron los estudios mediante un proceso de dos rondas. La primera ronda incluyó un análisis exhaustivo de los títulos y resúmenes de todos los artículos obtenidos en la búsqueda. Se eliminaron los estudios que no estaban relacionados con el tema de interés, es decir, textos que no abordaban el tratamiento de pacientes con SBA mediante FBM. Los títulos y resúmenes que cumplían los criterios, pero cuyos resúmenes no estaban disponibles, fueron analizados posteriormente en la segunda ronda.

En la segunda ronda, todos los estudios elegibles fueron examinados en texto completo antes de tomar una decisión sobre si cumplían o no los criterios de elegibilidad. Las referencias incluidas en los artículos elegibles se revisaron cuidadosamente para identificar estudios que no hubieran sido detectados a través de la estrategia de búsqueda principal. Los estudios excluidos se registraron por separado, indicando las razones de su exclusión.

Para el proceso de extracción de datos, se leyeron los artículos completos para determinar si cumplían con los criterios de inclusión, y ambos investigadores (MPS y GCVC) extrajeron los datos (por duplicado) para evitar cualquier sesgo de medición. Un tercer investigador (JLL), actuó como mediador en caso de discrepancias o si no se alcanzaba un acuerdo. Se calculó el alfa de Cronbach para determinar el grado de concordancia entre los investigadores, obteniéndose una puntuación de 0.93 (66).

Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio: primer autor, año de publicación, país de origen, tamaño de la muestra y detalles como género, edad promedio, tipo de intervención en el grupo control, tipo de láser y cantidad de energía aplicada, número total de sesiones, duración total del tratamiento, tiempo del segmento del tratamiento completado, solicitud de análisis y el método utilizado para evaluar los resultados (alivio del dolor

mediante EVA/ECN (0–10) y calidad de vida mediante el cuestionario OHIP-14) (Tabla 2 del artículo 4).

3.3.1.5. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para ello se utilizó la escala de Jadad (67), que consta de cinco preguntas, cada una de las cuales puede recibir 0 o 1 punto, cubriendo tres aspectos de los ensayos clínicos: aleatorización, enmascaramiento y descripción de las pérdidas durante el seguimiento. La suma final de estos puntos varía de 0 a 5, y una puntuación inferior a 3 determina una baja calidad de los estudios. Este análisis fue realizado nuevamente de manera independiente por cada uno de los dos investigadores (MPS y GCVC), y en caso de desacuerdo, el tercer investigador actuó como mediador (JLL).

3.3.1.6. Análisis estadístico

Los resultados estadísticamente significativos del análisis cuantitativo se han presentado en gráficos de "*forest plot*". Para obtener estos resultados, se recopilaron las variables de estudios comparables antes de ser analizadas utilizando el SPSS v. 24.0 (IBM Inc., Madrid, España). Los resultados se expresaron como diferencia de medias (DM). La heterogeneidad se analizó utilizando la estadística I^2. Un valor de $I^2 < 50\%$ y $p > 0.1$ indica baja heterogeneidad, por lo que se realizó un modelo de efecto fijo. Sin embargo, cuando $I^2 > 50\%$ y $p < 0.1$ indican una heterogeneidad considerable, se realizó un modelo de efecto aleatorio (70).

3.4. MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS TEMPRANOS Y TARDÍOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

3.4.1. Artículo 5. Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review

3.4.1.1. Protocolo y registro

El diseño de este estudio fue registrado en PROSPERO (Ref.: CRD42020159983). Esta revisión se realizó siguiendo las directrices PRISMA (64) y de acuerdo con el método PICO (65). Pacientes con osteoradionecrosis (ORN) de las mandíbulas (P = Paciente); todas las intervenciones relacionadas (I = intervención); entre todas las terapias (C = comparación); curación de las lesiones (O = resultado).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.4.1.2. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Web of Science, Scopus, LiLACS, OVID, EMBASE, Cochrane Library, Clinical Trials, las cinco bases de datos bibliográficas regionales de la OMS (AIM, LILACS, IMEMR, IMSEAR, WPRIM) y el *Conference Proceedings Citation Index* con el fin de identificar estudios relevantes sobre ORN de las mandíbulas, desde los primeros estudios encontrados en la base de datos hasta noviembre de 2019.

3.4.1.3. Criterios de elegibilidad

Se **incluyeron** todos los artículos sobre (1) series de casos o informe de casos, (2) estudios de cohortes y (3) estudios de casos y controles, (4) sin limitación de idioma.

Se **excluyeron** artículos que (1) no trataban sobre osteonecrosis inducida por radioterapia, (2) los resúmenes no disponibles, (3) maxilectomía completa, (4) otras revisiones sistemáticas y finalmente, (5) estudios que no se hayan realizado en humanos.

3.4.1.4. Selección de estudios y extracción de datos

Dos investigadores independientes, MPS y GCVC, analizaron los resúmenes de los artículos obtenidos en la búsqueda que cumplían con los criterios de selección, es decir, textos que trataban sobre pacientes con ORN de las mandíbulas y su manejo. Ambos investigadores leyeron posteriormente el artículo completo para determinar si cumplía o no con los criterios de inclusión. Un tercer investigador, LC, actuó como mediador en caso de cualquier disputa.

Los datos de todos los artículos incluidos fueron extraídos por ambos investigadores de forma independiente (por duplicado), y posteriormente corroborados por la tercera persona que actuó como mediador en caso de discrepancia o falta de acuerdo.

De cada estudio se extrajo: primer autor, año de publicación, tipo de estudio, localización de la lesión cancerosa, dosis utilizada en la radioterapia (RT), manejo de la lesión (quirúrgico, farmacológico o combinado), localización (maxilar, mandíbula), región (anterior, posterior), cantidad (única, múltiple), así como el tiempo transcurrido desde el final de la RT hasta el diagnóstico de ORN, el tiempo hasta la curación, el tiempo máximo de seguimiento y, finalmente, si hubo o no recurrencias.

3.4.1.5. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

Se utilizó la escala Newcastle-Ottawa (NOS) (92) para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Para los estudios de cohortes y casos y

controles, que representaron el 4.6% de los estudios incluidos, se utilizó la escala original de NOS, y para el restante 95.4%, es decir, los estudios de series de casos e informes de casos, se utilizó la escala modificada de NOS de Pierson y Bradford Hill (93). Este análisis fue realizado de manera independiente por cada uno de los dos investigadores, y en caso de desacuerdo, nuevamente, un tercer investigador actuó como mediador.

3.4.1.6. Análisis estadístico

Todas las variables fueron recopiladas en una base de datos y se analizaron con SPSS v. 24.0 (IBM Inc., Madrid, España). Se utilizaron estadísticas descriptivas básicas para la descripción univariada, que incluyeron la media, desviación estándar, frecuencia y porcentaje. La relación entre las diferentes variables categóricas y la curación se evaluó utilizando la prueba de chi-cuadrado de Pearson. La relación entre la curación, el tipo de tratamiento y las variables cuantitativas se estudió utilizando la prueba ANOVA para comparar las medias. La influencia del tipo de tratamiento sobre la progresión de la ORN se evaluó mediante un análisis de regresión logística univariado. El nivel de significancia se estableció en $p \leq 0.05$.

3.4.1. Artículo no publicado. The role of photobiomodulation in the mitigation of oral side effects resulting from treatment for head and neck cancer: results of a randomised, single-blind clinical trial.

3.4.2.1. Diseño del estudio y población de la muestra

El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, compuesto por dos grupos independientes GE y GC, que se llevó a cabo en un único centro, el Complexo Hospitalario Universitario del SERGAS (CHUS), Santiago de Compostela, España, donde los pacientes fueron reclutados y atendidos durante todo el seguimiento. La invitación a la participación se realizó por parte de sus médicos responsables (CVF y AGC). Una vez diagnosticada y confirmada la neoplasia en cabeza y cuello, y mientras el estudio se encontraba en periodo de reclutamiento, se les ofreció a todos los pacientes del CHUS, participar del estudio. El reclutamiento ocurrió entre marzo del 2020 y octubre del 2022. Para ello, contó con la aprobación ética del Comité Regional de Ética en Investigación de Santiago-Lugo (Ref. 2021/262), y siguió los principios éticos presentes en la Declaración de Helsinki y CONSORT checklist (73,94). También está registrado en la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos (ClinicalTrials.com) con el identificador NCT04717765.

3.4.2.2. Cálculo del tamaño de la muestra

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

Se establecieron los siguientes criterios estadísticos: un tamaño del efecto de aumento o reducción en el grado de mucositis oral (MO) esperado de al menos 1 punto a la segunda

semana de tratamiento; considerando una desviación estándar de 1.8; un error alfa de 0,05 y un poder estadístico del 90%. Reunidos los criterios, se aplicó el contraste de varianzas para muestras independientes. Se determinó que se requeriría una muestra de 26 pacientes en cada grupo (52 en total), considerando una pérdida estimada del 10%. El tamaño de muestra final fue de 53 pacientes. Para el calculó se utilizó el programa G Power 3.1.5.

3.4.2.3. Aleatorización y enmascaramiento

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento, con un esquema de aleatorización generado por el programa SAS (versión 8.02), se realizaron dos listas, en bloques de 4 pacientes, según una proporción de 1:1. Dado diseño abierto del estudio, no se cegó el tratamiento a los participantes y tampoco al responsable por la aplicación de la FBM, pero se ciego a los responsables por evaluar el grado de MO (IBPP), y la manipulación y evaluación de los datos (MPSG).

3.4.2.4. Criterios de inclusión, exclusión y consentimiento

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplieron los siguientes criterios: (1) mayores de 18 años; (2) diagnóstico y confirmación histológica de cáncer (3) en región de cavidad oral, orofaringe o nasofaringe; (4) firmaron el termo de consentimiento informado antes de que se realizara cualquier intervención relacionada al estudio; (5) siempre que el tratamiento quirúrgico o no, incluyera la radioterapia exclusiva (RT) o la quimio-radioterapia (QRT).

Los criterios de exclusión fueron: (1) tratamiento antineoplásico previo, en cualquier región y estadio; (2) pacientes programados para recibir RT paliativa (3) o que estuviesen inscritos en otro ensayo de investigación para el control de los efectos adversos del tratamiento antineoplásico; (4) que decidieran no someterse a los protocolos de tratamiento dental propuestos para adecuación de la cavidad oral, (5) o no aceptasen el uso diario de clorhexidina al 0,12% (6) y/o saltarse a tres o más sesiones seguidas de FBM (cuando en el grupo intervención); (7) que decidiera abandonar el estudio (en cualquiera de sus etapas); (8) y finalmente, por fallecimiento durante cualquier periodo de seguimiento.

3.4.2.5. Intervención

Los pacientes de ambos grupos recibieron el protocolo de atención estándar, que incluye el uso de analgésicos (pastillas y/o parches), anestésicos locales (enjuague con lidocaína), apoyo nutricional con suplementos por vía oral y apoyo logopédico. Asimismo, los pacientes asignados al GE recibieron PBM durante el tratamiento antineoplásico, de manera preventiva/curativa y los del GC, enjuagues de clorhexidina al 0,12% 3 veces al día durante 1 minuto.

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.4.2.6. Irradiación Láser

Los pacientes del GE recibieron FBM intraoral y algunos puntos extraorales, aproximadamente 30 min., antes o después de la fracción diaria de RT. Las sesiones se realizaron a diario, cinco veces a la semana (de lunes a viernes), durante todo el curso de RT.

Cada sesión de FBM se realizó con el mismo aparato láser de diodo (Laser Duo, MMOptics Ltda., São Carlos, Brazil) y por el mismo dentista capacitado (GCVC). El aparato láser en cuestión emite luz roja (660 nm) e infrarroja (808 nm), de manera continua, a una potencia de 100 mW, tiene el diámetro del spot de salida de 0.03 cm^2, entregando una dosis de 0,1 Joule/segundo (J/s.) por punto (p/p).

En cada sesión se les aplicó; Intraoral, con láser rojo, al menos 78 puntos (variando de acuerdo con el tamaño de la cavidad oral de cada paciente) distribuidos a lo largo de la mucosa oral derecha e izquierda, comisura labial bilateral, parte interna del labio superior e inferior, en vientre, dorso, y suelo de lengua bilateral, paladar duro y blando (incluido pilares amigdalinos y úvula) y zona retromolar, la aplicación se realizó con emisión de láser de manera continua y en contacto con la mucosa, siempre que fuese posible, y durante 10 s (1J) por punto; Extraoral, con el láser infrarrojo, se aplicaron diez puntos, tres en cada glándula parótida y dos a cada gandula submandibular, perpendicular y en contacto con la piel y durante 20 s (2J) por punto. Más especificaciones a cerca del aparato láser y de del protocolo utilizado en el ensayo clínico se aprecian en la tabla 4.

No se administró la FBM sobre un sitio de tumor activo. En los casos en que el paciente no había pasado por resección quirúrgica del tumor previamente a la RT, se procedió a una adaptación del protocolo para que la FBM solamente se aplicará sobre la región sana. En todas las sesiones, tanto el paciente cuanto el operador, utilizaban gafas de seguridad, propias para cada longitud de onda empleada. Para fines de control de infecciones, se realizó una rutina de desinfección sistemática con alcohol etílico al 70% antes y después de cada sesión, y se utilizó una película plástica desechable para protección del aparato.

3.4.2.7. Evaluación de los objetivos primarios y secundarios

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron plenamente informados de las características del estudio e invitados a participar. A los que aceptaron, se les recogieron los datos demográficos, el género, la edad, los hábitos, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol, y el grado de higiene bucal. Además, se recopiló las variables clínicas del estadio de la enfermedad, la localización y estadio del tumor (AJCC 8ª edición) y clasificación TNM (95), y los protocolos del tratamiento antineoplásico. Además, a todos los pacientes se les realizó antes de iniciar el tratamiento antineoplásico; una evaluación clínica y bucal completa, incluyendo una ortopantomografía dental; un protocolo de cuidado

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

bucal, que incluyó tratamiento dental cuando fue necesario (raspado, empaste, exodoncia), e instrucciones sobre el cuidado bucal durante el tratamiento antineoplásico (96).

La evaluación basal del paciente se realizó siempre antes de empezar el tratamiento antineoplásico, generalmente en la cita con la unidad de medicina oral de la facultad de odontología de la USC, para adecuación del medio bucal. Las demás evaluaciones se realizaron en una consulta junto al servicio de enfermería de la unidad radiológica del CHUS. El protocolo de seguimiento incluyó 6 sesiones, una por semana, durante el tratamiento antineoplásico, y 4 sesiones, a los 15 días, 2, 3 y 6 meses después de finalizado el tratamiento antineoplásico. La evaluación clínica se realizó siempre por el mismo dentista (IBPP), mediante examen intraoral y extraoral.

El objetivo primario es evaluar la presencia y la gravedad de la MO en los grupos del estudio. Los objetivos secundarios incluyeron la gravedad del dolor y de la disgeusia, de la hiposalivación, de la xerostomía y del trismo.

La evaluación clínica se realizó semanalmente y evaluó; la presencia de MO, de manera dicotómica (sí / no), y su gravedad, calificando de 0 a 4, según propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (97).

La evaluación del dolor y de la disgeusia se realizó a partir del análisis subjetivo auto informado, realizado a través de la escala EVA, se obtuvo valoraciones comprendidas del 0 al 10 (0 – no presenta dolor / disgeusia, 10 – el peor dolor / disgeusia posible). Para mejor análisis de los resultados, cuando fue necesario se procedió a clasificar en rangos, 1 - 3 leve, 4 - 6 moderada, 7 - 10 severa.

Se verificó la ocurrencia de hiposalivación a través del test de saliva global no estimulado (TSG I) y estimulado (TSG II). Utilizando una tira de papel absorbible con escala milimétrica (mm), se realizó el test de Schirmer modificado (98,99). Se indicó a los participantes que no comieran ni bebieran, cualquier cosa, durante la hora que antecediera cada visita en la cual se fuera mensurar la TSG. Para mejor análisis de los resultados, en algunos momentos se consideró la media en mm/5min., y en otros se estableció las valoraciones de; < 30 mm/5min. – hiposalivación extrema, del 30 al 36.99 mm/5min. – hiposalivación moderada, y ≥ 37 mm/5min. – salivación normal, para el TSG I. Y < 50 mm/5min. - hipofunción glandular, ≥ 50 mm/5min - función glandular normal, para el TSG II (99).

Se les entregó a los pacientes el cuestionario del Xerostomia Inventory (XI) validado al español (XI-Sp) (100). Se trata de una escala subjetiva, compuesta por 11 ítems (medidos en una escala tipo Likert), divididos en cinco categorías, que clasifica la xerostomía en un score de severidad de 11 a 55, cuanto más alta la puntuación final, más grave será la xerostomía (101). Nuevamente, cuando fue necesario, para mejor análisis de los resultados,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

se estableció los rangos; 11 - 21 no xerostomia, 22 - 32 xerostomia leve, 33 - 43 xerostomia moderada y 44 - 55 xerostomia severa.

La apertura bucal se midió posicionando un pie de rey entre el borde del incisivo central superior derecho y el borde del incisivo central inferior derecho (en pacientes dentados), o en los puntos de las crestas alveolares correspondientes a la anterior ubicación (en pacientes edéntulos). Se registró la apertura bucal en milímetros (mm). Para el análisis de resultados se consideró la medida en mm, o la evaluación dicotómica (sí / no), estableciendo para "sí" una apertura bucal $\leq$ 35 mm (102).

3.4.2.8 Análisis estadístico

Los análisis de los datos demográficos, las características clínico-patológicas y los resultados clínicos recolectados en el periodo pretratamiento (periodo base) se realizaron mediante cálculos estadísticos descriptivos basados en la media, la mediana, la desviación estándar y los valores de proporción. El análisis de las variables de interés primario y secundario consta de comparaciones entre los dos grupos (GE vs. GC) e incluye el cálculo de medidas de tendencia central (Media) y desviación estándar (DE), para variables cuantitativas, y distribuciones de frecuencias (%) para las variables cualitativas. El análisis univariado para muestras independientes se realizó mediante la prueba *t de Student* (paramétrico) o la prueba *U de Mann Whitney* (no paramétrico), cuando la suposición de la distribución normal evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov no fue alcanzada.

Para verificar la frecuencia de ocurrencia de la variable de interés, se aplicó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. A través de un análisis de regresión logística multinomial secuencial para las variables de estudio, se calculó, cuando posible, el odds ratio (OR) para la MO, TSG I y II. El análisis de variancia de medidas repetidas se hizo para los resultados disgeusia, TSG I y II, y xerostomía, para ello se utilizó la ANOVA o la prueba de Friedman (no paramétrico. Se consideró el tiempo como la medida repetida y el grupo de estudio como la variable independiente. El nivel de significancia adoptado fue para valores *de* $p \leq 0{,}05$. Los datos obtenidos en el estudio se analizaron estadísticamente con el software SPSS 28.0 (IBM Inc., Madrid, España).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4
Discusión

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. DISCUSIÓN

Esta Tesis Doctoral analiza el impacto de la FBM en diferentes efectos adversos y patologías que afectan a la cavidad oral, derivados de distintas causas. Los resultados obtenidos en cada uno de los estudios incluidos confirman el gran valor de este tratamiento, no sólo en cuanto a la curación, sino también en cuanto a la prevención y mejora del pronóstico. Aunque en ninguno de los estudios que componen esta tesis doctoral se han realizado mediciones de los niveles de citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento u otros biomarcadores, ésta se sustenta en los hallazgos de los mecanismos moleculares de la FBM descritos por otros autores (22,25,103–105), que se consideran esenciales para comprender cada uno de los efectos clínicos que se observan durante todo este proceso y permiten explicar el papel beneficioso de los resultados presentados.

El proceso inflamatorio es un componente clave en la mayoría de las patologías incluso en las orales y al mismo tiempo, fundamental para la **reparación tisular** (106). Comprender los mecanismos de la FBM, consiste en recordar y observar los eventos clínicos inherentes a la inflamación, un mecanismo complejo que se caracteriza por **cinco signos cardinales**; el ***(1)* rubor o enrojecimiento y el *(2)* calor,** que resultan del aumento del flujo sanguíneo en la región diana, debido a la vasodilatación de los capilares. Esto ocurre como respuesta inicial a la liberación de mediadores químicos como la histamina, prostaglandinas y óxido nítrico, que incrementan la circulación local. El ***(3)* t*umor o edema,*** resultante de la acumulación de líquido en los tejidos debido al aumento de la permeabilidad vascular que puede, además, contribuir a la compresión de las terminaciones nerviosas produciendo ***(4)*** d**olor,** que deriva de la activación de los nociceptores por mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas y la bradicinina. Finalmente, la ***(5)* pérdida de función**, se refleja en la limitación funcional provocada por la combinación de los factores anteriores (106,107).

Desde este enfoque, los tres principales efectos atribuidos a la FBM —modulación de la inflamación, reparación tisular y analgesia— están interrelacionados, y en conjunto contribuyen para acelerar la resolución de todas las fases de la inflamación (irritativa, vascular, exudativa, degenerativa y reparativa), proceso fisiológico fundamental en la respuesta del cuerpo ante lesiones (106,108). Diversos estudios han demostrado que la FBM logra acelerar estos efectos mediante interacciones que ocurren principalmente en las mitocondrias, y regulan el estrés oxidativo celular, controlando la concentración de ON (21,48,109), lo que consecuentemente influye en el control de los niveles de citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-1β, y TNF-α y citoquinas antiinflamatorias IL-10 (26,110), y de factores de crecimiento VEGF, NF-κB y TGF-β, (25,26,58,110,111). Paralelamente, promueve la regulación de mediadores inflamatorios clave, como la prostaglandina E2

UCC UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

(PGE2), generada por la actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (26,109), regula los niveles de neuropéptidos (112) y la apoptosis inducida por estrés tisular, además de favorecer la perfusión vascular de los tejidos, y por ende favorecer el drenaje linfático (113). Estos mecanismos no solo contribuyen a una respuesta inflamatoria menos exacerbada (25), reduciendo la duración e intensidad de la inflamación, sino que también previenen el daño tisular y favorecen la reparación celular (74,80,81,114–118).

Estos mecanismos no solo aceleran la curación, sino que también explican por qué signos clínicos como el dolor y el edema disminuyen más rápidamente tras la aplicación de FBM (25,108,119–121). Tales efectos combinados explican la eficacia de la FBM en la mejora de las manifestaciones clínicas observadas en patologías y efectos adversos orales (105,122,123).

La interacción entre la inflamación y la angiogénesis constituye un equilibrio dinámico, ya que ambas desempeñan un papel esencial en la respuesta del organismo a las lesiones (106). Dependiendo del contexto fisiológico o patológico, esta interacción puede resultar beneficiosa o perjudicial (62,106). La FBM actúa acelerando las fases de la inflamación, un proceso que ocurre naturalmente, pero que bajo su influencia se desarrolla de manera más eficiente y rápida (108). El primer efecto es el aumento del flujo sanguíneo en la región diana, debido a la vasodilatación y a la formación de nuevos capilares. Dichos fenómenos son desencadenados ya desde la primera agresión que sufre el organismo, por la acción de mediadores inflamatorios, citoquinas y otros factores moduladores de la angiogénesis, como el VEGF (58,113,124).

La FBM incrementa el estímulo a la microcirculación local, al modular la permeabilidad vascular y linfática, regulada por la actividad de mediadores inflamatorios, citoquinas inflamatorias y la reducción del estrés oxidativo (21,26,51,113). Este mecanismo proporciona un mayor aporte de oxígeno y nutrientes a las células, al tiempo que favorece la eliminación de desechos metabólicos, creando un entorno ideal para la reparación tisular mediante la activación y el apoyo a la angiogénesis (125). Además, el control de la permeabilidad de las membranas, atribuido a FBM, limita la acumulación de líquido en los tejidos, característica principal de la tercera fase de la inflamación: el edema (113,126). Así, se evidencia el papel modulador de la FBM, que no solo fomenta procesos regenerativos, sino que también contribuye a evitar los efectos adversos asociados a una respuesta inflamatoria exacerbada (25).

Estas capacidades de aliviar los síntomas locales, mejorar la funcionalidad y acelerar la regeneración, posicionan la FBM como una herramienta terapéutica valiosa en el manejo de diversas situaciones en cirugía y medicina oral.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.1. CONTROL DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE DOLOR, EDEMA, TRISMO Y DERIVADOS DE LA EXTRACCIÓN DE TERCEROS MOLARES INFERIORES.

Dolor, edema y trismo son los principales efectos secundarios asociados a la extracción de los terceros molares inferiores. Los artículos 1 y 2, corresponden, respectivamente, a una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis y a un ensayo clínico aleatorizado, realizados para evaluar el control de la FBM sobre estos efectos.

La revisión sistemática incluyó exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados, tanto con diseño de estudio paralelo, en el que un segundo paciente actúa como control, como con un diseño de boca partida, en el que el propio paciente sirve como su control. Siguiendo las recomendaciones de Lesaffre et al. (127), realizamos la extracción de datos según el diseño del estudio y, sobre todo, prestamos atención a la importancia de realizar un análisis de subgrupos. Así, la primera secuencia de metaanálisis se centró en comprobar la efectividad del tratamiento según el tipo de diseño del estudio. Esta fue una novedad que presentó nuestra revisión, ya que, otras realizadas con anterioridad no informaban claramente de la separación de los análisis de subgrupos según el diseño del estudio, ni proporcionaban una explicación de la importancia de este procedimiento.

4.1.1. Modulación de la inflamación

Debido a la **profundidad** de las estructuras a tratar, la literatura señala que la FBM logra una **mayor efectividad** utilizando **longitudes de onda infrarrojas**, cuyo espectro electromagnético abarca desde 780 hasta 980 nm (74,79–82,115,128). Estas longitudes de onda tienen una mayor capacidad de penetración en los tejidos debido a su menor absorción por la melanina y la hemoglobina (122), lo que las vuelve ideales para alcanzar estructuras más profundas como vasos sanguíneos, linfáticos y nervios (129), que son las principales estructuras de interés para reducir los efectos adversos tras la extracción del tercer molar. Por el contrario, los estudios que utilizaron una **longitud de onda** en el rango del **rojo**, o una combinación de las dos longitudes de onda (130) para dolor y edema (131–134), **no** reportan resultados **significativos** a favor de la FBM lo que concuerda con los hallazgos del artículo 1.

Otro factor importante a considerar para discutir el porqué de la mayor efectividad del FBM cuando se utiliza el láser infrarrojo es la localización de la aplicación. Los estudios que tienen un abordaje intraoral aplicando el FBM alrededor del elemento dentario, tienden a reportar una **mejor cicatrización** (133,134), pero no necesariamente una reducción del dolor (130,131,133,135) ni del edema (116,130,131,135). Por otro lado, los estudios que realizan una aplicación extraoral (79,82,115,136) o una combinación de ambas (74,80,81,114,116,137), suelen aplicar la FBM más cerca de las estructuras anatómicas de interés, logrando así resultados más exitosos. El dolor y el edema son respuestas innatas del organismo frente a la agresión quirúrgica y, por tanto, una emisión de señales para indicar

USC DE COMPOSTELA

que algo no está bien y así desencadenar los procesos necesarios para reparar las células dañadas (25,105).

4.1.2. Reducción del edema

La **reducción** de la formación del **edema** está vinculada directamente con la **modulación** de la respuesta **inflamatoria**. Al actuar reduciendo la expresión y la actividad de la COX-2 (26), la FBM consecuentemente **reduce** la síntesis de **prostaglandinas** y otras **citoquinas proinflamatorias y antinflamatorias** (109,110). Como resultado, se minimiza la apoptosis inducida por el estrés tisular (122). Además, estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos lo que favorece la microcirculación, y la modulación de la inflamación, y ayuda a controlar las señales y los síntomas del proceso inflamatorio, principalmente mediante la regulación de la presión hidrostática capilar (122), promoviendo así un mejor drenaje linfático (113,129). Los mecanismos moleculares implicados en el control de la angiogénesis y la permeabilidad de las membranas justifican los resultados clínicos observados en los artículos 1 y 2. Para el edema, por ejemplo, este efecto puede ser notablemente eficaz cuando la FBM se aplica tanto en la región quirúrgica como en la región anatómica del ganglio submandibular, como en el artículo 2.

Landucci et al. (74) y Hadad et al. (138), en consonancia con los resultados presentados en el artículo 2, informaron de que, aunque las mediciones faciales eran mayores a las 48 horas y a los 7 días del postoperatorio en ambos grupos en comparación con las mediciones iniciales, la diferencia de edema entre el grupo estudio y el grupo control era estadísticamente significativa. Por otro lado, Momeni et al. (79), no encontraron diferencias significativas entre los grupos en ningún punto temporal, aunque informaron de un aumento de las mediciones faciales en los dos primeros días en el grupo control.

4.1.3. Mitigación del dolor

El **dolor postoperatorio** puede tener origen en la **compresión provocada por el edema** o en el **daño tisular** resultante de una agresión al organismo, lo que desencadena el proceso inflamatorio. Este proceso activa la liberación de moléculas mediadoras de la inflamación, como las **citoquinas inflamatorias**, los **neuropéptidos** y las **prostaglandinas**, que a su vez estimulan los **nociceptores** responsables de la percepción del dolor (74,79–82,114–116). La FBM **aumenta** el **metabolismo celular**, lo que **aumenta** la producción de **ATP** y también **aumenta** la **síntesis de endorfinas** y **reduce** la liberación de **transmisores nociceptivos**, lo que favorece la **restauración** de **las membranas neuronales** y en consecuencia **reduce** la **transmisión del dolor** (113).

Coincidiendo con los resultados del artículo 2, en un ensayo aleatorizado, Sigaroodi et al. (80) observaron diferencias significativas en los niveles de dolor entre los grupos de estudio y control en todos los períodos de evaluación postoperatoria. En ambos estudios, la

intensidad del dolor alcanzó su punto máximo a las 12 horas del postoperatorio para ambos grupos y, a partir de la siguiente evaluación a las 24 horas, comenzó a disminuir, estabilizándose a los tres días del postoperatorio para el grupo de estudio y a los 7 días para el grupo de control.

Momeni et al. (79) en uno de sus estudios, encontraron resultados significativos para el dolor utilizando un láser infrarrojo (940 nm) con 20 segundos de aplicación por punto. En cambio, en su estudio anterior (135), en el que utilizaron el mismo dispositivo y los mismos parámetros pero con aplicaciones de 30 segundos por punto, no se obtuvieron resultados significativos. Sigaroodi et al. (80) y Eshghpour et al. (78) también comunicaron resultados satisfactorios utilizando láseres infrarrojos (808 nm y 810 nm, respectivamente), con aplicaciones de 30 segundos por punto. Sin embargo, Alan et al. (139) aplicaron 810 nm durante 40 segundos y no obtuvieron buenos resultados.

Se preveía que el grupo que recibió FBM tendría una menor necesidad de medicación de rescate, ya que todos los resultados primarios mostraron diferencias significativas entre los grupos, y estudios previos han informado de una reducción del uso de analgésicos cuando los pacientes recibían la FBM (79,81,82). La FBM influye en las fibras nerviosas de dos maneras: directamente, mediante el control de los niveles de neuropéptidos (112), y reduciendo la compresión sobre ellas, ya que disminuye el edema de los tejidos blandos alrededor del lecho quirúrgico (122).

4.1.4. Trismo

En cuanto a la reducción de la apertura bucal, el metaanálisis no identificó diferencias significativas entre los grupos FBM y control. Sin embargo, se observó que ninguno de los estudios incluidos aplicó un protocolo que considerara la articulación temporomandibular . Es cierto que, el **trismo postoperatorio** puede originarse a partir de diversos factores como el **edema facial** , el **traumatismo** en los **músculos masticatorios** o en la estructura **articular**, daños generalmente causados por un largo período de apertura bucal (140).

El estudio Momeni et al. (21), fue el único en que el grupo que recibió FBM mostró una reducción a las 48 horas postoperatorias, volviendo a las medidas preoperatorias 7 días después de la cirugía. En contraste, el grupo control, mostró una reducción de la apertura bucal en ambos momentos evaluados, lo que generó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en todos los periodos de evaluación. Estos hallazgos son coincidentes con los resultados reportados en el artículo 2.

4.1.5. Desarrollo del protocolo FBM

USC DE COMPOSTELA

La revisión sistemática evidenció una alta heterogeneidad en los protocolos de los estudios incluidos, lo que destaca la necesidad de realizar investigaciones con un mayor

tamaño de muestra y protocolos que se ajusten a los parámetros óptimos identificados. Para estimular eficazmente los procesos biológicos mediante FBM, es fundamental una dosis adecuada de energía (5,63). Se ha observado que dosis bajas son más eficaces para la reparación tisular, mientras que dosis más altas resultan útiles para modular la inflamación y controlar el dolor (63,122).

Los resultados más consistentes se obtuvieron en estudios que utilizaron láser infrarrojo, debido a su capacidad de penetrar más profundamente en los tejidos. La revisión concluyó que las aplicaciones intraorales y extraorales de FBM, realizadas en una única sesión durante el postoperatorio inmediato, son eficaces para reducir el dolor y el edema tras la extracción de terceros molares (74,79,116,132,136). Sesiones adicionales realizadas a las 48 horas o 7 días posteriores no parecen justificadas, ya que los efectos adversos están asociados principalmente a la inflamación aguda, un proceso de corta duración que, con la aplicación de FBM, sigue un ritmo acelerado (45,108). Así, es esperado que signos como el dolor y el edema desaparezcan más rápidamente, haciendo innecesarias sesiones adicionales pasadas las primeras 48 horas.

En el artículo **2**, se desarrolló y aplicó un protocolo basado en parámetros previamente validados en estudios exitosos para el manejo de los efectos adversos tras la extracción de terceros molares, los cuales informan un rango de energía total de 12-48 J y densidades de 7,5-142,51 J/cm² (74,78–80,82). Se tomaron en cuenta el área de aplicación, número de sesiones, frecuencia del láser, longitud de onda y energía por punto, tomando como referencia estudios previos que verificaron la reducción de dolor, edema y trismo (74,78–80,82).

Estos parámetros guiaron el diseño del protocolo del artículo 2, el cual demostró ser eficaz para acelerar el proceso inflamatorio y reducir significativamente el dolor y el edema en el postoperatorio inmediato. El protocolo desarrollado y aplicado, utilizó una energía de 3 J y una dosis de 99,9 J/cm² por punto, **parámetros** que se encuentran **dentro de la ventana terapéutica propuesta para** afecciones como el dolor y el edema (141–143). Sin embargo, se estima que la dosis real recibida por los tejidos diana fue de aproximadamente 9 J/cm², debido a la profundidad en que se encuentran. Esta estimación se basa en estudios que informan de un alto grado de dispersión óptica que afecta a las fuentes láser rojas e infrarrojas, lo que provoca pérdidas de energía (42,144). Para una profundidad de penetración de 1 cm, los tejidos sólo reciben aproximadamente el 10% de la energía aplicada en la superficie (129).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 1. Protocolo de FBM para control de los efectos adversos post-extración de terceros molares utilizado en el artículo 2 y desarrollado en base a los datos disponibles em la literatura y en los resultados del artículo 1.

Parámetros	Unidad	Notas adicionales
Fuente de luz	infrarrojo	
Longitud de onda	808 nm	
Modo de funcionamiento	Continuo	Puntual, en contacto
Potencia	0,1 W	
Tamaño del punto	0,03 cm^2	
Densidad de potencia	3,33 W/cm^2	Por punto
Duración de la exposición	30 s	Por punto
Dosis de energía	99,99 J/cm^2	Por punto
Energía	3 J	Por punto
Energía acumulada	10 J	Por sesión
Descripción del tratamiento	10 puntos intra o extraoral	1 sesión postoperatoria

4.2. CICATRIZACIÓN Y REGENERACIÓN DE LOS TEJIDOS ÓSEO Y PERI-IMPLANTARES

4.2.1. Reparación tisular

Las interacciones fotoquímicas y fotobiológicas son las responsables de generar la energía que acelera la reparación celular y modula la inflamación, lo que se traduce en resultados clínicos como una menor exacerbación de la inflamación en las mucosas (25), tal y como se describe en los hallazgos del artículo 3. La creciente demanda de resultados mejores y más predecibles en términos de curación e inflamación postoperatoria ha impulsado el uso de FBM después de la cirugía de implantes (119,120). Sin embargo, hasta donde se tiene conocimiento, en el momento en que fue redactado el artículo 3, es el primer ensayo clínico que analiza los efectos de la irradiación con láser de diodo utilizando las longitudes de onda de 808 y 660 nm combinadas, basándose en los parámetros recomendados por Qu et al. (145). Este enfoque tiene como objetivo lograr un efecto terapéutico significativo, mejorando la cicatrización en la interfaz hueso/implante y como consecuencia acelerando la estabilidad del implante, reduciendo la inflamación y mejorando la cicatrización del tejido peri-implantar.

En los procesos biológicos que tienen lugar tras la cirugía de implantes dentales, uno de los aspectos más relevantes es la **osteointegración**. Aunque se logre una buena estabilidad primaria, en los primeros días tras la colocación del implante, el hueso experimenta un proceso de remodelación que provoca una reducción temporal de la **estabilidad** del implante (146). En cuanto a la **cicatrización** de la encía, esta puede producirse por primera intención o por segunda intención. La cicatrización por primera intención ocurre cuando el implante queda sumergido y se realiza una sutura borde a borde,

lo que favorece una cicatrización más rápida y con menor riesgo de infección. Por otro lado, la cicatrización por segunda intención tiene lugar cuando se coloca un pilar de cicatrización sobre el implante (*one-abutment-one-time*), lo que evita una cirugía de reapertura para acceder al implante. Sin embargo, este proceso suele prolongar el tiempo de cicatrización y presentar un mayor riesgo de infección en comparación con la cicatrización por primera intención (147).

4.2.2. Estabilidad y osteointegración

En el artículo 3, tras la colocación de implantes *one-abutment-one-time* con una estabilidad primaria exitosa, se observó, que el grupo FBM+ fue menos afectado por procesos biológicos adversos inherentes al procedimiento quirúrgico. La estabilidad promedio del implante se mantuvo equilibrada en todas las mediciones de ISQ, mostrando resultados similares a los obtenidos por Torkzaban et al. (148). En su revisión, Gholami et al. (121) reportaron que algunos estudios observaron un aumento de la actividad ósea a nivel metabólico y celular del hueso irradiado, así como una regeneración ósea más rápida. En cuanto a las mediciones realizadas en este estudio, los valores medios de estabilidad progresaron de manera similar en ambos grupos a lo largo del estudio, excepto en el séptimo día. En esta fase, los implantes del grupo **FBM+** mostraron una menor reducción de la estabilidad en comparación con el período postoperatorio inmediato, en el mismo grupo. Estos hallazgos coinciden con los reportados en estudios anteriores (148–150), que también observaron una **tendencia más lenta a la pérdida de estabilidad** durante los primeros **10-15 días en los implantes del** grupo FBM+. Este comportamiento podría estar justificado por la **mayor actividad ósea** inducida por la **FBM**, que acelera tanto la **remodelación ósea** como el proceso de **osteointegración** del implante (150).

Tras la reducción de la estabilidad inicial**, ambos grupos** experimentaron un **aumento progresivo del ISQ**, alcanzando en la semana 8, valores muy similares a los iniciales. Este patrón de disminución inicial seguido de un aumento en la estabilidad del implante ha sido descrito previamente en otros estudios (148,149). Aunque estudios en modelos animales han reportado un **aumento significativo de la osteointegración** en grupos **FBM+** utilizando longitudes de onda infrarrojas (151,152), en el artículo 3 la aplicación de FBM **no mejoró significativamente y tampoco aceleró el tiempo** necesario para que el implante alcanzara su **estabilidad final**. Estos resultados son consistentes con otros estudios que han tenido un tiempo de seguimiento similar (119,148,150,153).

4.2.3. Inflamación y cicatrización de la mucosa

Las respuestas de **inflamación** y **cicatrización** obtenidas para el **grupo FBM**, tanto en la evaluación objetiva como en la escala HI, fueron considerablemente mejores que las obtenidas para el grupo control. El **65%** de los implantes del grupo FBM **no** presentaron ninguna **inflamación subjetiva**, y el **45%** de este mismo grupo alcanzó la **puntuación**

máxima en la escala HI. No fue posible realizar un análisis comparativo debido a que no se encontraron estudios previos en los que se evaluara el efecto del FBM en la cicatrización e inflamación de las encías tras la cirugía de implantes (88).

Según lo observado por Bozkaya et al., la **mejor respuesta inflamatoria** y **cicatrizante** encontrada en el grupo de **FBM** podría estar relacionada **con posibles efectos antimicrobianos**, ya que, en su estudio, encontraron que el grupo FBM, presentó una **reducción significativa** en el **nivel de bacterias patógenas periodontales** en comparación con el grupo control. Además, otros estudios han reportado un aumento en los factores de crecimiento y moléculas antiinflamatorias en grupos FBM (25,103–105), lo que justifica los resultados obtenidos en el artículo 3, y confirma la idea de que acelerar la señalización del proceso inflamatorio estimula la vascularización de la mucosa y favorece los procesos de cicatrización (146).

4.2.4. Desarrollo del protocolo FBM

La ausencia de un protocolo FBM específico ha sido destacada por varios autores como un problema (119,145,154). Esto se debe, entre otros factores, a la heterogeneidad de las características y parámetros de los dispositivos láser disponibles en el mercado (126,154). Es importante señalar que los **parámetros FBM** que son **efectivos** en un **tipo celular** no necesariamente lo serán en otro. En otras palabras, **la ventana terapéutica** ideal para los tejidos duros no es la misma que para los tejidos blandos, así como seguramente la ventana para lograr resultados favorables en la osteointegración en animales no tiene la misma efectividad en humanos (85,104).

El **control del nivel de energía** empleado es fundamental, ya que una **estimulación insuficiente** puede **no activar** una **respuesta celular** mientras que una **estimulación excesiva** puede **inhibirla** o incluso desactivarla (120,126,155). Esto implica que debe existir una **estimulación óptima** dentro de un **rango** de densidad de energía (**dosis**). Este rango, **conocido como ventana terapéutica, dosis-respuesta bifásica o curva de Arndt-Schulz** (5,126,155), es el responsable de la activación celular. Si no se alcanza la estimulación **necesaria** o si se sobrepasa, el protocolo FBM sería inadecuado y no funcionaría.

El protocolo aplicado se desarrolló tomando como base valores dentro del rango de la ventana terapéutica, compatibles con los resultados favorables encontrados en la literatura científica (121,141). La terapia FBM se aplicó en dos ocasiones; inmediatamente después de la cirugía, protocolo de láser rojo e infrarrojo completo, y a los 7 días postoperatorios, solo el protocolo infrarrojo. La dosis aplicada en cada sesión fue de 266,66 J/cm² con láser infrarrojo, para tejido óseo y 66,66 J/cm² con láser rojo, para tejido mucoso.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 2. Protocolo de FBM para cicatrización del tejido óseo y peri-implantar, desarrollado en base a los datos disponibles em la literatura y utilizado en el artículo 3.

Parámetros	Unidad		Notas adicionales
Fuente de luz	infrarrojo	rojo	
Longitud de onda	808 nm	660 nm	
Modo de funcionamiento	Continuo		Puntual, en contacto
Potencia	0,1 W		
Tamaño del punto	0,03 cm^2		
Densidad de potencia	3,33 W/cm^2		Por punto
Duración de la exposición	40 s	20 s	Por punto
Dosis de energía	133,33 J/cm^2	66,66 J/cm^2	Por punto
Energía	4 J	2 J	Por punto
Energía acumulada	8 J	2 J	Por diente
Descripción del tratamiento	1 punto por cara vestibular y 1 punto por cara palatina o lingual, por diente.	1 punto por cara oclusal	1 sesión postoperatoria inmediata. *1 sesión a los 7 días postoperatorio.

4.3. IMPACTO EN EL DOLOR DE ORIGEN NEUROPÁTICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA

El artículo 4 es una revisión sistemática con metaanálisis que evalúa la efectividad de la FBM para reducir la sensación de ardor, considerada un tipo de dolor, reportada por pacientes con **SBA**. El diagnóstico y tratamiento del SBA aún no está muy claro, ya que se considera una enfermedad multifactorial, con componentes neuropáticos, endocrinos y psicológicos (156). Por esta razón, es fundamental realizar una historia clínica detallada, que incluya tanto la salud general como la bucodental, complementada por estudios diagnósticos como hemograma completo, determinación de hierro sérico, niveles de vitamina B12, folato y glucosa en sangre. Además, es crucial educar a los pacientes sobre la naturaleza crónica de la enfermedad y la baja probabilidad de malignidad, para reducir la ansiedad y evitar el desarrollo de cancerofobia (157,158).

Actualmente, las estrategias terapéuticas para el tratamiento del SBA se centran en el intento de mitigar el dolor y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud mediante la reducción de la xerostomía, el nivel de estrés y la ansiedad (157).

4.3.1. Mitigación del dolor

Los estudios de Barbosa et al. y Arduino et al., que compara la eficacia del láser rojo frente al ácido alfa lipoico (ALA) (159) y del láser infrarrojo frente al clonazepam (160), respectivamente. Han reportado resultados similares en ambos tratamientos. Con resultados terapéuticos del láser ligeramente mejores, con la ventaja de no presentar efectos adversos.

Sin embargo, destacan la necesidad de realizar ensayos controlados aleatorizados más amplios y con enfoques terapéuticos controlados con placebo, para confirmar su efectividad (159,160).

En el estudio de Valenzuela et al. (161), que incluyó tres grupos (grupo I y grupo II con láser activo en modo infrarrojo, y grupo III con láser apagado), se observó que las puntuaciones obtenidas de los pacientes tratados con FBM mostraron una disminución significativa de la sensación de quemazón desde el inicio, mientras que el grupo control no registró diferencias significativas en ningún momento de la evaluación. Y tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos I y II que recibieron diferentes dosis de FBM. Por su parte, Spanemberg et al. (162), dividieron su muestra poblacional en cuatro grupos, pero al incluirlos en la revisión, solo consideraron los grupos II, III y IV, en los que se utilizó irradiación infrarroja, roja y láser apagado, respectivamente, con la misma frecuencia y número de sesiones. Aunque al final del tratamiento todos los grupos mostraron mejoría, los resultados fueron significativamente mejores en el grupo con irradiación infrarroja, sin diferencias significativas entre los grupos con láser rojo y láser apagado. El estudio de Antonić et al. (111) también informó que el uso de láser infrarrojo fue más efectivo que el uso de láser rojo.

En su estudio, Bardellini et al. (163) utilizaron un dispositivo láser con irradiación en longitudes de onda de rojo e infrarrojo combinadas y reportaron que después del ciclo completo de terapia, los pacientes tratados con FBM informaron una disminución significativa de los síntomas, que se mantuvo en el seguimiento de un mes. De igual forma, Arbabi et al. (164) y Spanenberg et al. (162) demostraron que el uso de FBM disminuye significativamente la sensación de ardor en pacientes que sufren de SBA. Y en el estudio de de Pedro et al. (165), el 100% de los pacientes tratados con SBA experimentarón una reducción del dolor tras el tratamiento, con una mejoría que se mantuvo estable en el seguimiento de un mes, y en el 90% a los 4 meses, sin variación en el grupo de control.

En contraste, Škrinjar et al. (166), describen una mejoría en los síntomas de ardor, al finalizar la terapia en todos los pacientes, independientemente de si recibieron FBM o formaron parte del grupo control. Este hallazgo resalta la necesidad de realizar más investigaciones para entender los efectos de la FBM en el tratamiento del SBA.

4.3.2. Evaluación de la calidad de vida en la salud, OHIP-14

De Pedro et al. (165) informaron que los puntajes OHIP-14 disminuyeron en el grupo estudio mientras que aumentaron en el grupo control al comparar los tiempos iniciales y finales. Sin embargo, no se registraron diferencias significativas entre ambos grupos. Por otro lado, Bardellini et al. (163) y Arbabi et al. (164), destacaron que el uso de FBM se asoció con una mejoría (disminución) en el puntaje, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento y control.

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Según Valenzuela et al. (161), los grupos de pacientes tratados con FBM mostraron una disminución significativa en los puntajes en las primeras dos semanas de tratamiento, estabilizándose al comparar la 2ª y 4ª semana, correspondientes a la mitad y al final del tratamiento. No se observaron diferencias significativas entre los grupos que recibieron diferentes dosis de FBM, ni en los pacientes del grupo control en ninguno de los momentos de evaluación.

En el estudio de Spanemberg et al. (162), se observó una disminución significativa de las puntuaciones tanto en el grupo FBM como en el grupo de control al comparar la evaluación al inicio y al final del tratamiento, y esta mejoría se mantuvo en el seguimiento de ocho semanas. Siendo la diferencia significativa en el grupo de láser infrarrojo, y no significativa entre los grupos láser rojo y control.

4.3.3. Desarrollo del protocolo FBM

En el artículo 4, se verificó el papel del láser blando como una herramienta eficaz para el manejo del SBA, y fue posible demostrar su efectividad en la reducción del ardor / dolor. Adicionalmente, algunos estudios incluyeron una evaluación de la calidad de vida, que también mostró una mejora significativa en la comparación del tratamiento con FBM y control.

Se evaluaron láseres rojo e infrarrojo, con mejores resultados en la reducción del dolor y la mejora de la calidad de vida asociados al uso del láser rojo, (159,164,166). Este hallazgo contrasta con la literatura, que sugiere una mayor efectividad de longitudes de onda infrarroja en afecciones que implican tejidos diana profundos, como fibras nerviosas (105,167,168). En base a esta evidencia, se desarrolló un protocolo de FBM con láser infrarrojo que consideró la dosis empleada, la frecuencia de las sesiones y el tiempo de seguimiento

El protocolo creado consiste en 8 sesiones de FBM con láser infrarrojo, aplicando una dosis de 99,99 J/cm² por punto durante 30 segundos en las regiones de la cavidad oral donde los pacientes reportaron molestias. El seguimiento se realizó a los dos y seis meses tras finalizar las sesiones. Los resultados obtenidos con este protocolo serán presentados en un ensayo clínico que actualmente se encuentra en fase de redacción.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 3. Protocolo de FBM para SBA, desarrollado con base a los datos disponibles em la literatura y en los resultados del artículo 4.

Parámetros	Unidad	Notas adicionales
Fuente de luz	infrarrojo	
Longitud de onda	808 nm	
Modo de funcionamiento	Continuo	Puntual, en contacto
Potencia	0,1 W	
Tamaño del punto	0,03 cm^2	
Densidad de potencia	3,33 W/cm^2	Por punto
Duración de la exposición	30 s	Por punto
Dosis de energía	99,99 J/cm^2	Por punto
Energía	3 J	Por punto
Energía acumulada	150 J	Por sesión
Descripción del tratamiento	50 puntos (aproximadamente)	1 sesión por semana, por 8 semanas

4.4. Manejo de los efectos adversos tempranos y tardíos del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

La FBM ha demostrado ser eficaz en reducir significativamente la inflamación, acelerar la cicatrización y prevenir la fibrosis tisular en los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico para cáncer de cabeza y cuello, lo que contribuye a mitigar y reparar el daño ocasionado en las mucosas y las glándulas salivales como consecuencia de los tratamientos antineoplásicos (123,169–173). Estos efectos están respaldados por estudios que indican una disminución en la severidad de las lesiones orales y de la hiposalivación en estos pacientes cuando tratados con FBM (25,117).

Casi todos los efectos adversos relatados en el artículo **no publicado** podrían considerarse pérdida de función. Por ejemplo, la mucositis representa una pérdida de continuidad en la membrana mucosa, lo que configura una pérdida de función de la mucosa oral. El dolor asociado a la mucositis es una señal directa de esta pérdida de función, al igual que la hiposalivación y la disgeusia.

4.4.1. Reparación tisular

El artículo 5 y el artículo no publicado reportan resultados clínicos que destacan los efectos de la FBM en la reparación de tejidos, tanto duros como blandos. En este contexto, se subraya su capacidad para estimular la angiogénesis, mejorar la microcirculación y favorecer la diferenciación celular. Asimismo, se observa la modulación de procesos clave, como la proliferación de osteoblastos y fibroblastos, además la síntesis de colágeno y matriz extracelular (124,169). Estos mecanismos son esenciales para la regeneración ósea y mucosa en los contextos descritos en dichos artículos.

USC DE SANTIAGO

4.4.1.1. Osteorradionecrosis

La ORN es una complicación tardía grave, de manejo difícil y costoso (174). Aunque se hayan propuesto dos posibles teorías, su fisiopatología sigue siendo incierta. La hipótesis inicialmente propuesta por Marx (175), que se basa en la hipoxia, hipovascularidad e hipocelularidad (3 Hs), que conducirían a una herida que no cicatriza, ha sido cuestionada recientemente, debido a la falta de respaldo en estudios posteriores (176,177). En 2004, Delanian (178) propuso una nueva hipótesis, ampliamente aceptada en la actualidad, que propone que la radiación induce un proceso fibroatrófico. Este proceso incluye la generación de radicales libres, disfunción endotelial, inflamación, trombosis microvascular, fibrosis, remodelación tisular y, en última instancia, necrosis ósea y tisular.

En la década de 1960, la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) fue empleada como tratamiento complementario para la ORN (175), como complemento a los colgajos de tejidos blandos y en el manejo de tejidos irradiados. Aunque inicialmente la OHB mostró resultados prometedores (179), la literatura científica actual muestra resultados inconsistentes con respecto a su eficacia (180).

Entre los abordajes quirúrgicos descritos destacan la secuestrectomía y el desbridamiento, los colgajos libres o pediculados de tejido blando, y los injertos en bloque. En cuanto a los tratamientos farmacológicos, el protocolo con pentoxifilina-tocoferol, con o sin clodronato (PENTOCLO), ha mostrado resultados satisfactorios (181). Otras opciones incluyen la OHB, ozonoterapia, antibióticos, vitamina E tópica, y recientemente, factores plasmáticos modificados como el L-PRF, teriparatida y FBM (182–185).

Para controlar la enfermedad en sus estadios iniciales, se recomienda un manejo conservador (174,186). En este contexto, la FBM se presenta como una terapia prometedora gracias a su capacidad para modular la inflamación y la angiogénesis (187). Este tratamiento promueve la regeneración de tejidos dañados y mejora la vascularización, optimizando el entorno tisular para la reparación de tejidos blandos y óseos. Estos efectos contribuyen a la oxigenación y al aporte de nutrientes a los tejidos afectados, auxiliando a la reducción de la fibrosis tisular y a ralentizar la progresión de la necrosis ósea (186,188,189). En una serie de casos, Ribeiro et al. (185) respaldándose en estudios que destacaban la eficacia de la FBM en, el proceso de cicatrización de la mucosa oral (187,190), y en minimizar la fase exudativa de la inflamación, potencializar la cicatrización y favorecer la proliferación y transformación de fibroblastos y miofibroblastos, mediante la liberación de factores de crecimiento (124,187).

En los estadios avanzados o en recidivas, se recurre a la reconstrucción quirúrgica, incluye la resección de la mandíbula y uso de colgajos libres, especialmente en estadios avanzados (estadio III) (191). Estas intervenciones son técnicamente complejas debido a las dificultades para identificar y disecar vasos receptores adecuados, que suelen localizarse fuera del campo irradiado, generalmente en el cuello contralateral (192).

USC DE COMPOSTELA

El artículo 5, una revisión sistemática llevada a cabo en 2020, analizó los distintos enfoques terapéuticos disponibles para la ORN y constató que, hasta ese momento, solo existía un estudio sobre el uso de la FBM asociada con la terapia fotodinámica (185). Dicho estudio, incluyó a 20 pacientes con ORN en diferentes estadios y reportó una tasa del 100% de remisión. Además, durante un seguimiento de dos años no se observaron recurrencias de las lesiones. Estos hallazgos subrayan la eficacia de la FBM como una posible terapia no invasiva y prometedora en el manejo conservador de tejidos duros y blandos irradiados (124,185).

Los resultados del artículo 5, el tratamiento combinado quirúrgico y/o farmacológico, especialmente con PENTOCLO, es actualmente el que ofrece las mejores tasas de curación según la literatura disponible. Sin embargo, parece evidente que la intervención temprana mediante métodos conservadores mejora significativamente el pronóstico de la ORN. En un intento de expandir los métodos de tratamiento menos invasivos, es imprescindible realizar más ensayos clínicos controlados que incluyan grupos de control bien definidos, a fin de establecer protocolos terapéuticos más eficaces que combinen enfoques quirúrgicos conservadores con la terapia FBM.

4.4.1.2. Mucositis

La MASCC (*Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) y la ESMO (*European Society for Medical Oncology*) han incorporado recomendaciones sobre el uso de la FBM para el tratamiento de la mucositis oral (MO) (193,194). Estas directrices no solo abordan la profilaxis y el tratamiento de la mucositis oral, sino que también incluyen otras toxicidades orales asociadas a los tratamientos antineoplásicos (123,193–195).

La primera directriz del MASCC que recomendó la profilaxis con FBM para la MO se refería específicamente a pacientes sometidos a radioterapia en la región de cabeza y cuello sin quimioterapia concomitante, en quienes se reportó una incidencia de aproximadamente el 90% de desarrollo de mucositis oral clínicamente significativa (194,196). Sin embargo, su última actualización amplió la recomendación de FBM profiláctica a pacientes que reciben QRT ya que el 100% de estos pacientes tienen el potencial de experimentar mucositis oral clínicamente significativa (194,196).

Los resultados observados en el ensayo clínico, que se incluye en esta tesis doctoral como artículo no publicado, coinciden con estos datos, ya que todos los pacientes del estudio experimentaron algún grado de mucositis oral. Sin embargo, ninguno de los pacientes de ninguno de los grupos alcanzó el grado IV de mucositis oral según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante el tratamiento.

A la FBM se le atribuye la capacidad de mitigar los efectos fisiopatológicos del daño celular al promover el control de la oxidación celular y la modulación de la inflamación

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

(118,194,197). Este hecho explica las diferencias observadas entre ambos grupos, ya que el grupo que recibió FBM mostró un retraso en la aparición de la MO. Solo el 15,8% de los pacientes que desarrollaron MO en la primera semana de tratamiento pertenecían al grupo FBM, y hasta la segunda y tercera semanas, ningún paciente de este grupo presentó MO de grado 3. Esta situación es semejante a la descrita por Oton-Leite et al. y Antunes et al. (170,198).

Finalmente, a los dos meses de seguimiento, ningún paciente del grupo FBM presentó MO, mientras que el 23,1% del grupo control seguía presentando MO de grado 1. Estos resultados son consistentes con estudios anteriores que han demostrado la eficacia de FBM para acelerar la cicatrización y reducir la duración de la MO (123,170,198). Además de la aplicación de FBM, variables como la localización y el estadio del tumor, así como factores individuales como la edad (joven) y el sexo (mujer), se han sugerido como predictores de riesgo para el desarrollo y la gravedad de la MO (199). Lo que no se confirmó en nuestra cohorte. El análisis de regresión logística demostró que únicamente el grupo de intervención ejerció una influencia sobre la MO.

4.4.2. Modulación de la inflamación

Entre los efectos promovidos por la FBM, se destaca su capacidad para regular el estrés oxidativo celular (25,200), y consecuentemente controlar los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1β, y TNF-α) y antiinflamatorias (IL-10 y TGF-β), y factores de crecimiento (NF-κB) presentes en la mucosa y saliva de pacientes sometidos a regímenes antineoplásicos (117,170,201). Se ha avanzado considerablemente en la comprensión de la patogenia de la MO (118), y se sabe que el aumento del nivel de estas citoquinas durante y al final del tratamiento antineoplásico es uno de los principales factores inductores del daño celular (117,118). Otros estudios han investigado la acción de estas citoquinas sobre las células de las glándulas salivales y también sobre el desarrollo de la candidiasis oral (170).

4.4.2.1. Control de la función salival

Oton-Leite et al. (170) informaron que, tras 35 sesiones de FBM, se observó una reducción significativa de los niveles de IL-6 y FGF, junto con una concentración ligeramente inferior de TGF-β, IL-10, IL-1β y TNF-α en la expresión salival de los pacientes del grupo de FBM en comparación con el grupo control, en la mayoría de los periodos de evaluación. Los autores sugirieron que los niveles más bajos de citoquinas se traducen en un menor daño de los tejidos celulares, debido a una respuesta inflamatoria menos exacerbada (25). Analizando estos datos en conjunto con los resultados de TSG I y TSG II, obtenidos en el artículo no publicado, y contrariamente a lo informado por Louzeiro et al. (172), pero en concordancia con los hallazgos de Gonneli et al. (171), las alteraciones salivares mostraron un inicio más tardío y fueron menos pronunciadas en el grupo FBM, lo que resultó en una diferencia significativa entre los grupos.

Basándose en estos resultados, el artículo no publicado da soporte a la hipótesis de que FBM no solo ejerce un efecto protector sobre las células de la mucosa oral, sino también sobre la capacidad regenerativa de las células acinares. Esto previne la fibrosis tisular lo que ayuda a mantener la función glandular, preservando la producción normal de saliva y previniendo otra complicación oral frecuente y preocupante, la hiposalivación (123,169,172). Esta hipótesis está respaldada por Bomfin et al. (173), quienes informaron un aumento de la apoptosis de las células epiteliales acino ductales cuando los niveles de estas citoquinas mencionadas eran elevados.

La saliva desempeña un papel importante en el mantenimiento de múltiples funciones en la cavidad oral (202). Por lo tanto, un estado de hiposalivación puede provocar cambios en la composición de la microflora oral, además de contribuir a la sensación de boca seca o xerostomía (123,169,171). Una situación preocupante, ya que suele asociarse a una disminución de la calidad de vida (123,172). En el artículo no publicado, durante el periodo basal, más del 80% de los pacientes de ambos grupos tenían una puntuación baja en el XI, lo que indicaba una situación de no xerostomía. Sin embargo, a medida que avanzaba el tratamiento, ambos grupos experimentaron un aumento en la puntuación del XI. Aunque el aumento fue menor en el grupo de FBM, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, lo cual coincide con los resultados reportados por Louzeiro et al. (172). Este hallazgo contrasta con los resultados de Carvalho e Silva et al. (203), quienes observaron puntuaciones más bajas en el grupo que recibió PBM, lo que resultó en una diferencia significativa en los síntomas de xerostomía entre el grupo FBM y el grupo control.

4.4.2.2. Mitigación del dolor

El dolor que afecta al grupo de pacientes descrito en el artículo no publicado, tiene su origen en el daño celular derivado de los tratamientos de quimioterapia y radioterapia, que resultan en el aumento del nivel de citoquinas que median la inflamación y activan los nociceptores (21,25,204). Los resultados expusieron que el dolor experimentado por los pacientes fue similar en ambos grupos durante la mayoría de las semanas de tratamiento. Sin embargo, se observó una diferencia significativa a favor del grupo de FBM en la semana 5 y en el seguimiento de 15 días, cuando se reportó un dolor menos intenso en comparación con el grupo control. Estos hallazgos no coinciden con los de otros autores (205,206), quienes informan de que el FBM fue eficaz para reducir el dolor en todas las evaluaciones realizadas.

De manera similar, en el artículo no publicado no se observaron diferencias en la necesidad de uso de analgésicos entre los grupos. Este resultado, según informan de Pauli et al. en su reciente revisión (205), difiere de la mayor parte de la literatura disponible, ya que de los seis estudios incluidos que compararon el FBM con grupos control, solo dos no informaron de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Estos resultados pueden deberse al hecho de que el artículo no publicado evaluó el dolor resultante del

USC
DE COMPOSTELA

tratamiento antineoplásico en general, en lugar de centrarse específicamente en el dolor resultante de la MO, como se mide en la mayoría de los estudios publicados (205). Además, en mucosa oral se utilizó del láser rojo, que no tiene un impacto notable en la analgesia, seguramente debido a que las células responsables de la transmisión del dolor se encuentran en mayor profundidad, siendo necesario un protocolo con un láser de mayor capacidad de penetración como el infrarrojo (105).

4.4.2.3. Disgeusia

En cuanto a la disgeusia, se observó que el 100% de los pacientes de ambos grupos experimentaron alguna alteración de la función del gusto durante el tratamiento, lo que coincide con los datos presentados por Epstein et al. (207). Curiosamente, se observó que, de forma similar a la MO, el grupo que recibió FBM mostró una progresión más lenta y desarrolló un menor grado de disgeusia a lo largo del tratamiento en comparación con el grupo de control.

En pacientes oncológicos, pueden estar presentes simultáneamente múltiples factores que contribuyen a la disgeusia. Además de la terapia antineoplásica, factores como la hipofunción de las glándulas salivales, o la infección por candidiasis oral (123,207), también pueden contribuir para su manifestación. Nuestra teoría es que el FBM, al igual que en la MO, promueve la proliferación y reparación de las células neuroepiteliales que constituyen las papilas gustativas. Se ha reportado que los cambios en el gusto durante la radioterapia suelen coincidir con daños en la mucosa, lo que sugiere daños en los componentes epiteliales de los receptores del gusto (207,208).

Actualmente, no existen ensayos clínicos que utilicen FBM para la prevención de la disgeusia en pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico (123). Sin embargo, hay una serie de casos en los que se utilizó FBM para mitigar la MO en pacientes con cáncer en cabeza y cuello, que observó una mejoría en el grado de disgeusia (207).

4.4.3. Trismo

En cuanto al trismo, aunque la media de apertura bucal del grupo control fue sistemáticamente inferior a la del grupo FBM, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. En el artículo no publicado el porcentaje de pacientes que presentaron trismo se situó dentro del rango comunicado por Watters et al. en su revisión (102). Según estos autores, el trismo empieza a aumentar inmediatamente después del fin del tratamiento, y el porcentaje de pacientes que lo experimentan sigue aumentando durante los seis meses siguientes. Sin embargo, los resultados del artículo no publicado no corroboran esta observación, ya que al final del tratamiento, lo que corresponde a la semana 6, se observa el mayor porcentaje de pacientes con trismo. No obstante, en el seguimiento a los seis meses, el porcentaje observado vuelve a valores similares a los del periodo basal.

No existen ensayos clínicos que utilicen FBM como prevención o tratamiento del trismo, por lo que los resultados obtenidos no pueden contrastarse con los datos existentes (123). Sin embargo, aunque la fibrosis parece ser el factor principal en el desarrollo del trismo, existen otros factores causales potenciales (123,209). En nuestro estudio, el FBM se aplicó a la mucosa oral, por lo que era de esperar que no previniera el trismo resultante de factores distintos de la fibrosis epitelial, aunque se sugiere un efecto sistémico del FBM o efecto abscopal (52,210).

4.4.4. Necesidad de creación de protocolos de tratamiento estandarizados

Para cada una de las afecciones mencionadas anteriormente, existe una cantidad de energía ideal que debe aplicarse para que la FBM actúe con mayor eficacia, ya que cada condición tiene su origen en mecanismos fisiopatológicos distintos. Además, los parámetros FBM que funcionan en un grupo celular no necesariamente funcionarán en otro (142,211), así como la dosis necesaria para producir resultados favorables en animales no tiene la misma efectividad en humanos (85,104).

Al igual que los medicamentos, la FBM tiene un efecto dosis dependiente, es decir, hay un rango de energía que no produce ningún efecto, un rango que genera el efecto de estimulación, y un rango que provoca un efecto de inhibición o efectos contraproducentes (142,155,211). Este concepto se conoce como "respuesta bifásica ", "ventana terapéutica" o ley de Arndt-Schulz. Por ello, es fundamental comprender los mecanismos subyacentes a cada afección, a fin de determinar cómo la FBM puede intervenir de manera eficaz para resolver el problema (5,155). A través de este entendimiento es posible aplicar el protocolo más apropiado para cada situación considerando la longitud de onda, el tiempo de exposición y otros parámetros.

Lo ideal, para maximizar la eficacia de la técnica, sería personalizar los protocolos de FBM considerando además del tipo de tejido y la patología, las características específicas de cada paciente. Y así, garantizar una respuesta terapéutica óptima y evitar efectos adversos. Sin embargo, este enfoque dificulta la comparación de resultados y limita la capacidad de la literatura científica para evaluar y documentar de manera uniforme la efectividad de los tratamientos con FBM. Por ello, se hace imprescindible que los operadores conozcan los mecanismos subyacentes a la técnica para maximizar su efectividad valiéndose de los protocolos estandarizados.

El artículo 5, es una revisión sistemática exhaustiva que evaluó todos los tratamientos disponibles en la literatura para la ORN. Entre los estudios incluidos, solo uno utilizó la FMB asociada con la terapia fotodinámica antimicrobiana (aPDT), otro tratamiento también realizado con láser de baja potencia (185).

La FBM parece ser prometedora en el tratamiento de la ORN, ya que estimula el aumento del metabolismo y de la proliferación celular, y la angiogénesis, procesos que son

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

esenciales para la cicatrización de heridas (187). Por su parte, la aPDT actúa mediante la interacción de la luz con un fotosensibilizador generando especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en una reducción microbiana eficaz del área tratada (190).

Ribeiro et al. propusieron un protocolo adyuvante para tratar la patología, proporcionando excelentes resultados en el control de la enfermedad, independientemente de su estadio (185). Para ello, utilizaron el láser rojo para la mucosa y el láser infrarrojo para el hueso, aplicados en sesiones independientes para evitar la superposición de dosis. La aPDT se realizó solo en casos de exposición ósea y/o infección. El número de sesiones de FBM o aPDT varió para cada paciente, según la gravedad de la ORN y se realizaron a lo largo de los dos años de seguimiento.

Risk Factors	Greater susceptibility to ORNJ
Primary tumor site	Tongue, mouth floor, alveolar ridge[4]
Cancer staging	Stages III and IV[5]
Radiation dose	Over 70Gy[3,6]
Radiotherapeutic technique	External beam RT[6,7]
RT type	Fractioned[8]
Oral condition	Caries, periodontal disease, poorly adapted prosthesis[6,25]
Oral surgery	Tooth extraction and dental implant after RT7,[25]
Smoking and drinking	Before, during and after RT[9]
Nutritional status	Malnourished[3]

Figure 1- Risk factors in relation to increased susceptibility to develop ORNJ.

Figura 1. Protocolo de fotobiomodulación para ORN. Tomada de: Ribeiro et al. (185). Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. Journal of applied oral science; 2018 May. p. 1-9. Copyright Creative Commons Attribution License 2018.

Aunque los beneficios de la FBM para el tratamiento de la MO están bien establecidos (193,194), la ausencia de protocolos estandarizados ha sido señalada por diversos autores y por la MASCC como un problema (39,123,194). Para avanzar en este ámbito, es crucial que los estudios que emplean la FBM describan detalladamente todos los parámetros utilizados, facilitando así el desarrollo de protocolos estandarizados (39).

El ensayo clínico que corresponde al artículo **no publicado**, analizó los efectos de la irradiación con láser de diodo en longitud de onda 660 nm, para prevenir y tratar la mucositis oral, y con láser de diodo en longitud de onda 808 nm, para prevenir y tratar la fibrosis de las células acinares de las glándulas salivares mayores (123,169,172).

Además, aunque la literatura sugiere que para las células nerviosas lo más indicado es el láser infrarrojo, el estudio evaluó también la disgeusia reportada por los propios pacientes, aprovechándose del protocolo con láser rojo aplicado para la mucositis oral, que se aplicó en toda la cavidad oral, incluyendo el dorso, borde y vientre de la lengua, donde se

encuentran las células neuroepiteliales que constituyen las papilas gustativas, relacionadas con la detección del gusto (207,208).

El protocolo siguió la recomendación de aplicar pequeñas dosis diarias, acompañando a las sesiones de radioterapia.

Tabla 4. Protocolo de FBM para mucositis y otros efectos adversos al tratamiento antineoplásico para el CCC, desarrollado con base a los datos disponibles en la literatura y utilizado en el artículo no publicado.

Parámetros	Unidad		Notas adicionales
Fuente de luz	rojo	infrarrojo	
Longitud de onda	660 nm	808 nm	
Modo de funcionamiento	Continuo		Puntual, en contacto
Potencia	0,1 W		
Tamaño del punto	0,03 cm^2		
Densidad de potencia	3,33 W/cm^2		Por punto
Duración de la exposición	10 s	20 s	Por punto
Dosis de energía	33,33 J/cm^2	66,66 J/cm^2	Por punto
Energía	1 J	2 J	Por punto
Energía acumulada	78 J	20 J	Por sesión
Descripción del tratamiento	78 puntos (aproximadamente)	10 puntos	5 días por semana, por 6 semanas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5
Conclusiones

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5. CONCLUSIONES

1. PBM with infrared laser, applied extraoral or through a combination of intraoral and extraoral application in a single session during the immediate postoperative period, is an effective complement method to the standard care in reducing pain and oedema following the extraction of third molars. However, the heterogeneity observed in the protocols highlights necessity of caution in interpreting these results and justifies the necessity of new studies using a protocol based on clearly parameters.

2. Pain, oedema, and trismus associated with mandibular third molar extraction were significantly reduced following a PBM protocol using infrared laser, administered intraorally and extraoral in a single postoperative session. The results confirm the PBM efficacy and potential as an effective complementary method to mitigate postoperative adverse effects.

3. A significant improvement in healing and reduction in inflammation in the peri-implant tissues have been observed at the 7 days. However, no impact on long-term dental implant bone stability was observed after 8 weeks with PBM protocol using red and infrared laser respectively.

4. The findings indicate that PBM is a valid therapeutic alternative for the management of BMS. Among the various laser protocols evaluated, those using red laser were statistically more effective in reducing BMS symptoms, a result inconsistent with previously reported findings in the literature. Further controlled clinical trials utilising reproducible protocols are required.

5. Osteoradionecrosis is a challenging condition to manage. Among the available treatment options PENTOCLO, alone or in combination with surgery, is currently the most widely supported alternative in the literature to achieve cure. PBM also shows promise, but controlled clinical trials are necessary to confirm the efficacy and to establish standardised treatment guidelines.

6. PBM has proven effective in mitigating adverse effects associated with head and neck cancer treatment in the oral cavity. When applied with appropriate parameters, PBM can delay the occurrence and decrease the severity of oral mucositis and hyposalivation, as well as alleviate pain and dysgeusia at critical times.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6
Referencias

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6. REFERENCIAS

1. Karu TI, Afanas'eva NI. Cytochrome c oxidase acts as a primary photoacceptor in cell cultures subjected to visible and near IR laser irradiation. Dokl Akad Nauk. 1995 Jun;342(5):693–5.

2. Karu TI, Kolyakov SF. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. Photomed Laser Surg. 2005 Aug;23(4):355–61.

3. Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. Vol. 28, Photomedicine and laser surgery. United States; 2010. p. 159–60.

4. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. J Photochem Photobiol B. 1999 Mar;49(1):1–17.

5. Huang Y-Y, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. Dose Response. 2011;9(4):602–18.

6. George S, Hamblin MR, Abrahamse H. Effect of red light and near infrared laser on the generation of reactive oxygen species in primary dermal fibroblasts. J Photochem Photobiol B Biol. 2018;188:60–8.

7. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. Photomed Laser Surg. 2015 Apr;33(4):183–4.

8. MCGUFF PE, DETERLING RAJ, GOTTLIEB LS, FAHIMI HD, BUSHNELL D, ROEBER F. The Laser Treatment of Experimental Malignant Tumours. Can Med Assoc J. 1964 Nov;91(21):1089–95.

9. Mester A, Mester A. The History of Photobiomodulation: Endre Mester (1903-1984). Vol. 35, Photomedicine and laser surgery. United States; 2017. p. 393–4.

10. Mester E, Szende B, Gärtner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. Radiobiol Radiother (Berl). 1968;9(5):621–6.

11. Mester E, Spiry T, Szende B. Effect of laser rays on wound healing. Bull Soc Int Chir. 1973;32(2):169–73.

12. Mester E, Juhász J, Varga P, Karika G. Lasers in clinical practice. Acta Chir Acad Sci Hung. 1968;9(3):349–57.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

13. Mester E, Ludany G, Sellyei M, Szende B. On the biologic effect of laser rays . Bull Soc Int Chir. 1968;27(1):68–73.

14. Mester E, Juhasz J, Varga P, Karika G. Contribution to the clinical application of lasers. Lyon Chir. 1969;65(3):335–45.

15. Mester E, Spiry T, Szende B, Tota JG. Effect of laser rays on wound healing. Am J Surg. 1971 Oct;122(4):532–5.

16. Kiss FA, Mester E, Krompecher S, Tota JG, Kalabay L. Laser rays and vascularization. Radiobiol Radiother (Berl). 1972;13(1):123–32.

17. Mester E, Nagylucskay S, Döklen A, Tisza S. Laser stimulation of wound healing. Acta Chir Acad Sci Hung. 1976;17(1):49–55.

18. Mester E. Medical and biological significance of lasers. Orv Hetil. 1978 Apr;119(15):883–92.

19. Mester E, Korényi-Both A, Spiry T, Scher A, Tisza S. Stimulation of wound healing by means of laser rays. (Clinical and electron microscopical study). Acta Chir Acad Sci Hung. 1973;14(4):347–56.

20. Karu T. Laser biostimulation: a photobiological phenomenon. Vol. 3, Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology. Switzerland; 1989. p. 638–40.

21. Hamblin MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. Photochem Photobiol. 2018 Mar;94(2):199–212.

22. Karu TI. Cellular and Molecular Mechanisms of Photobiomodulation (Low-Power Laser Therapy). IEEE J Sel Top Quantum Electron. 2014;20(2):143–8.

23. Peng F, Wu H, Zheng Y, Xu X, Yu J. The effect of noncoherent red light irradiation on proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. Lasers Med Sci. 2012 May;27(3):645–53.

24. Moore P, Ridgway TD, Higbee RG, Howard EW, Lucroy MD. Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro. Lasers Surg Med. 2005 Jan;36(1):8–12.

25. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. AIMS Biophys. 2017;4(3):337–61.

26. Wu J-Y, Chen C-H, Wang C-Z, Ho M-L, Yeh M-L, Wang Y-H. Low-power laser irradiation suppresses inflammatory response of human adipose-derived stem cells by modulating intracellular cyclic AMP level and NF-κB activity. PLoS One. 2013;8(1):e54067.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

27. González-Muñoz A, Cuevas-Cervera M, Pérez-Montilla JJ, Aguilar-Núñez D, Hamed-Hamed D, Aguilar-García M, et al. Efficacy of Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Pain and Inflammation: A Literature Review. Healthc (Basel, Switzerland). 2023 Mar;11(7).

28. Huang Y-Y, Chen AC-H, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. Dose Response. 2009 Sep;7(4):358–83.

29. Lewis GN. The Conservation of Photons. Nature [Internet]. 1926;118:874–5. Available from: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:4110026

30. Bohr N. The Structure of the Atom. Nature [Internet]. 1923;112(2801):29–44. Available from: https://doi.org/10.1038/112029a0

31. Maiman TH. Stimulated Optical Radiation in Ruby. Nature [Internet]. 1960;187(4736):493–4. Available from: https://doi.org/10.1038/187493a0

32. Taylor N. The Invention of the Laser. Methods Mol Biol. 2022;2478:3–10.

33. Passarella S, Karu T. Absorption of monochromatic and narrow band radiation in the visible and near IR by both mitochondrial and non-mitochondrial photoacceptors results in photobiomodulation. J Photochem Photobiol B. 2014 Nov;140:344–58.

34. Hecht J. Laser Characteristics. In: Understanding Lasers: An Entry-Level Guide. IEEE; 2019. p. 95–126.

35. Nicola JH, Nicola EMD. Wavelength, frequency, and color: absolute or relative concepts? J Clin Laser Med Surg. 2002 Dec;20(6):307–11.

36. Andriesse CD. Huygens: The man behind the principle. New York: Cambridge University Press; 2005. 128 p.

37. Kristianne Porta Santos Fernandes, Raquel Agnelli Mesquita Ferrari CMF. Biofotônica: conceitos e aplicações. São Paulo: Universidade Nove de Julho – UNINOVE; 2017. 249 p.

38. Farkas JP, Hoopman JE, Kenkel JM. Five Parameters You Must Understand to Master Control of Your Laser/Light-Based Devices. Aesthetic Surg J [Internet]. 2013 Sep 1;33(7):1059–64. Available from: https://doi.org/10.1177/1090820X13501174

39. Kauark-Fontes E, Migliorati CA, Epstein JB, Bensadoun R-J, Gueiros LAM, Carroll J, et al. Twenty-year analysis of photobiomodulation clinical studies for oral mucositis: a scoping review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2023 May;135(5):626–41.

40. Bashkatov AN, Genina EA, Kochubey VI, Tuchin V V. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm. J Phys D Appl Phys. 2005;38(15):2543.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

41. Liu J, Miller WH, Paesani F, Zhang W, Case DA. Quantum dynamical effects in liquid water: A semiclassical study on the diffusion and the infrared absorption spectrum. J Chem Phys. 2009 Oct;131(16):164509.

42. Hamdy O, Mohammed HS. Variations in tissue optical parameters with the incident power of an infrared laser. PLoS One. 2022;17(1):e0263164.

43. Lister T, Wright PA, Chappell PH. Optical properties of human skin. J Biomed Opt. 2012 Sep;17(9):90901.

44. Sutherland JC. Biological effects of polychromatic light. Photochem Photobiol. 2002 Aug;76(2):164–70.

45. Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME, et al. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:5276130.

46. Ball KA, Castello PR, Poyton RO. Low intensity light stimulates nitrite-dependent nitric oxide synthesis but not oxygen consumption by cytochrome c oxidase: Implications for phototherapy. J Photochem Photobiol B. 2011 Mar;102(3):182–91.

47. Sarti P, Forte E, Mastronicola D, Giuffrè A, Arese M. Cytochrome c oxidase and nitric oxide in action: molecular mechanisms and pathophysiological implications. Biochim Biophys Acta. 2012 Apr;1817(4):610–9.

48. Brunori M, Forte E, Arese M, Mastronicola D, Giuffrè A, Sarti P. Nitric oxide and the respiratory enzyme. Biochim Biophys Acta - Bioenerg [Internet]. 2006;1757(9):1144–54. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272806001332

49. Karu TI, Pyatibrat L V, Afanasyeva NI. A novel mitochondrial signaling pathway activated by visible-to-near infrared radiation. Photochem Photobiol. 2004;80(2):366–72.

50. Castello PR, David PS, McClure T, Crook Z, Poyton RO. Mitochondrial cytochrome oxidase produces nitric oxide under hypoxic conditions: implications for oxygen sensing and hypoxic signaling in eukaryotes. Cell Metab. 2006 Apr;3(4):277–87.

51. Poyton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. Trends Endocrinol Metab. 2009 Sep;20(7):332–40.

52. da Silva TG, Ribeiro RS, Mencalha AL, de Souza Fonseca A. Photobiomodulation at molecular, cellular, and systemic levels. Lasers Med Sci. 2023 Jun;38(1):136.

53. Chen AC-H, Arany PR, Huang Y-Y, Tomkinson EM, Sharma SK, Kharkwal GB, et al. Low-level laser therapy activates NF-kB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts. PLoS One. 2011;6(7):e22453.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

54. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochem J. 2009 Jan;417(1):1–13.

55. Ceylan Y, Hizmetli S, Siliğ Y. The effects of infrared laser and medical treatments on pain and serotonin degradation products in patients with myofascial pain syndrome. A controlled trial. Rheumatol Int. 2004 Sep;24(5):260–3.

56. Prianti ACGJ, Silva JAJ, Dos Santos RF, Rosseti IB, Costa MS. Low-level laser therapy (LLLT) reduces the COX-2 mRNA expression in both subplantar and total brain tissues in the model of peripheral inflammation induced by administration of carrageenan. Lasers Med Sci. 2014 Jul;29(4):1397–403.

57. Bicakci AA, Kocoglu-Altan B, Toker H, Mutaf I, Sumer Z. Efficiency of low-level laser therapy in reducing pain induced by orthodontic forces. Photomed Laser Surg. 2012 Aug;30(8):460–5.

58. Angiero F, Ugolini A, Cattoni F, Bova F, Blasi S, Gallo F, et al. Evaluation of bradykinin, VEGF, and EGF biomarkers in gingival crevicular fluid and comparison of PhotoBioModulation with conventional techniques in periodontitis: a split-mouth randomized clinical trial. Lasers Med Sci. 2020 Jun;35(4):965–70.

59. Khan I, Rahman SU, Tang E, Engel K, Hall B, Kulkarni AB, et al. Accelerated burn wound healing with photobiomodulation therapy involves activation of endogenous latent TGF-β1. Sci Rep. 2021 Jun;11(1):13371.

60. Arany PR, Cho A, Hunt TD, Sidhu G, Shin K, Hahm E, et al. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor-β1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. Sci Transl Med. 2014 May;6(238):238ra69.

61. Calabrese EJ, Iavicoli I, Calabrese V. Hormesis: its impact on medicine and health. Hum Exp Toxicol. 2013 Feb;32(2):120–52.

62. Plytycz B, Seljelid R. From inflammation to sickness: historical perspective. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2003;51(2):105–9.

63. Nie F, Hao S, Ji Y, Zhang Y, Sun H, Will M, et al. Biphasic dose response in the anti-inflammation experiment of PBM. Lasers Med Sci. 2023 Feb;38(1):66.

64. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar;372:n71.

65. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Rev Lat Am Enfermagem. 2007;15(3):508–11.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

66. Bruin J. newtest: command to compute new test . UCLA: Statistical Consulting Group. [Internet]. 2011 [cited 2021 Jul 30]. Available from: https://stats.idre.ucla.edu/stata/ado/analysis/

67. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1–12.

68. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug;366:l4898.

69. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997 Sep;315(7109):629–34.

70. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557–60.

71. IntHout J, Ioannidis JPA, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. BMJ Open. 2016 Jul 1;6(7):e010247.

72. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013 Nov;310(20):2191–4.

73. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group the C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Med [Internet]. 2010;8(1):18. Available from: https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-18

74. Landucci A, Wosny AC, Uetanabaro LC, Moro A, Araujo MR. Efficacy of a single dose of low-level laser therapy in reducing pain, swelling, and trismus following third molar extraction surgery. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016 Mar;45(3):392–8.

75. Smaïl-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Courson F, Durieux P. Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study. BMC Med Res Methodol. 2014 May;14:64.

76. Winter GB. Impacted mandibular third molars. St Louis Am Med B. 1926;41.

77. Pell GJ. Impacted mandibular third molars, classification and modified technique for removal. Dent Dig. 1933;39:330–8.

78. Eshghpour M, Ahrari F, Takallu M. Is Low-Level Laser Therapy Effective in the Management of Pain and Swelling After Mandibular Third Molar Surgery? J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2016 Jul;74(7):1322.e1-8.

79. Momeni E, Kazemi F, Sanaei-Rad P. Extraoral low-level laser therapy can decrease pain but not edema and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

molars: a randomized, placebo-controlled clinical trial. BMC Oral Health. 2022 Sep;22(1):417.

80. Sigaroodi AK, Motevasseli S, Maleki D, Maleki D, Fard RS. Low-level laser and management of common complications after the mandibular third molar surgery: A double-blind randomized clinical trial. Dent Res J (Isfahan). 2023;20:14.

81. Singh V, Garg A, Bhagol A, Savarna S, Agarwal SK. Photobiomodulation Alleviates Postoperative Discomfort After Mandibular Third Molar Surgery. J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2019 Dec;77(12):2412–21.

82. Kazancioglu HO, Ezirganli S, Demirtas N. Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. Lasers Med Sci. 2014 Jul;29(4):1313–9.

83. Jenkins PA, Carroll JD. How to report low-level laser therapy (LLLT)/photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. Photomed Laser Surg. 2011 Dec;29(12):785–7.

84. Parker S, Grzech-Leśniak K, Cronshaw M, Matys J, Jr AB, Nammour S. Full operating parameter recording as an essential component of the reproducibility of laser-tissue interaction and treatments. Vol. 33, Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. Poland; 2024. p. 653–6.

85. Chen Y, Liu C, Chen X, Mo A. Clinical evidence of photobiomodulation therapy (PBMT) on implant stability and success: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2019;19(1):77.

86. Lobato RPB, Kinalski M de A, Martins TM, Agostini BA, Bergoli CD, Dos Santos MBF. Influence of low-level laser therapy on implant stability in implants placed in fresh extraction sockets: A randomized clinical trial. Clin Implant Dent Relat Res. 2020 Jun;22(3):261–9.

87. Kinalski M de A, Agostini BA, Bergoli CD, Dos Santos MBF. Influence of low-level laser therapy on implant stability in implants placed in healed sites: a randomized controlled trial. Int J Implant Dent. 2021 Jun;7(1):49.

88. Hamzani Y, Chaushu G. Evaluation of early wound healing scales/indexes in oral surgery: A literature review. Clin Implant Dent Relat Res. 2018 Dec;20(6):1030–5.

89. R.G. L, R.S. T, T. H. Effectiveness of benzydamine HC1 in the treatment of periodontal post-surgical patients. Faculty of Dentistry, University of Toronto; 1988. p. 10: 105-118.

90. Bloemen MCT, Boekema BKHL, Vlig M, van Zuijlen PPM, Middelkoop E. Digital image analysis versus clinical assessment of wound epithelialization: a validation study. Burns. 2012 Jun;38(4):501–5.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

91. Mandrekar JN. Measures of interrater agreement. J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):6–7.

92. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Eur J Epidemiol. 2010;25(9):603–5.

93. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. Adv wound care. 2015 Sep 1;4(9):560–82.

94. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013 Nov;310(20):2191–4.

95. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2017 Jul;18(7):40.

96. Alvarez PB, Perez-Sayáns M, Alves MGO, Torreira MG, Iruegas MEP, Carrión AB, et al. Dental management prior to radiation therapy in patients with head and neck cancer. Indian J Cancer. 2018;55(3):251–6.

97. Organization WH. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [Internet]. World Health Organization; 1979. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/37200

98. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. J Oral Pathol Med. 2006 Apr 1;35(4):244–8.

99. Boñar-Álvarez P, Padin-Iruegas E, Chamorro-Petronacci C, Gandara-Vila P, Lorenzo-Pouso AI, Somoza-Martin M, et al. Assessment of saliva and oral candidiasis levels 12, 24 and 36 months after radiotherapy in patients with head and neck cancer. J Stomatol oral Maxillofac Surg. 2021 Dec;122(6):566–72.

100. Serrano C, Farina MP, Perez C, Fernandez M, Forman K, Carrasco M. Translation and validation of a Spanish version of the xerostomia inventory. Gerodontology. 2016;33(4):506–12.

101. Pérez-Jardón A, Pérez-Sayáns M, Peñamaría-Mallón M, Otero-Rey E, Velasco-Ortega E, López-López J, et al. Xerostomia, the perception of general and oral health and health risk behaviours in people over 65 years of age. BMC Geriatr. 2022 Dec;22(1):982.

102. Watters AL, Cope S, Keller MN, Padilla M, Enciso R. Prevalence of trismus in patients with head and neck cancer: A systematic review with meta-analysis. Head Neck. 2019 Sep;41(9):3408–21.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

103. Gokmenoglu C, Ozmeric N, Erguder I, Elgun S. The effect of light-emitting diode photobiomodulation on implant stability and biochemical markers in peri-implant crevicular fluid. Photomed Laser Surg. 2014 Mar;32(3):138–45.

104. Memarian J, Ketabi M, Amini S. The effect of low-level laser 810 nm and light-emitting diode photobiomodulation (626 nm) on the stability of the implant and inflammatory markers interleukin-1 beta and prostaglandin E2, around implants. Dent Res J (Isfahan). 2018;15(4):283–8.

105. Tsai S-R, Hamblin MR. Biological effects and medical applications of infrared radiation. J Photochem Photobiol B. 2017 May;170:197–207.

106. Stone WL, Basit H, Zubair M, Burns B. Pathology, Inflammation. In Treasure Island (FL); 2024.

107. Tracy RP. The five cardinal signs of inflammation: Calor, Dolor, Rubor, Tumor ... and Penuria (Apologies to Aulus Cornelius Celsus, De medicina, c. A.D. 25). Vol. 61, The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. United States; 2006. p. 1051–2.

108. de Brito Sousa K, Rodrigues MFSD, de Souza Santos D, Mesquita-Ferrari RA, Nunes FD, de Fátima Teixeira da Silva D, et al. Differential expression of inflammatory and anti-inflammatory mediators by M1 and M2 macrophages after photobiomodulation with red or infrared lasers. Lasers Med Sci. 2020 Mar;35(2):337–43.

109. Cheng K, Martin LF, Slepian MJ, Patwardhan AM, Ibrahim MM. Mechanisms and Pathways of Pain Photobiomodulation: A Narrative Review. J pain. 2021 Jul;22(7):763–77.

110. Abidi AH, Mayall RE, Ruan CX, Ou KL, Walinski CJ. Immunomodulatory activity seen as a result of photobiomodulation therapy in stimulated primary human fibroblasts. Arch Oral Biol. 2021 Jan;121:104968.

111. Antonić R, Brumini M, Vidovic I, Muhvić Urek M, Glazar I PS. The effects of low level laser therapy on the management of chronic idiopathic orofacial pain: Trigeminal neuralgia, temporomandibular disorders and burning mouth syndrome. Med Flum. 2017;53((1)):61–67.

112. Aisaiti A, Zhou Y, Wen Y, Zhou W, Wang C, Zhao J, et al. Effect of photobiomodulation therapy on painful temporomandibular disorders. Sci Rep. 2021 Apr;11(1):9049.

113. Salman S, Guermonprez C, Peno-Mazzarino L, Lati E, Rousseaud A, Declercq L, et al. Photobiomodulation Controls Keratinocytes Inflammatory Response through Nrf2 and Reduces Langerhans Cells Activation. Antioxidants (Basel, Switzerland). 2023 Mar;12(3).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

114. Thorat SD, Nilesh K. Efficacy of low-level laser therapy in the management of postoperative surgical sequelae after surgical removal of impacted mandibular third molars. Natl J Maxillofac Surg. 2022 Aug;13(Suppl 1):S52–6.

115. Asutay F, Ozcan-Kucuk A, Alan H, Koparal M. Three-dimensional evaluation of the effect of low-level laser therapy on facial swelling after lower third molar surgery: A randomized, placebo-controlled study. Niger J Clin Pract. 2018 Sep;21(9):1107–13.

116. Aras MH, Güngörmüş M. The effect of low-level laser therapy on trismus and facial swelling following surgical extraction of a lower third molar. Photomed Laser Surg. 2009 Feb;27(1):21–4.

117. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. Support Care Cancer. 2013 Jul;21(7):2075–83.

118. Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, Wardill H, Van Sebille Y, Al-Azri A, et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. Support Care Cancer. 2019 Oct;27(10):4023–33.

119. Bozkaya S, Uraz A, Guler B, Kahraman SA, Turhan Bal B. The stability of implants and microbiological effects following photobiomodulation therapy with one-stage placement: A randomized, controlled, single-blinded, and split-mouth clinical study. Clin Implant Dent Relat Res. 2021 Jun;23(3):329–40.

120. Gholami L, Asefi S, Hooshyarfard A, Sculean A, Romanos GE, Aoki A, et al. Photobiomodulation in Periodontology and Implant Dentistry: Part 1. Photobiomodulation, photomedicine, laser Surg. 2019 Dec;37(12):739–65.

121. Gholami L, Asefi S, Hooshyarfard A, Sculean A, Romanos GE, Aoki A, et al. Photobiomodulation in Periodontology and Implant Dentistry: Part 2. Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg. 2019;37(12):766–83.

122. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. IEEE J Sel Top quantum Electron a Publ IEEE Lasers Electro-optics Soc. 2016;22(3).

123. Robijns J, Nair RG, Lodewijckx J, Arany P, Barasch A, Bjordal JM, et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. Vol. 12, Frontiers in oncology. Switzerland; 2022. p. 927685.

124. Woodruff LD, Bounkeo JM, Brannon WM, Dawes KS, Barham CD, Waddell DL, et al. The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature. Photomed Laser Surg. 2004 Jun;22(3):241–7.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

125. Kovacs IB, Mester E, Gorog P. Laser-induced stimulation of the vascularization of the healing wound. An ear chamber experiment. Experientia. 1974 Apr;30(4):341–3.

126. Lima AMCT, da Silva Sergio LP, de Souza da Fonseca A. Photobiomodulation via multiple-wavelength radiations. Lasers Med Sci. 2020 Mar;35(2):307–16.

127. Lesaffre E, Garcia Zattera M-J, Redmond C, Huber H, Needleman I. Reported methodological quality of split-mouth studies. J Clin Periodontol. 2007 Sep;34(9):756–61.

128. Santos PL, Marotto AP, Zatta da Silva T, Bottura MP, Valencise M, Marques DO, et al. Is Low-Level Laser Therapy Effective for Pain Control After the Surgical Removal of Unerupted Third Molars? A Randomized Trial. J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020 Feb;78(2):184–9.

129. Parker S, Cronshaw M, Grootveld M. Photobiomodulation Delivery Parameters in Dentistry: An Evidence-Based Approach. Photobiomodulation, photomedicine, laser Surg. 2022 Jan;40(1):42–50.

130. Pol R, Ruggiero T, Gallesio G, Riso M, Bergamasco L, Mortellaro C, et al. Efficacy of Anti-Inflammatory and Analgesic of Superpulsed Low Level Laser Therapy After Impacted Mandibular Third Molars Extractions. J Craniofac Surg. 2016 May;27(3):685–90.

131. Bianchi de Moraes M, Gomes de Oliveira R, Raldi FV, Nascimento RD, Santamaria MP, Loureiro Sato FR. Does the Low-Intensity Laser Protocol Affect Tissue Healing After Third Molar Removal? J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020 Nov;78(11):1920.e1-1920.e9.

132. Farhadi F, Eslami H, Majidi A, Fakhrzadeh V, Ghanizadeh M, KhademNeghad S. Evaluation of adjunctive effect of low-level laser Therapy on pain, swelling and trismus after surgical removal of impacted lower third molar: A double blind randomized clinical trial. Laser Ther. 2017 Sep;26(3):181–7.

133. Ahrari F, Eshghpour M, Zare R, Ebrahimi S, Fallahrastegar A, Khaki H. Effectiveness of Low-Level Laser Irradiation in Reducing Pain and Accelerating Socket Healing After Undisturbed Tooth Extraction. J lasers Med Sci. 2020;11(3):274–9.

134. Salem S. Consequences of 660 nm Diode Laser Following Postsurgical Exodontia in Patients under Contraceptive Pills: A Randomized Double-blinded Clinical Trial. J Contemp Dent Pract. 2020 Jan;21(1):2–10.

135. Momeni E, Barati H, Arbabi MR, Jalali B, Moosavi M-S. Low-level laser therapy using laser diode 940 nm in the mandibular impacted third molar surgery: double-blind randomized clinical trial. BMC Oral Health. 2021 Feb;21(1):77.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

136. Koparal M, Kucuk AO, Alan H, Asutay F, Avci M. Effects of low-level laser therapy following surgical extraction of the lower third molar with objective measurement of swelling using a three-dimensional system. Exp Ther Med. 2018 Apr;15(4):3820–6.

137. Ferrante M, Petrini M, Trentini P, Perfetti G, Spoto G. Effect of low-level laser therapy after extraction of impacted lower third molars. Lasers Med Sci. 2013 May;28(3):845–9.

138. Hadad H, Santos AFP, de Jesus LK, Poli PP, Mariano RC, Theodoro LH, et al. Photobiomodulation Therapy Improves Postoperative Pain and Edema in Third Molar Surgeries: A Randomized, Comparative, Double-Blind, and Prospective Clinical Trial. J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2022 Jan;80(1):37.e1-37.e12.

139. Alan H, Yolcu Ü, Koparal M, Özgür C, Öztürk SA, Malkoç S. Evaluation of the effects of the low-level laser therapy on swelling, pain, and trismus after removal of impacted lower third molar. Head Face Med. 2016 Jul;12(1):25.

140. Garnett MJ, Nohl FS, Barclay SC. Management of patients with reduced oral aperture and mandibular hypomobility (trismus) and implications for operative dentistry. Br Dent J [Internet]. 2008;204(3):125–31. Available from: https://doi.org/10.1038/bdj.2008.47

141. Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. Dent Mater. 2014;30(5):465–75.

142. Na S, TruongVo T, Jiang F, Joll JE, Guo Y, Utreja A, et al. Dose analysis of photobiomodulation therapy on osteoblast, osteoclast, and osteocyte. J Biomed Opt. 2018 Jul;23(7):1–8.

143. Cronshaw M, Parker S, Arany P. Feeling the Heat: Evolutionary and Microbial Basis for the Analgesic Mechanisms of Photobiomodulation Therapy. Photobiomodulation, photomedicine, laser Surg. 2019 Sep;37(9):517–26.

144. Barbora A, Bohar O, Sivan AA, Magory E, Nause A, Minnes R. Higher pulse frequency of near-infrared laser irradiation increases penetration depth for novel biomedical applications. PLoS One. 2021;16(1):e0245350.

145. Qu C, Luo F, Hong G, Wan Q. Effects of photobiomodulation therapy on implant stability and postoperative recovery: a systematic review and meta-analysis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2022 Jun;60(5):e712–21.

146. Insua A, Monje A, Wang H-L, Miron RJ. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. J Biomed Mater Res A. 2017 Jul;105(7):2075–89.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

147. Pippi R. Post-Surgical Clinical Monitoring of Soft Tissue Wound Healing in Periodontal and Implant Surgery. Int J Med Sci. 2017;14(8):721–8.

148. Torkzaban P, Kasraei S, Torabi S, Farhadian M. Low-level laser therapy with 940 nm diode laser on stability of dental implants: a randomized controlled clinical trial. Lasers Med Sci. 2018;33(2):287–93.

149. Matys J, Świder K, Grzech-Leśniak K, Dominiak M, Romeo U. Photobiomodulation by a 635nm Diode Laser on Peri-Implant Bone: Primary and Secondary Stability and Bone Density Analysis-A Randomized Clinical Trial. Biomed Res Int. 2019;2019:2785302.

150. García-Morales JM, Tortamano-Neto P, Todescan FF, de Andrade JCSJ, Marotti J, Zezell DM. Stability of dental implants after irradiation with an 830-nm low-level laser: a double-blind randomized clinical study. Lasers Med Sci. 2012 Jul;27(4):703–11.

151. Pereira CL, Sallum EA, Nociti FHJ, Moreira RWF. The effect of low-intensity laser therapy on bone healing around titanium implants: a histometric study in rabbits. Int J Oral Maxillofac Implants. 2009;24(1):47–51.

152. Maluf AP, Maluf RP, da Rocha Brito C, França FMG, de Brito RB. Mechanical evaluation of the influence of low-level laser therapy in secondary stability of implants in mice shinbones. Lasers Med Sci. 2010;25(5):693–8.

153. Lopes CB, Pinheiro ALB, Sathaiah S, Duarte J, Cristinamartins M. Infrared laser light reduces loading time of dental implants: a Raman spectroscopic study. Photomed Laser Surg. 2005 Feb;23(1):27–31.

154. Khadra M, Lyngstadaas SP, Haanaes HR, Mustafa K. Effect of laser therapy on attachment, proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells cultured on titanium implant material. Biomaterials. 2005 Jun;26(17):3503–9.

155. Dompe C, Moncrieff L, Matys J, Grzech-Leśniak K, Kocherova I, Bryja A, et al. Photobiomodulation-Underlying Mechanism and Clinical Applications. J Clin Med. 2020 Jun;9(6).

156. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, et al. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. J Oral Rehabil. 2019 Jun;46(6):574–87.

157. Ślebioda Z, Lukaszewska-Kuska M, Dorocka-Bobkowska B. Evaluation of the efficacy of treatment modalities in burning mouth syndrome-A systematic review. J Oral Rehabil. 2020 Nov;47(11):1435–47.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

158. Reyad AA, Mishriky R, Girgis E. Pharmacological and non-pharmacological management of burning mouth syndrome: A systematic review. Dent Med Probl. 2020;57(3):295–304.

159. Barbosa NG, Gonzaga AKG, de Sena Fernandes LL, da Fonseca AG, Queiroz SIML, Lemos TMAM, et al. Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. Lasers Med Sci. 2018 Aug;33(6):1255–62.

160. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E, et al. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laArduino, P. G., Cafaro, A., Garrone, M., Gambino, A., Cabras, M., Romagnoli, E., & Broccoletti, R. (2016). A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level . Lasers Med Sci. 2016 May;31(4):811–6.

161. Valenzuela S, Lopez-Jornet P. Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. J Oral Rehabil. 2017 Feb;44(2):125–32.

162. Spanemberg JC, López López J, de Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. J Biomed Opt. 2015 Sep;20(9):98001.

163. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019 Nov;24(6):e787–91.

164. Arbabi-Kalati F, Bakhshani N-M, Rasti M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. J Clin Exp Dent. 2015 Oct;7(4):e524-7.

165. de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G. Effects of photobiomodulation with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. Oral Dis. 2020 Nov;26(8):1764–76.

166. Skrinjar I, Brzak BL, Vidranski V, Boras V V, Rogulj AA, Pavelic B. Salivary cortisol levels and burning symptoms in patients with burning mouth syndrome before and after low level laser therapy: a double blind controlled randomized clinical trial. Acta Stomatol Croat. 2020;54(1 CC-Oral Health):44-50.

167. de Andrade ALM, Bossini PS, Parizotto NA. Use of low level laser therapy to control neuropathic pain: A systematic review. J Photochem Photobiol B. 2016 Nov;164:36–42.

168. Hanna R, Bensadoun RJ, Beken S Vander, Burton P, Carroll J, Benedicenti S. Outpatient Oral Neuropathic Pain Management with Photobiomodulation Therapy: A

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Prospective Analgesic Pharmacotherapy-Paralleled Feasibility Trial. Antioxidants (Basel, Switzerland). 2022 Mar;11(3).

169. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R-J, Saunders DP, Lalla R V, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. Cancer Med. 2017 Dec;6(12):2918–31.

170. Oton-Leite AF, Silva GBL, Morais MO, Silva TA, Leles CR, Valadares MC, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. Lasers Surg Med. 2015 Apr;47(4):296–305.

171. F.A. G, L.F. P, A.J. G, A.L. D, R.S. D, R.A. S, et al. Low-Level Laser for Mitigation of Low Salivary Flow Rate in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiochemotherapy: A Prospective Longitudinal Study. Photomed Laser Surg [Internet]. 2016;34(8):326–30. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615022233

172. Louzeiro GC, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Salum FG. Effect of photobiomodulation on salivary flow and composition, xerostomia and quality of life of patients during head and neck radiotherapy in short term follow-up: A randomized controlled clinical trial. J Photochem Photobiol B Biol. 2020;209.

173. Bomfin LE, Braga CM, Oliveira TA, Martins CS, Foschetti DA, Santos AAQA, et al. 5-Fluorouracil induces inflammation and oxidative stress in the major salivary glands affecting salivary flow and saliva composition. Biochem Pharmacol. 2017 Dec;145:34–45.

174. Patel V, Ormondroyd L, Lyons A, McGurk M. The financial burden for the surgical management of osteoradionecrosis. Br Dent J. 2017 Feb;222(3):177–80.

175. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg. 1983;41(5):283–8.

176. McLeod NMH, Bater MC, Brennan PA. Management of patients at risk of osteoradionecrosis: results of survey of dentists and oral & maxillofacial surgery units in the United Kingdom, and suggestions for best practice. Br J Oral Maxillofac Surg. 2010 Jun;48(4):301–4.

177. Shaw RJ, Dhanda J. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part I: treatment. Br J Oral Maxillofac Surg. 2011 Jan;49(1):2–8.

178. Delanian S, Lefaix J-L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. Radiother Oncol. 2004 Nov;73(2):119–31.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

179. Mainous EG. Hyperbaric oxygen in total rehabilitation of patients with mandibular osteoradionecrosis. Int J Oral Surg. 1974;3(5):297–301.

180. Sultan A, Hanna GJ, Margalit DN, Chau N, Goguen LA, Marty FM, et al. The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline. Oncologist. 2017/02/16. 2017 Mar;22(3):343–50.

181. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): A phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(3):832–9.

182. Batstone MD, Cosson J, Marquart L, Acton C. Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012 Jan;41(1):2–4.

183. Gallesio G, Del Fabbro M, Pol R, Mortellaro C, Mozzati M. Conservative treatment with plasma rich in growth factors-Endoret for osteoradionecrosis. J Craniofac Surg. 2015;26(3):731–6.

184. Andrews EB, Gilsenan A, Midkiff K, Harris D. Challenges in studying very rare cancer outcomes and infrequent exposures: example of teriparatide and osteosarcoma. Vol. 26, Annals of epidemiology. United States; 2016. p. 751–3.

185. Ribeiro GH, Minamisako MC, Rath IBD, Santos AMB, Simoes A, Pereira KCR, et al. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. J Appl Oral Sci. 2018;26.

186. Chronopoulos A, Zarra T, Tröltzsch M, Mahaini S, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study. J Cranio-Maxillofacial Surg. 2015;43(6):837–46.

187. Kuffler DP. Photobiomodulation in promoting wound healing: a review. Regen Med. 2016 Jan;11(1):107–22.

188. Nabil S, Ramli R. The use of buccal fat pad flap in the treatment of osteoradionecrosis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012;41(11):1422–6.

189. London SD, Park SS, Gampper TJ, Hoard MA. Hyperbaric oxygen for the management of radionecrosis of bone and cartilage. Laryngoscope. 1998 Sep;108(9):1291–6.

190. A. S, L. de C, D.N. de S, J.A. de M, P.M. F, J. N. Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia. Photomed Laser Surg [Internet]. 2010;28(3):357–63. Available from:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359684229

191. Jacobson AS, Buchbinder D, Urken ML. Reconstruction of bilateral osteoradionecrosis of the mandible using a single fibular free flap. Laryngoscope. 2010;120(2):273–5.

192. Ang E, Black C, Irish J, Brown DH, Gullane P, O'Sullivan B, et al. Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. Br J Plast Surg. 2003;56(2):92–9.

193. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v139-51.

194. Elad S, Cheng KKF, Lalla R V, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020 Oct 1;126(19):4423–31.

195. Mercadante V, Jensen SB, Smith DK, Bohlke K, Bauman J, Brennan MT, et al. Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021 Sep;39(25):2825–43.

196. Villa A, Sonis ST. An update on pharmacotherapies in active development for the management of cancer regimen-associated oral mucositis. Expert Opin Pharmacother. 2020 Apr;21(5):541–8.

197. Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, Kerr AR, Li Y, Ramalho L, et al. Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis. J Dent Res. 2016 Jul;95(7):725–33.

198. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. Radiother Oncol. 2013 Nov;109(2):297–302.

199. Wardill HR, Sonis ST, Blijlevens NMA, Van Sebille YZA, Ciorba MA, Loeffen EAH, et al. Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. Support Care Cancer. 2020 Nov;28(11):5059–73.

200. Thieme S, Ribeiro JT, Dos Santos BG, de Almeida Zieger R, Severo MLB, Martins MAT, et al. Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. Support Care Cancer. 2020 Feb;28(2):867–76.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

201. Liu Q, Wu H, Zhang H, Pan Y, Du S, Song W, et al. Heat Shock Protein Is Associated with Inhibition of Inflammatory Cytokine Production by 630 nm Light-Emitting Diode Irradiation in Fibroblast-Like Synoviocytes Based on RNA Sequencing Analysis. Photobiomodulation, photomedicine, laser Surg. 2022 Nov;40(11):751–62.

202. Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. PLoS Pathog. 2019 Nov;15(11):e1008058.

203. de Carvalho E Silva RM, Mendes FM, Degasperi GR, Pinheiro SL. Photobiomodulation for the management of xerostomia and oral mucositis in patients with cancer: a randomized clinical trial. Lasers Med Sci. 2023 Apr;38(1):101.

204. Clemente AM, Rizzetto L, Castronovo G, Perissi E, Tanturli M, Cozzolino F, et al. Effects of near-infrared laser radiation on the survival and inflammatory potential of Candida spp. involved in the pathogenesis of chemotherapy-induced oral mucositis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Oct;34(10):1999–2007.

205. 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. 2019 Nov;27(11):4043–54.

206. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraja BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. Radiother Oncol. 2012 Sep;104(3):349–54.

207. Epstein JB, de Andrade e Silva SM, Epstein GL, Leal JHS, Barasch A, Smutzer G. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. Support Care Cancer. 2019;27(12):4587–95.

208. Nguyen HM, Reyland ME, Barlow LA. Mechanisms of taste bud cell loss after head and neck irradiation. J Neurosci. 2012;32(10):3474–84.

209. Sollecito TP, Helgeson ES, Lalla R V, Treister NS, Schmidt BL, Patton LL, et al. Reduced mouth opening in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy: an analysis of the Clinical Registry of Dental Outcomes in Head and Neck Cancer Patients (OraRad). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2024 Mar;137(3):264–73.

210. Baskerville R, Krijgsveld N, Esser P, Jeffery G, Poulton J. The Effect of Photobiomodulation on the Treatment of Hereditary Mitochondrial Diseases. J lasers Med Sci. 2023;14:e41.

211. Engel KW, Khan I, Arany PR. Cell lineage responses to photobiomodulation therapy. J Biophotonics. 2016 Dec;9(11–12):1148–56.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7
Relación de Publicaciones

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7. RELACIÓN DE PUBLICACIONES

7.1. ARTÍCULO 1.

Año de la publicación: 2024

Referencia completa de la publicación:

Camolesi, G. C. V., Vieira e Silva, F. F., Aulestia-Viera, P. V., Marichalar-Mendía, X., Gándara-Vila, P., Pérez-Sayáns, M. Is the photobiomodulation therapy effective in controlling post-surgical side effects after the extraction of mandibular third molars? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. 2024 Jun. *24*(2), 101983. **doi:** 10.1016/j.jebdp.2024.101983. **PMID:** 38821660.

Revista: Journal of Evidence-Based Dental Practice **ISSN** 1532-3382 - **eISSN** 1532-3390.

Factor de Impacto:

JCR 2023: 4.1 en cuartil 1 (Q1).

Categoría: Dentistry, Oral Surgery & Medicine.

Posición: 12/158.

Contribución específica: Conceptualización, Investigación, Recogida de datos, Análisis de datos, Recursos, Funciones/ Redacción - borrador original; Redacción - revisión y edición de la metodología.

Otros: Open Access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Link: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532338224000241

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

REVIEW

IS THE PHOTOBIOMODULATION THERAPY EFFECTIVE IN CONTROLLING POST-SURGICAL SIDE EFFECTS AFTER THE EXTRACTION OF MANDIBULAR THIRD MOLARS? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

GISELA CRISTINA VIANNA CAMOLESI[a,b], FÁBIO FRANÇA VIEIRA E SILVA[a,b], PATRICIA VERÓNICA AULESTIA-VIERA[c], XABIER MARICHALAR-MENDÍA[d,e], PILAR GÁNDARA-VILA[a,b], AND MARIO PÉREZ-SAYÁNS[a,b,f]

[a]Oral Medicine, Oral Surgery, and Implantology Unit (MedOralRes), Faculty of Medicine and Dentistry, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
[b]ORALRES Group, Health Research Institute of Santiago de Compostela (FIDIS), Santiago de Compostela, Spain
[c]HC/FMUSP - Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo, São Paulo, Brazil
[d]Biobizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, Spain
[e]Research Group: GIU21/042, Department of Nursing I, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain
[f]Materials Institute of Santiago de Compostela (iMATUS), Santiago de Compostela, Spain

ABSTRACT

Objectives
The extraction of third molars is one of the most performed surgical procedures in oral and maxillofacial surgery. Pain, oedema, and trismus are the most frequently complications related in the surgical postoperative period. The literature has indicated PBM as a potential adjuvant method to reduce these complications. The aim of this review and meta-analysis is evaluate the PBM, as an optimal method to improve patient experience and minimize postoperative morbidity. Additionally, we seek to determine which wavelength, site, and frequency of application are most effective.

Methods
This review was registered in PROSPERO (CRD42023429966) and followed PRISMA guidelines. The search was carried out in the main databases, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Scopus, and Lilacs, including reviews in the most important journals in the area of oral surgery and laser applied to oral surgery. In addition, all article references and also gray literature were reviewed. After the studies selection, the relevant data was collected. All the studies were randomized controlled trials and the patients were allocated into two groups: active PBM and inactive PBM. The statistical analysis was carried out using Stata v.16, and the methodological quality and risk of bias were assessed by the Jadad scale and RoB 2.0, respectively.

Results
Where included 22 studies and 989 subjects, to all with a minimum follow-up of 7 days. Pain and oedema showed statistically significant results in favor to the active PBM group. Especially when laser applied in infrared mode, for pain and oedema at 48 h, MD = -1.80 (CI95% -2.88, -0.72) $I^2 = 92.13\%$ and MD = -1.45 (CI95% -2.42, -0.48) $I^2 = 65.01\%$, respectively. The same is not true for trismus at 48 h, MD = 0.07 (CI95% -0.06, 0.21) $I^2 = 3.26\%$. The meta-analysis also presented results in respect of laser site of application and number of PBM sessions.

Conclusions
PBM with infrared laser, in a combination intraoral and extraoral application, in one session in the immediate postoperative period, has been shown to be effective to achieve the objectives of reducing pain and oedema after third molar extraction.

CORRESPONDING AUTHOR:
Pilar Gándara Vila, Entrerríos s/n, Santiago de Compostela, CP 15782, Spain.
E-mail: pilar.gandara@usc.es

KEYWORDS
Low-level light therapy, Mandible, Photobiomodulation therapy, Postoperative complications, Tooth extraction

Conflict of interest: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Received 15 September 2023; revised 9 January 2024; accepted 20 February 2024

J Evid Base Dent Pract 2024: [101983]

1532-3382/$36.00

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

doi: https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2024.101983

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

INTRODUCTION

The extraction of third molars is one of the most performed surgical procedures in oral and maxillofacial surgery.[1,2] The first days of the postoperative period are marked by an intense inflammatory response, which is associated with short-term postoperative pain, facial oedema, and trismus, which affects the quality of life of patients.[2-4]

Winter[5] and Pell and Gregory[6] created systems to classify third molars in relation to their position in the mandibular bone, with the intention of facilitate the analysis of surgical difficulty. Other aspects like the duration of the surgery and the technique used,[1] patient's trust in the surgeon who performs the surgery,[3] skill and expertise of the surgeon,[1] the preoperative oxidative stress[7] and pericoronitis[8] are factors to influences postoperative outcome, and in a certain way predict the surgical prognosis of a third molar extraction.

The most varied resources are used to reduce complications in the surgical postoperative period, and thus provide more comfort to patients. Antibiotics[9,10] and anti-inflammatories prescription,[11] cryotherapy,[12] kinesio taping,[12] platelet-rich fibrin,[13] ozone therapy, and finally the objective of the current review, photobiomodulation (PBM) with low-power laser.[14]

Increasingly, in routine dental practice, there is a demand to use less invasive methods that help to reduce discomfort and provide rapid tissue healing. The literature has indicated PBM as a potential adjuvant method to achieve these objectives but has a wide variety of application protocols. This review and meta-analysis aim to evaluate PBM, with low-power laser, as an optimal method to improve patient experience and minimize postoperative morbidity. If so, we seek to determine which wavelength, site, and frequency of application are most effective in maximizing the effect of PBM therapy.

MATERIAL AND METHODS

Register Protocol

This review was carried out following the PRISMA guidelines[15] and according to the PICOS method[16]: Patients with indication to extract both lower wisdom teeth presenting the same classification (split mouth), or one lower wisdom tooth in the same classification as the other study participants (parallel). Classification as determined by the authors of the study (P = Patient); PBM with laser in the immediate post-surgical period (I = Intervention); laser inactive (C = Comparison); reduction in postoperative discomfort (O = Outcome); Randomized clinical trial (S = study design). It has been duly registered with PROSPERO (CRD42023429966).

Selection Criteria, Sources of Information and Research

A bibliographic search was carried out using keywords (with the appropriate Boolean operators), in the main databases, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Scopus, and Lilacs, including reviews in the most important journals in the area of oral surgery and laser applied to oral surgery. In addition, all article references and also gray literature were reviewed in order to identify relevant studies, which compared the use of PBM in reducing postoperative discomfort with a control group (Supplementary 1). The search includes the period between the first records found in the database until June 2023. When necessary, we contact the authors of the studies to clarify missing information or data.

Inclusion Criteria

(1) Randomized clinical trials (RCT) studies; (2) Studies that used active soft laser application as a study group and the inactive laser as a control group; (3) Studies with patients with indication for extraction of one mandibular wisdom teeth, or extraction of both wisdom teeth, who were in a similar position;[5,6] (4) Studies in all languages were included.

Exclusion Criteria

(1) Studies that are clinical cases or case series; (2) Studies that have in the control group, any treatment other than the inactive laser, or that the application protocol of the non-active laser is not the same as the protocol used for the study group.

Study Selection

Two independent researchers, GCVC and PVAV, carried out the study selection in two stages. The first included an analysis of titles and abstracts of the articles found in the search. Studies not related to the topic of interest were eliminated, that is, texts that did not deal with PBM as a treatment for post-extraction discomfort of lower third molars. In the second stage, the full texts of eligible studies were analyzed to verify whether they met the eligibility criteria. A careful analysis of the references of eligible articles was also done to verify studies that were not detected in the main search strategy. Excluded studies were recorded separately, along with the reasons for exclusion (Supplementary 2).

Data Collection Process

The full articles were read by both investigators (GCVC and PVAV) who collected the data (in duplicate), to prevent measurement bias. A third researcher (FFVS) acted as a mediator in case of discrepancy or lack of agreement. The degree of agreement between the two researchers reached a Cronbach's alpha of 0.93.[17]

Study Variables

The following data was extracted from each study: first author; year of publication; country; study design; sample size; gender; average age; wavelength of laser; site of application; number of PBM sessions; variable of interest and time of evaluation of each variable of interest (follow-up).

The primary outcome measure is pain referred by the visual analogue scale-VAS (0-10) where "0" represents the minimum pain and "10" is the maximum pain, and the secondary outcome measures are oedema by facial measurement in millimeter (mm), and trismus by measuring the mouth opening obtained between the edges of the upper central incisor and the lower central incisor with a millimeter scale (mm).

Methodological Quality and Risk of Bias

The methodological quality of the included studies was carried out using the Jadad scale,[18] which, based on five questions, evaluates three aspects of clinical trials; randomization, blinding, and description of loss to follow-up. In three of the questions Yes = 1 or No = 0, in two questions described and appropriate = 1, not described = 0, or described but inappropriate = -1. The final score is given on a scale from 0 (minimum) to 5 (maximum), classifying studies with a final score <3 as low quality.

The risk of bias was evaluated according to the RoB 2.0 tool[19] made up of fixed domains of bias, five in total. Each one being responsible for evaluating bias regarding an aspect of the clinical trials evaluated: the randomization process, deviation from the intended intervention, incomplete outcome data, measurement of outcomes, description of outcomes. The concept can be assigned to each of the questions; yes, probably yes, no, probably no, and no information. In the end, a risk of bias analysis is carried out through algorithms that map the responses and classify them as: low risk, some concerns, or high risk. Again, both analyses were conducted independently by each of the two researchers, and in case of disagreement, the third researcher acted as mediator.

Egger's statistical test was also performed to check for the presence of publication bias. In this test, when the intercept of the regression is zero, it suggests that there is no publication bias, while the further away from zero the results are, the greater the publication bias. Finally, a sensitivity analysis of the studies was carried out with the removal of outliers identified from a visual analysis.

Statistical Analysis

Variables from comparable studies were collected and an analysis was performed with Stata, v.16. The statistically significant results of the quantitative analysis were expressed in mean differences (MD) with a 95% confidence interval (CI) and are presented in Forest Plot graphs.

Heterogeneity was analyzed using the I^2 statistic. The values corresponding to 25%, 50%, and 75% point to low, moderate, and high heterogeneity, respectively.[20] When the observed heterogeneity was moderate or high, a 95% prediction interval (PI) analysis was performed, in order for the clinician to be more confident in adopting the conclusions to treat their patients.[21]

RESULTS

Initially, we detected 26.273 potential studies. After evaluating the studies according to the protocol described above and as illustrated by the PRISMA diagram (Figure 1), 22 were incorporated into this systematic review and meta-analysis. All studies were RCT, however, the studies designs varied, 13 presented a split-mouth design[4,22-33] and 9 presented a parallel design.[14,34-41] The Table 1 shows the basic characteristics of the studies included in this review.

A total of 989 subjects participated in the 22 studies, all with a minimum follow-up of 7 days. The PBM protocols used were very variable in terms of the wavelength used (red, infrared, or both), the site (intra, extraoral, or both), and the number of sessions. In addition, several other co-interventions were used in the studies. Such as prophylactic antibiotic therapy, analgesia and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs in the postoperative period.[4,14,22,23,25-27,29-31,33-38,40]

The studies carried out by Aras et al.,[35] Koparal et al.[38] and Bianchi de Moraes et al.[40] had their data analyzed twice and Ahrari et al.[24] three, because they used different protocols for the intervention with PBM, and therefore presented more than one study group.

Photobiomodulation Efficacy

A meta-analysis was performed to determine if there was a statistically significant difference when comparing the results of the active PBM and inactive PBM groups. It was hypothesized that active PBM would be effective in reducing postoperative discomfort after the extraction of lower molars. The null hypothesis was that the administration of active PBM has no effect on postoperative discomfort.

Pain

The pain was evaluated at five postoperative moments: immediately, on the first day (24 h), on the second day (48 h), on the third day (72 h), and after seven days (7 d).

Eighteen studies[14,23-33,36-41] were allocated into two subgroups determined according to the study design, parallel or split mouth. In the immediate postoperative period, as expected, the pain did not present a statistically significant difference for either group, MD = -0.13 (CI95% -0.28, 0.03) I^2 = 71.97% (Figure 2). At all subsequent postoperative moments, the null hypothesis was rejected since pain was always less in the active PBM group, in both subgroups. At 24

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4 Volume 24, Number 2

Table 1. Detailed descriptive summary of all studies included in the systematic review and meta-analysis. Gender: men (m), women (w); Wavelength (nm) of laser: 550-660 (red), 780-980 (infrared); Time of evaluation of each variable of interest (follow-up): 0 = immediate postoperative (pain) or preoperative/baseline (oedema and trismus), 24 h = 24 hours, 48 h = 48 hours, 72 h = 72 hours, 7 d = 7 days.

First author/year	Country	Study design	Sample size	Gender (M/W)	Range age	Wavelength (nm)	Aplication site	Number of sessions	Variable of interest	Follow-up
Ahrari F et al. 2020	Iran	Split mouth	40	22/18	18-65	660, 810, 660 + 810	Intraoral	2	Pain	24 h, 48 h, 72 h, 7 d
Alan et al. 2016	Turkey	Split mouth	15	-	17-29	810	Extraoral	2	Pain, Oedema, Trismus	0, 48 h, 7 d
Aras et al. 2009	Turkey	Parallel	32	11/21	18-27	808	Intraoral + Extraoral	1	Oedema, Trismus	0, 48 h, 7 d
Aras et al. 2010	Turkey	Parallel	48	14/34	18-27	808	Intraoral, Extraoral	1	Oedema, Trismus	0, 48 h, 7 d
Asutay et al. 2018	Turkey	Parallel	30	14/16	17-29	810	Extraoral	1	Pain, Trismus	0, 48 h, 7 d
Bianchi de Moraes et al. 2020	Brazil	Parallel	57	12/45	-	660	Intraoral	3	Pain, Oedema, Trismus	0, 24 h, 48 h, 72 h, 7 d
Eroglu et al. 2016	Turkey	Split mouth	35	20/15	not reported	940	Extraoral	1	Pain, Oedema, Trismus	48 h, 7 d
Farhadi et al. 2017	Iran	Parallel	48	24/24	18-35	550	Intraoral + extraoral	1	Pain, Oedema, Trismus	0, 24 h, 7 d
Ferrante et al. 2013	Italy	Split mouth	30	15/15	18-30	980	Intraoral + Extraoral	2	Oedema, Trismus	24 h, 7 d
Kazancioglu et al. 2014	Turkey	Parallel	60	32/28	18-25	808	Extraoral	4	Pain, Trismus	0, 24 h, 48 h, 72 h, 7 d
Koparal et al. 2018	Turkey	Parallel	45	18/27	16-27	810	Extraoral	1, 2	Pain, Oedema	0, 48 h, 7 d
Landucci et al. 2016	Brazil	Split mouth	22	11/11	17-28	780	Intraoral + Extraoral	1	Pain, Oedema, Trismus	0, 48 h, 7 d

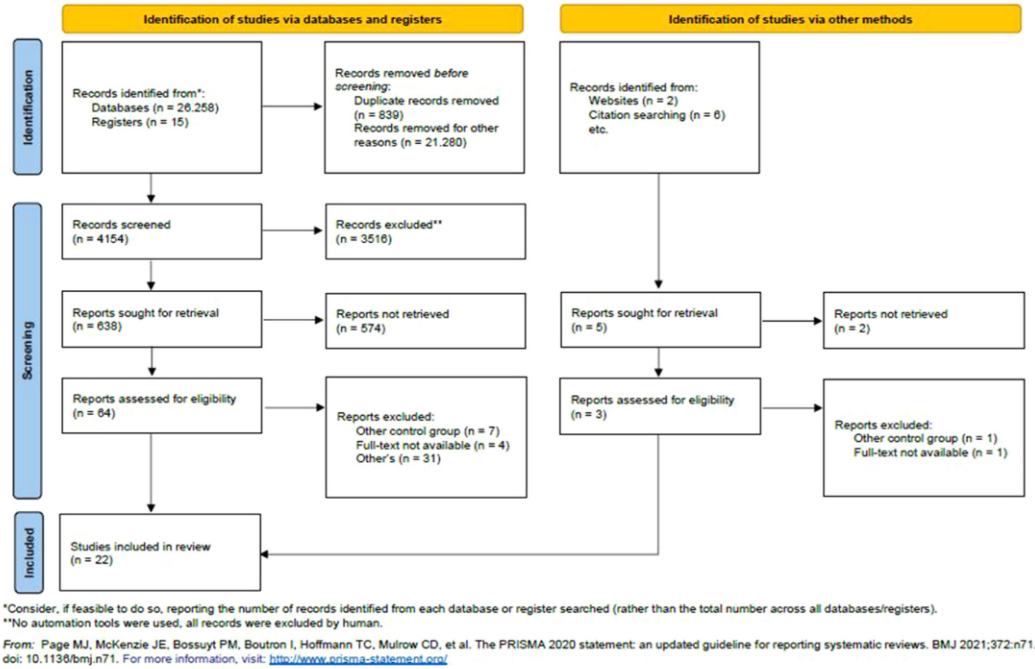
(*continued on next page*)

Table 1 (*continued*)

First author/year	Country	Study design	Sample size	Gender (M/W)	Range age	Wavelength (nm)	Aplication site	Number of sessions	Variable of interest	Follow-up
López-Ramírez et al. 2012	Spain	Split mouth	20	9/11	18-37	810	Intraoral	1	Trismus	0, 48 h, 7 d
Momeni E et al. 2022	Iran	Split mouth	25	11/14	18-40	940	Extraoral	1	Pain, Trismus	0, 24 h, 48 h, 72 h, 7 d
Momeni et al. 2021	Iran	Split mouth	25	10/15	18-40	940	Intraoral	1	Pain, Oedema, Trismus	0, 24 h, 48 h, 72 h, 7 d
Pol et al. 2016		Split mouth	25	7/18	16-24	910 + 635	Intraoral	3	Pain, Oedema	0, 24 h, 48 h, 7 d
Raiesian et al. 2017	Iran	Split mouth	44	22/22	18-44	980	Intraoral + Extraoral	2	Pain, Oedema	24 h, 7 d
Salem et al. 2020	Saudi Arabia	Parallel	50	0/50	30-45	660	Intraoral	1	Pain, Oedema, Trismus	0, 24 h, 48 h, 7 d
Santos et al. 2020	Brazil	Split mouth	32	14/18	-	780	Intraoral	1	Pain, Oedema	0, 24 h, 48 h, 72 h,
Sigaroodi AK. et al. 2023	Iran	Split mouth	32	18/14	17-35	808	Intraoral + extraoral	2	Pain, Trismus	0, 24 h, 48 h, 72 h, 7 d
Singh et al. 2019	India	Split mouth	25	14/11	18-40	830	Intraoral + Extraoral	4	Pain, Oedema, Trismus	0, 48 h, 72 h, 7 d
Thorat S et al. 2022	India	Parallel	30	-	18-35	980	Intraoral + Extraoral	2	Pain, Trismus	0, 24 h, 48 h, 72 h, 7 d

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

Figure 1. Flow diagram of literature search. Diagram according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. *Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register search (rather than the total number across all database/registers). **No automation tools were used, all records were excluded by human. From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71, doi:10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.rog/



h and 72 h postoperatively, the meta-analysis revealed a statistically significant difference for the active PBM group, although, in the subgroup analysis, the parallel group did not present a statistically significant difference at 24 h, MD = -0.91 (CI95% -1.92, 0.10) $I^2 = 88.05\%$. (Figure 3A) and at 72 h, MD = -1.44 (CI95% -3.36, 0.48 $I^2 = 92.15\%$. (Figure 3c). At 48 h and 7 d postoperatively, a statistically significant difference was also observed for the active PBM group at 48 h, MD = -1.46 (CI95% -2.43, -0.50) $I^2 = 90.87\%$. (Figure 3B) and at 7 d, MD = -0.88 (CI95% -1.16, -0.61 $I^2 = 67.03\%$ (Figure 3D) in this case, both subgroups agreed with this result.

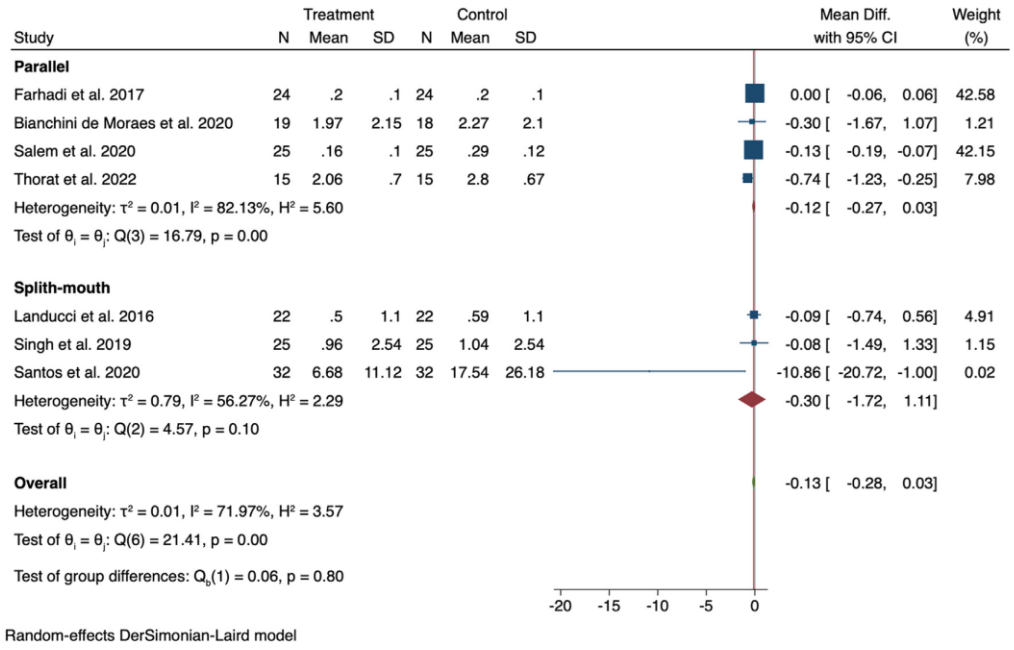
Continuing with the evaluation of pain, but now through a meta-regression regarding the active PBM group when the red laser, infrared laser, or both were applied. Although a high heterogeneity was identified, the studies that applied laser in infrared mode presented less pain at all postoperative moments, especially at 48 h, MD = -1.80 (CI95% -2.88, -0.72) $I^2 = 92.13\%$ (Figure 4).

Another meta-regression verified the difference between applying the laser intraoral, extraoral, or both, in the 48 h follow-up. The results present extraoral and extraoral plus intraoral applications, MD = -1.92 (CI95% -3.66, -0.18) $I^2 = 94.69\%$ and, MD = -1.24 (CI95% -22.43, -0.50) $I^2 = 0.00\%$, respectively, where the pain was less at all postoperative moments (Figure 5). Finally, the application of the laser in just one session or two/more sessions presented quite similar results, 72 h: MD = -2.87 (CI95% -5.13, -0.61) $I^2 = 81.15\%$ and, MD = -1.31(CI95% -2.37, -0.25) $I^2 = 84.97\%$ respectively (Figure 6).

Oedema

Oedema was evaluated at 3 moments: preoperative (baseline), 48 h, and 7 d postoperatively. Fourteen studies[4,26-31,33-36,38-40] were allocated into the two subgroups. At 48 h postoperatively, the null hypothesis was rejected, since the active PBM group presented less oedema than the in-

Figure 2. Forest plot results of the parallel and split mouth subgroups, in the immediate postoperative, for pain outcome. The results show to the left of the centre line (point 0) concern the study group value (PBM active), and those on the right the control group (PBM inactive).



active PBM group, although, in the subgroup analysis, only the split-mouth presented a statistically significant difference at 48 h, MD = -1.16 (CI95% -2.09, -0.24) I^2 = 63.30% (Supplementary 3A). At 7 d postoperatively the split-mouth and the parallel subgroups presented a statistically significant difference, MD = -1.28 (CI95% -2.54, -0.01) I^2 = 87.10%, and MD = -1.85 (CI95% -3.63, -0.08) I^2 = 66.47% (Supplementary 3B), respectively.

Still evaluating the oedema, but through a meta-regression, it was verified that in the studies in which the infrared laser was applied, the study group presented a statistically significant difference when comparing the results of 48 h and 7 postoperative days, MD = -1.45 (CI95% -2.42, -0.48) I^2 = 65.01% (Supplementary 4A) and, MD = -1.82(CI95% -3.04, -0.60) I^2 = 86.20% (Supplementary 4B), respectively. When verifying the difference between the laser application sites, none of the groups (intraoral, extraoral, or a combination of both) presented a statistically significant difference at 48 h (Supplementary 5A). At 7 d, the studies that applied intraoral plus extraoral, were the only ones that presented a statistically significant difference, MD = -1.96 (CI95% - 3.09, -0.83) I^2 = 61.16% (Supplementary 5B). Regarding the number of laser applications, the studies that applied only one session presented a statistically significant difference for active PBM while the group that applied two sessions or more did not. The results for only one laser session at 48 h, MD = -1.78 (CI95% -3.01, -0.55) I^2 = 80.16% (Supplementary 6A) and 7 d, MD = -1.95 (-3.34, -0.56) I^2 = 85.42% (Supplementary 6B), respectively.

Trismus

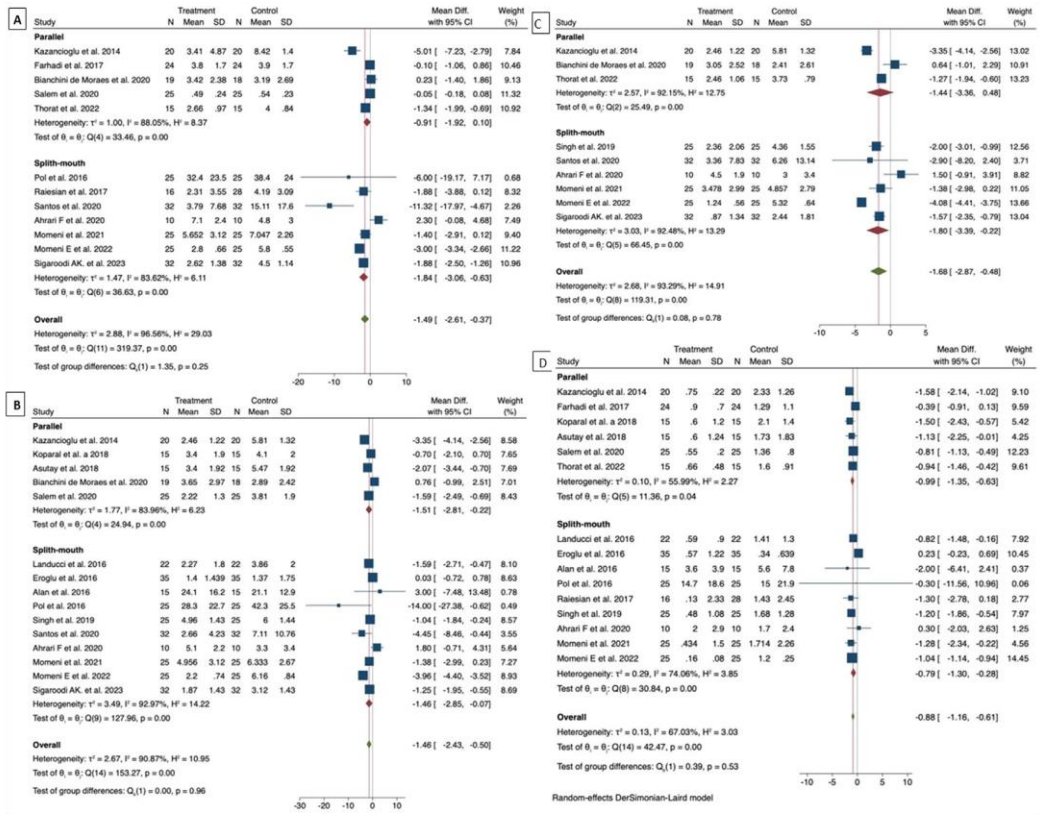
Trismus was evaluated in eighteen studies,[4,14,22,23,25-28,31,33-41] at 3 moments: preoperative (baseline) and 48 h and 7 d postoperative. At baseline, as expected, trismus did not present a statistically significant difference for either of the two groups, MD = 0.07 (CI95% -0.06, 0.21) I^2 = 3.26% (Supplementary 7A). At the postoperative moments 48 h (Supplementary 7B) and 7 days (Supplementary 7C), no statistically significant difference was observed for either group.

The same occurred in meta-regression. No statistically significant difference was verified at 48 h when comparing the results of wavelength (Supplementary 8), application sites (Supplementary 9), and the number of laser applications (Supplementary 10).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

Figure 3. Forest plot results of the parallel and split mouth subgroups, for pain outcome. (A) At 24 h postoperative. (B) At 48 h postoperative. (C) At 72 postoperative. (D) On the 7th postoperative day.



Prediction Interval

The results of the prediction interval analysis (Supplementary 11), reports that the benefits of using PBM in the postoperative period can vary among positive, null and negative,[21] as the prediction interval presented values that included zero in 100% of the analyses performed.

Quality Assessment

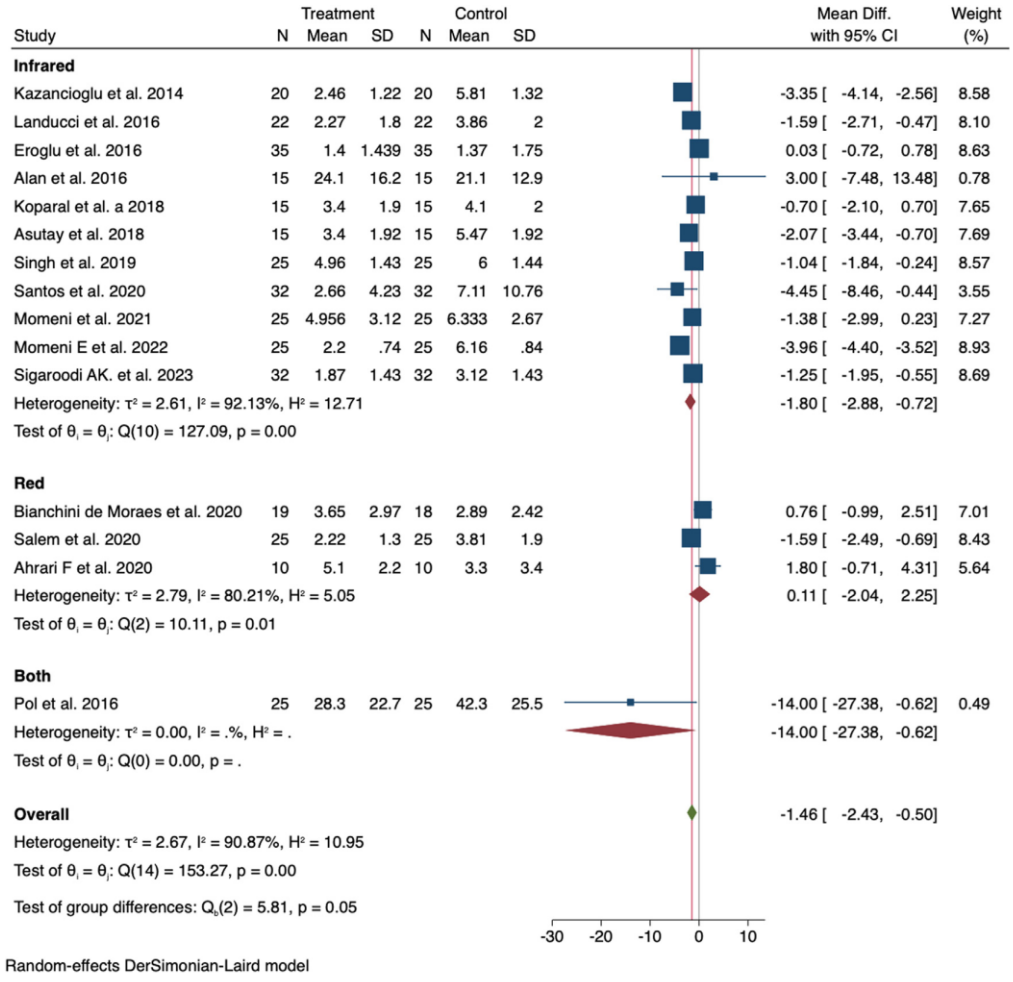
For such evaluations, the 22 studies included in the meta-analysis were considered. Regarding methodological quality, 68% of the selected studies were considered to be of low quality since only 7 of the studies presented a final score ≥ 3.[22,24,25,31-33,40] The detailed scoring and classification of the studies are presented in Table 2. Regarding the Risk of bias, all studies described adequate randomization. The final analysis found a moderate risk since only one study[30] did not record "*some concerns*" as a general bias. Detailed results of each study and risk of bias plot are illustrated in Figure 7.

Publication bias was calculated in those studies where 7-day postoperative data were available, applying Egger's method,[41] and resulted in no publication bias for the three outcomes: pain, oedema and trismus, with *P*-values of $P = .6881$, $P = .1043$ and $P = .5849$ respectively.

DISCUSSION

PBM is a safe therapeutic modality, known for more than two decades.[42] There are various types of laser devices with different characteristics.[43] The laser, which is included in a wavelength of low-energy visible light to near-infrared radiation, has a penetration capacity of 4 mm to 8 mm depth, which corresponds mainly to tissues such as the skin or oral mucosa.[44] Its high affinity for hemoglobin, melanin, and water, which is composed of enormous frequency and depth, facilitates its absorption and action in blood vessels, lymphatics, and nerves.[43] Due to the depth of such structures, it is assumed that the greatest effectiveness of the PBM occurs

Figure 4. Meta-regression forest plot comparing to results obtained by infra-red, red and red + infrared (both) laser application, for pain outcome, at 48 h postoperative.



when the infrared wavelength is used,[44] whose electromagnetic spectrum ranges from 780 nm to 980 nm, and when the applications are carried out by a larger diameter probe since the diameter of the probe is directly proportional to the volume of irradiated tissue.[43]

Obtaining a better result when the infrared laser is applied is confirmed in the results of the studies that used this wavelength. The authors report a decrease in pain[23,25,26,31,37,38,41] and oedema.[4,31,34] In contrast, studies that used a wavelength in the red range for pain[24,36,39,40] and for oedema,[36,40] or a combination of the two wavelengths,[29] do not report significant results in favor to PBM, corroborating the result of this meta-analysis.

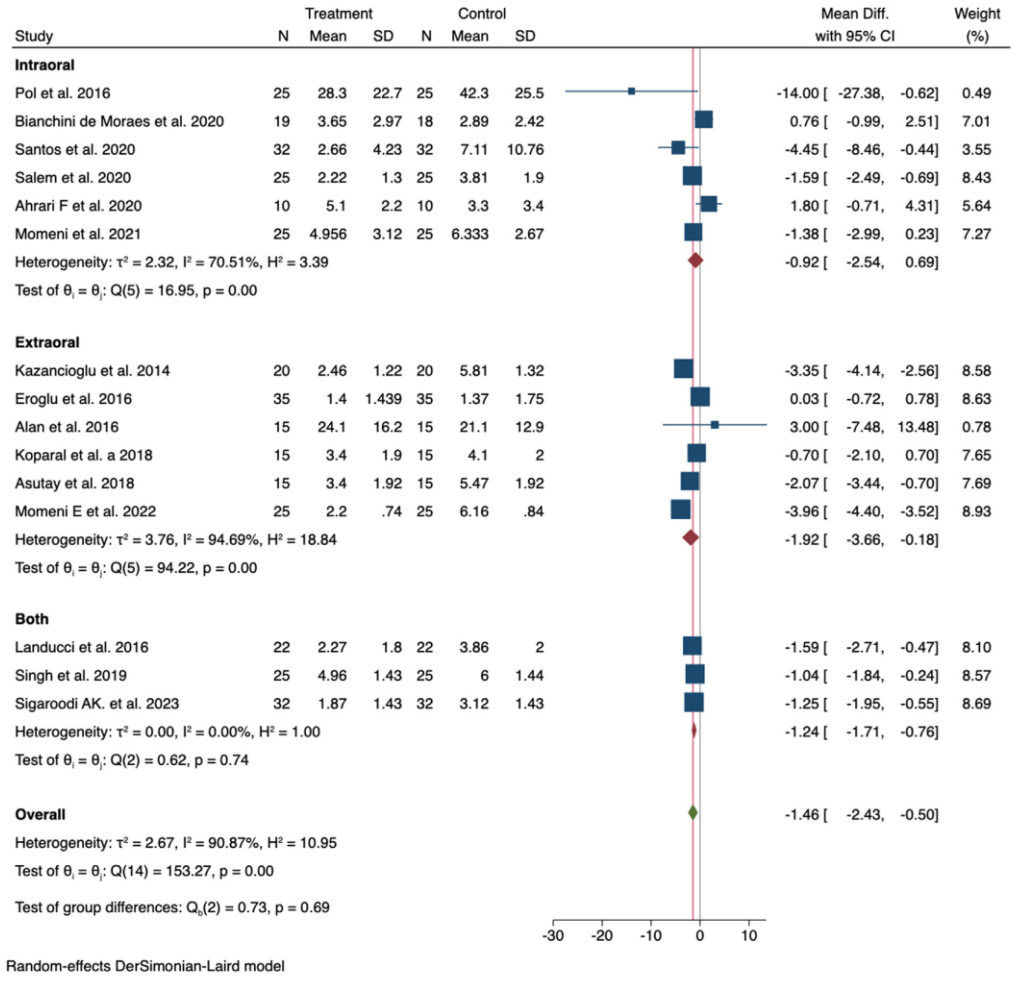
Another factor to consider when discussing the reason for the greater effectiveness of the PBM when the infrared wavelength is used is the location of the application. Studies that have an intraoral approach apply PBM around the dental element, which corroborates better healing,[24,39] but not necessarily a reduction in pain[24,29,33,40] and oedema.[29,33,35,40] Studies that carry out an extraoral application[14,23,37,38] or a combination of both,[4,25,26,31,34,41] generally have the application of PBM performed closer to the anatomical structures of interest and thus more successful results.

The role of PBM in cell metabolism has been demonstrated, where the increase in the production of ATP, favors the restoration of neuronal membranes and the reduction of

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

Figure 5. Meta-regression forest plot to results obtained by intraoral, extraoral and intra + extraoral (both) laser application, for pain outcome, at 48 h postoperative.

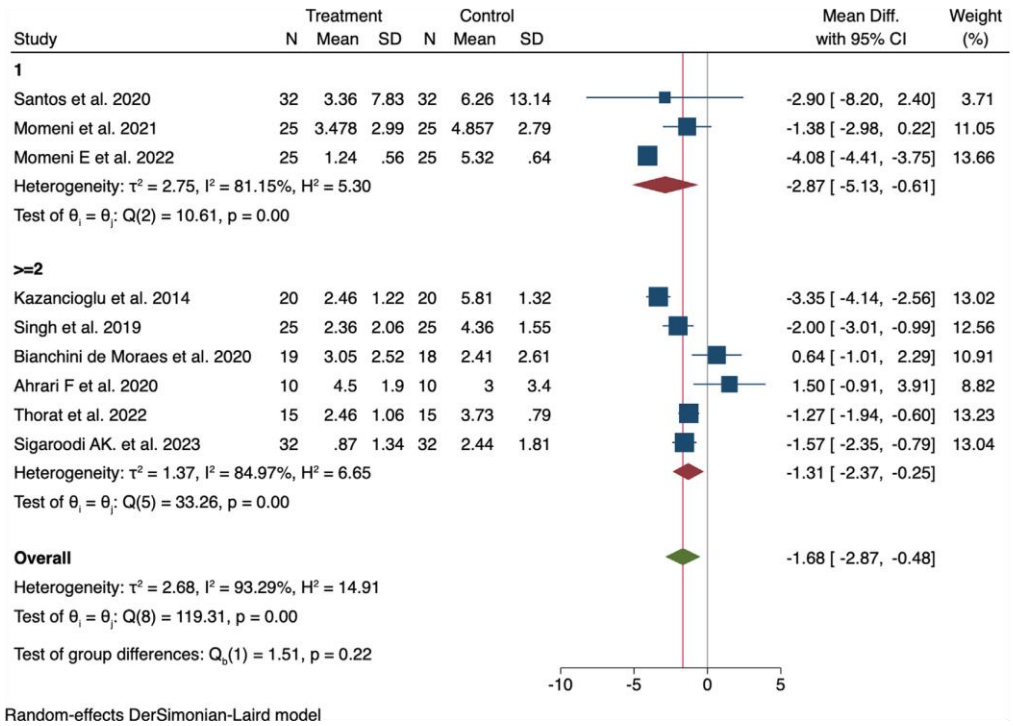


pain transmission.[42,45] Its effect on modulating the inflammatory response is also known, by acting on the synthesis of prostaglandins and other inflammatory cytokines, on apoptosis induced by tissue stress, in addition to favoring vascular perfusion of tissues, and thus favoring lymphatic drainage.[42,43,45] Such mechanisms clarify how PBM can achieve a reduction in pain and oedema when applied in the surgical field.[14,23,25,26,31,34,37,41]

Pain and oedema are consequences of surgical aggression and, therefore, an innate mechanism of the organism to indicate that something is not right and thus activate the process that leads to the repair of the damaged cells. Again, the better result of the infrared laser compared to the red one would be justified, based on its greater penetration capacity.

This meta-analysis showed quite similar results when the number of PBM sessions was considered, one or two or more, this is justified when considering that acute inflammation is a short-term process.[46] That is, it begins immediately after the injury has occurred and follows the irritative, vascular, exudative, degenerative, and reparative phases. This entire process takes from minutes to a few days.[46] Once PBM modulates the inflammatory process, the phases occur at a more accelerated rate,[47] and it is expected that signs such as pain and oedema will disappear more quickly.

Figure 6. Meta-regression forest plot comparing to results obtained by only session[1] and two/more sessions (>=2) laser application, at 72 h postoperative, for pain outcome.



This would also explain why in some studies the oedema at 24 h was greater in the study group than in the control group.[4,30,39] One session immediately after the surgical procedure[26,33,34,36,38,39] is enough to accelerate all the signaling, the following sessions 48 h or 7 d[4,27,29,30,40] after surgery are unjustified for this purpose.

Regarding the results obtained for trismus, probably no significant difference was observed between the active PBM and inactive PBM groups, and very exceptional between the laser groups because no study applied a protocol for the temporomandibular joint. It is true that, the post-surgical trismus may be due to facial oedema, trauma to the chewing muscles or the articular structure, caused by a long mouth-opening period.[48]

The present review included RCTs with parallel study design, where a second patient is a control and split mouth, where the patient is your own control. We tried to follow the recommendations of Lesaffre et al.[49] and carried out data extraction according to the study design and, above all, we paid attention to the importance of carrying out one of subgroup analyses. So, the first sequence of meta-analyses focused on checking the effectiveness of treatment according to the type of study design (Figures 2, 3, 7 and 11). This was a novelty presented by our review, as previous reviews have not reported separating subgroup analyses according to study design or even provided any explanation of the importance of doing this. In the subgroup analysis, we didn't find results with statistically significant differences, and the heterogeneity observed was > 50%. We then proceeded to consider the results of both study designs, and to evaluate the results by subgroups according to other variables, in order to use as many studies as possible in the meta-analysis, avoiding the possibility of missing information in the literature.[50]

Would be expected, given all the exposed above, that applying the PBM in the postoperative period of an extraction performed without complications would lead to a reduction in pain during all postoperative days, an oedema already presents in the first 24 postoperative hours, but reduced and of considerable regression or already absent at 72 h, in addition to a practically non-existent lockjaw. However, not all

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

Table 2. Classification of the assessment of study quality according to the Jadad scale.

Study	Score according to the answer					Total score
	1. Was the study described as randomized? Y = 1, N = 0	2. Was the method of randomization appropriate? A = 1, N = 0, I = -1	3. Was the study described as double-blind? Y = 1, N = 0	4. Was the method of blinding appropriate? A = 1, N = 0, I = -1	5. Was there a description of withdrawals and dropouts? Y = 1, N = 0	
Ahrari et al. 2020	1	1	1	0	0	3
Alan et al. 2016	1	0	0	0	0	1
Aras et al. 2009	1	0	0	0	0	1
Aras et al. 2010	1	0	0	0	0	1
Asutay et al. 2018	1	0	1	0	0	2
Bianchi de Moraes et al. 2020	1	1	1	0	1	4
Eroglu et al. 2016	1	1	0	0	0	2
Farhadi et al. 2017	1	0	1	-1	0	1
Ferrante et al. 2013	1	0	0	0	0	1
Kazancioglu et al. 2014	1	0	0	0	0	1
Koparal et al. 2018	1	0	0	0	0	1
Landucci et al. 2016	1	0	0	0	1	2
López-Ramírez et al. 2012	1	1	1	1	1	5
Momeni et al. 2022	1	1	0	0	0	2
Momeni et al. 2021	1	1	1	1	0	4
Pol et al. 2016	1	1	0	0	0	2
Raiesian et al. 2017	1	0	0	0	0	1
Salem et al. 2020	1	0	1	-1	1	2
Santos et al. 2020	1	0	1	0	1	3
Sigaroodi et al. 2023	1	0	1	1	1	4
Singh et al. 2019	1	1	1	0	0	3
Thorat et al. 2022	1	0	0	0	0	1

studies presented such results. This may be due to factors such as, for example, the variability of protocols of the included studies, and this reflects high heterogeneity, as detected in the meta-analysis. Furthermore, due to the high heterogeneity detected, we are concerned about the reliability of the results obtained in this meta-analysis and therefore, we proceed to perform the calculation of the prediction interval (PI)[21] presented in Supplementary 11. Contrary to the results obtained in the meta-analyses, it reported results including the null effect in all the analyses performed to verify the effectiveness of the use of PBM in controlling all the side effects after the third molar extraction.

Figure 7. Classification of the assessment (graph and summary) by Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0).



This result highlights the necessity and importance of conducting new studies that include a larger sample size and less variability in the PBM protocols used.

Limitations

The main limitations of this systematic review and meta-analysis arise from the problems with heterogeneity in the clinical and methodological factors exposed in the studies and also from the diversity of measurement results, and their definitions. In an attempt to reduce heterogeneity, the studies were divided into subgroups of wavelength applied, the site of application of the PBM, or the number of sessions applied. Still, heterogeneity <50% was rarely observed. Another important limitation observed is related to the methodological quality since more than 50% of the included studies presented low quality and the risk of bias which was moderate in twenty-one studies and high in one study.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

CONCLUSION

PBM with infrared laser, in extraoral application or a combination intraoral and extraoral application, in one session in the immediate postoperative period, has been shown to be effective as a complementary method to routine care, to achieve the objectives of reducing pain and oedema after third molar extraction. Such results should be interpreted with caution, as the prediction intervals presented results including expected, null and opposite effects to significance for pain reduction, oedema and trismus. However, the heterogeneity found with respect to the amount of energy applied and the standardization of laser parameters requires caution in the interpretation of these results. Therefore, studies that follow similar, if not the same, protocols are necessary to obtain a more consistent and significant result.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jebdp.2024.101983.

CREDIT AUTHORSHIP CONTRIBUTION STATEMENT

GISELA CRISTINA VIANNA CAMOLESI: Writing – review & editing, Writing – original draft, Resources, Investigation, Data curation, Conceptualization. **FÁBIO FRANÇA VIEIRA E SILVA:** Writing – original draft, Resources, Investigation. **PATRICIA VERÓNICA AULESTIA-VIERA:** Resources, Methodology, Investigation. **XABIER MARICHALAR-MENDÍA:** Validation, Software, Formal analysis, Data curation. **PILAR GÁNDARA-VILA:** Visualization, Supervision. **MARIO PÉREZ-SAYÁNS:** Writing – review & editing, Visualization, Supervision, Project administration, Methodology, Conceptualization.

REFERENCES

1. Bailey E, Kashbour W, Shah N, Worthington HV, Renton TF, Coulthard P. Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;7(7):CD004345.
2. Markovic A, Todorovic L. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(3):226–229.
3. Ashton-James CE, Forouzanfar T, Costa D. The contribution of patients' presurgery perceptions of surgeon attributes to the experience of trust and pain during third molar surgery. *Pain Rep*. 2019;4(3):e754.
4. Ferrante M, Petrini M, Trentini P, Perfetti G, Spoto G. Effect of low-level laser therapy after extraction of impacted lower third molars. *Lasers Med Sci*. 2013;28(3):845–849.
5. Winter GB. Impacted mandibular third molars. *St Louis Am Med B*. 1926;79:241.
6. Pell GJ. Impacted mandibular third molars, classification and modified technique for removal. *Dent Dig*. 1933;39:330–338.
7. Parrini S, Chisci G, Leoncini S, et al. F2-isoprostanes in soft oral tissues and degree of oral disability after mandibular third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(3):344–349.
8. Schalch TO, Piatto ÉT, Simão DS, et al. Pericoronitis treatment with antimicrobial photodynamic therapy using a new formula of methylene blue: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023;42:103331.
9. Chisci G, Capuano A, Parrini S. Alveolar osteitis and third molar pathologies. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(2):235–236.
10. Cao Y, Jiang Q, Hu J. Prophylactic therapy for prevention of surgical site infection after extraction of third molar: An overview of reviews. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2023;28(6):e581–e587.
11. Martins-de-Barros A-V, Barros A-M, Siqueira A-K, Lucena E-E, Sette de Souza P-H, Araújo F-A. Is dexamethasone superior to ketorolac in reducing pain, swelling and trismus following mandibular third molar removal? A split mouth triple-blind randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(2):e141–e150.
12. Zheng X, Luo S, Huang C, Wang Z, Lin X. Comparison of kinesiology tape and cryotherapy on postoperative reaction following third molar extraction: a randomized clinical trial. *Quintessence Int*. 2022;53(9):772–777.
13. Zhu J, Zhang S, Yuan X, et al. Effect of platelet-rich fibrin on the control of alveolar osteitis, pain, trismus, soft tissue healing, and swelling following mandibular third molar surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021;50(3):398–406.
14. Kazancioglu HO, Ezirganli S, Demirtas N. Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. *Lasers Med Sci*. 2014;29(4):1313–1319.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
16. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508–511.
17. Bruin J. *Newtest: Command to Compute New Test*. UCLA: Statistical Consulting Group; 2006. https://stats.idre.ucla.edu/stata/ado/analysis. Accessed March 13th 2023.
18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1–12.

19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.

20. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557–560.

21. IntHout J, Ioannidis JPA, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e010247.

22. López-Ramírez M, Vílchez-Pérez MA, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Domínguez J, Gay-Escoda C. Efficacy of low-level laser therapy in the management of pain, facial swelling, and postoperative trismus after a lower third molar extraction. A preliminary study. *Lasers Med Sci*. 2012;27(3):559–566.

23. Momeni E, Kazemi F, Sanaei-Rad P. Extraoral low-level laser therapy can decrease pain but not edema and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):417.

24. Ahrari F, Eshghpour M, Zare R, Ebrahimi S, Fallahrastegar A, Khaki H. Effectiveness of low-level laser irradiation in reducing pain and accelerating socket healing after undisturbed tooth extraction. *J lasers Med Sci*. 2020;11(3):274–279.

25. Sigaroodi AK, Motevasseli S, Maleki D, Maleki D, Fard RS. Low-level laser and management of common complications after the mandibular third molar surgery: a double-blind randomized clinical trial. *Dent Res J (Isfahan)*. 2023;20:14.

26. Landucci A, Wosny AC, Uetanabaro LC, Moro A, Araujo MR. Efficacy of a single dose of low-level laser therapy in reducing pain, swelling, and trismus following third molar extraction surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(3):392–398.

27. Alan H, Yolcu Ü, Koparal M, Özgür C, Öztürk SA, Malkoç S. Evaluation of the effects of the low-level laser therapy on swelling, pain, and trismus after removal of impacted lower third molar. *Head Face Med*. 2016;12(1):25.

28. Eroglu CN, Keskin Tunc S. Effectiveness of single session of low-level laser therapy with a 940 nm wavelength diode laser on pain, swelling, and trismus after impacted third molar surgery. *Photomed Laser Surg*. 2016;34(9):406–410.

29. Pol R, Ruggiero T, Gallesio G, et al. Efficacy of anti-inflammatory and analgesic of superpulsed low level laser therapy after impacted mandibular third molars extractions. *J Craniofac Surg*. 2016;27(3):685–690.

30. Raiesian S, Khani M, Khiabani K, Hemmati E, Pouretezad M. Assessment of low-level laser therapy effects after extraction of impacted lower third molar surgery. *J lasers Med Sci*. 2017;8(1):42–45.

31. Singh V, Garg A, Bhagol A, Savarna S, Agarwal SK. Photobiomodulation alleviates postoperative discomfort after mandibular third molar surgery. *J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(12):2412–2421.

32. Santos PL, Marotto AP, Zatta da Silva T, et al. Is low-level laser therapy effective for pain control after the surgical removal of unerupted third molars? A randomized trial. *J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020;78(2):184–189.

33. Momeni E, Barati H, Arbabi MR, Jalali B, Moosavi M-S. Low-level laser therapy using laser diode 940 nm in the mandibular impacted third molar surgery: double-blind randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):77.

34. Aras MH, Güngörmüş M. The effect of low-level laser therapy on trismus and facial swelling following surgical extraction of a lower third molar. *Photomed Laser Surg*. 2009;27(1):21–24.

35. Aras MH, Güngörmüş M. Placebo-controlled randomized clinical trial of the effect two different low-level laser therapies (LLLT)–intraoral and extraoral–on trismus and facial swelling following surgical extraction of the lower third molar. *Lasers Med Sci*. 2010;25(5):641–645.

36. Farhadi F, Eslami H, Majidi A, Fakhrzadeh V, Ghanizadeh M, KhademNeghad S. Evaluation of adjunctive effect of low-level laser therapy on pain, swelling and trismus after surgical removal of impacted lower third molar: a double blind randomized clinical trial. *Laser Ther*. 2017;26(3):181–187.

37. Asutay F, Ozcan-Kucuk A, Alan H, Koparal M. Three-dimensional evaluation of the effect of low-level laser therapy on facial swelling after lower third molar surgery: a randomized, placebo-controlled study. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(9):1107–1113.

38. Koparal M, Kucuk AO, Alan H, Asutay F, Avci M. Effects of low-level laser therapy following surgical extraction of the lower third molar with objective measurement of swelling using a three-dimensional system. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3820–3826.

39. Salem S. Consequences of 660 nm diode laser following postsurgical exodontia in patients under contraceptive pills: a randomized double-blinded clinical trial. *J Contemp Dent Pract*. 2020;21(1):2–10.

40. Bianchi de Moraes M, Gomes de Oliveira R, Raldi FV, Nascimento RD, Santamaria MP, Loureiro Sato FR. Does the low-intensity laser protocol affect tissue healing after third molar removal? *J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020;78(11):1920.e1–1920.e9.

41. Thorat SD, Nilesh K. Efficacy of low-level laser therapy in the management of postoperative surgical sequelae after surgical removal of impacted mandibular third molars. *Natl J Maxillofac Surg*. 2022;13(suppl 1):S52–S56.

42. Salman S, Guermonprez C, Peno-Mazzarino L, et al. Photobiomodulation controls keratinocytes inflammatory response through Nrf2 and reduces langerhans cells activation. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2023;12(3):766.

43. Parker S, Cronshaw M, Grootveld M. Photobiomodulation delivery parameters in dentistry: an evidence-based approach. Photobiomodulation, photomedicine. *Laser Surg*. 2022;40(1):42–50.

44. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016;22(3):7000417.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

45. Reis CLB, de Souza Furtado TC, Mendes WD, et al. Photobiomodulation impacts the levels of inflammatory mediators during orthodontic tooth movement? A systematic review with meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2022;37(2):771–787.

46. Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, et al. Role of antioxidants and natural products in inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5276130.

47. de Brito Sousa K, Rodrigues MFSD, de Souza Santos D, et al. Differential expression of inflammatory and anti-inflammatory mediators by M1 and M2 macrophages after photobiomodulation with red or infrared lasers. *Lasers Med Sci*. 2020;35(2):337–343.

48. Garnett MJ, Nohl FS, Barclay SC. Management of patients with reduced oral aperture and mandibular hypomobility (trismus) and implications for operative dentistry. *Br Dent J*. 2008;204(3):125–131.

49. Lesaffre E, Garcia Zattera M-J, Redmond C, Huber H, Needleman I. Reported methodological quality of split-mouth studies. *J Clin Periodontol*. 2007;34(9):756–761.

50. Smaïl-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Courson F, Durieux P. Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:64.

USC DE COMPOSTELA

7.2. ARTÍCULO 2.

Año de la publicación: 2024

Referencia completa de la publicación:

Vianna Camolesi, G. C., El Kattan, A. S., Lopez-Lopez, J., Blanco-Carrión, A., García-García, A., Gándara-Vila, P., Pérez-Sayáns, M. (2025). Pain, oedema and trismus responses following photobiomodulation therapy immediately after lower third molar extraction: Results of a randomized, double-blind and split mouth clinical trial. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, *25*(1), 102080. **doi:** 10.1016/j.jebdp.2024.102080.

Revista: Journal of Evidence-Based Dental Practice **ISSN** 1532-3382 - **eISSN** 1532-3390.

Factor de Impacto:

JCR 2023: 4.1 en cuartil 1 (Q1).

Categoría: Dentistry, Oral Surgery & Medicine.

Posición: 12/158.

Contribución específica: Conceptualización, Investigación, Validación, Metodología, Recogida de datos, Análisis de datos, Redacción - borrador original.

Otros: Open Access article under the CC BY-NC license.

https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Link: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532338224001301

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

ORIGINAL ARTICLE

PAIN, OEDEMA AND TRISMUS RESPONSES FOLLOWING PHOTOBIOMODULATION THERAPY IMMEDIATELY AFTER LOWER THIRD MOLAR EXTRACTION: RESULTS OF A RANDOMIZED, DOBLE-BLIND AND SPLIT MOUTH CLINICAL TRIAL

GISELA CRISTINA VIANNA CAMOLESI[a,b], AHMED SAMIR EL KATTAN[c], JOSÉ LOPEZ-LOPEZ[d,e], ANDRÉS BLANCO-CARRIÓN[a,b], ABEL GARCÍA-GARCÍA[a,b], PILAR GÁNDARA-VILA[a,b], AND MARIO PÉREZ-SAYÁNS[a,b,f]

[a]Oral Medicine, Oral Surgery, and Implantology Unit (MedOralRes), Faculty of Medicine and Dentistry, Universidade de Santiago de Compostela (USC). Calle Entrerríos s/n., Santiago de Compostela, Galicia, Spain
[b]Foundation Health Research Institute of Santiago de Compostela (FIDIS). Av. Choupana s/n., Santiago de Compostela, Galicia, Spain
[c]Mastership Laser Therapy in Dentistry, RWTH AACHEN University, Aachen, Germany
[d]Oral Health and Masticatory System Group, Bellvitge Biomedical Research Institute, IDIBELL, University of Barcelona, Barcelona, Cataluña, Spain
[e]Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences (Dentistry), Barcelona University Dental Hospital, University of Barcelona, Barcelona, Cataluña, Spain
[f]Materials Institute of Santiago de Compostela (iMATUS), Santiago de Compostela, Galicia, Spain

ABSTRACT

Objectives
To assess the impact of photobiomodulation therapy in pain, facial oedema, and trismus mitigation in the postoperative period after lower third molar extractions.

Methods
We conducted a comparison between active photobiomodulation and simulated photobiomodulation after both lower third molars extraction in the same patients, within a double-center clinical trial. The role of photobiomodulation was evaluated based on pain, measured using the VAS scale. Oedema and trismus, assessed through millimetric measurements. Additionally, analgesic consumption was monitored during the 7-day's postoperative period. The study adhered to the CONSORT checklist and was registered on the ClinicalTrials (NCT05255731). The Levene test was used to assess precision (α=0.05), and statistical analysis was performed using Jamovi software. Paired t-tests or the Wilcoxon test were employed to analyze the primary and secondary outcomes.

Results
The study included 83 patients and 166 randomization units. The study group showed a significant reduction in pain at all evaluation times ($P < .01$), as well as reductions in facial oedema and trismus on postoperative days 2 and 7 ($P < .01$). A significant difference in analgesic use was observed on all days, except on the seventh postoperative day.

Conclusion
The photobiomodulation protocol, using an 808 nm, 100 mW Ga-Al-As diode laser, applied both intraorally and extraorally in a single 30 seconds (3 Joules/per point) postoperative session, significantly reduced pain, oedema, and trismus following mandibular third molar extraction, particularly on postoperative days 2 and 7.

CORRESPONDING AUTHOR: Pilar Gándara-Vila
E-mail: pilar.gandara@usc.es

KEYWORDS
Photobiomodulation therapy, Pain management, Postoperative facial oedema, Trismus reduction, Lower third molar extraction

Source of Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of competing interest: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Received 21 September 2024; revised 15 November 2024; accepted 4 December 2024

J Evid Base Dent Pract 2025: [102080]

1532-3382/$36.00

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Inc.
This is an open access article under the CC BY-NC license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

doi: https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2024.102080

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

Clinical Significance
Photobiomodulation can be an effective complementary therapy for reducing pain, facial oedema, and trismus in patients after lower third molar extraction.

INTRODUCTION

Lower third molar extraction is 1 of the most common oral surgical procedures.[1] This operation is frequently indicated to prevent or treat issues such as dental impaction, recurrent infections like pericoronitis, dental caries in inaccessible areas that hinder proper oral hygiene, cysts, or even mandibular fractures.[2,3] The complications and adverse effects resulting from wisdom tooth extraction are a concern, as they can significantly impact the patient's quality of life during the postoperative period.[4] Among the main adverse effects that may occur following the procedure are pain, oedema, trismus, paresthesia, and postoperative infections.[1,4]

Postoperative pain and facial oedema are the most prevalent adverse effects following surgery.[4] Both represents a natural inflammatory response of the body to surgical trauma.[5] While the onset and severity can vary, these symptoms typically peak within the first 24-48 hours and may persist for several days. Factors influencing the intensity of pain and the severity of oedema include the complexity of the extraction, the surgical technique employed, the patientś individual characteristics, and the increase of the procedure.[6] Another significant adverse effect is the limitation of mouth opening, or trismus. This condition, which may result from inflammation and muscle spasm induced by the surgery, can hinder eating, oral hygiene, and verbal communication.[4]

These complications are temporary and tend resolve over time. In general, treatment typically involves prescribing antibiotics, anti-inflammatories, analgesics, corticosteroids. In some cases, jaw physiotherapy exercises may also be recommended.[7,8] Complementary therapies like acupuncture, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), cryotherapy, lymphatic drainage, and photo-biomodulation (PBM), have been suggested as ways to reduce the need for medication.[9-11] In this context, infrared laser PBM is emerging as a promising complementary therapy, as it plays a key role in speeding up cellular repair, modulating inflammation, and alleviating pain.[12]

Our aim is to verify through a doble-center study, using a protocol based on previous studies that have reported significant results, whether the application of infrared laser PBM in the immediate postoperative period is effective in reducing adverse effects such as pain, oedema, and trismus following the extraction of lower third molars.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Sample Size

A randomized, split-mouth, double-center, double-blind design was implemented . In this study design, each participant takes part in both the study group (SG), which receives active PBM, and the control group (CG), which receives simulated PBM, thereby serving as their own control. It included all patients attending at the Masterś program in Oral Medicine, Oral Surgery, and Implantology at the University of Santiago de Compostela, or the Masterś in Oral Medicine, Surgery, and Implantology at the University of Barcelona, between February 2022 and the end of November 2023, who met the specific inclusion criteria and signed the informed consent form. The study received the ethical approval from the Regional Research Ethics Committee of Santiago- Lugo (Ref. 2021/277) and is registered in the International Clinical Trials Registry Platform (ClinicalTrials.com) under the identifier NCT05255731. It adheres to the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki and follows CONSORT checklist.[13,14]

Inclusion and Exclusion Criteria

The inclusion criteria were as follows:[1] participants aged 18 years or older;[2] a clear indication for the extraction of bilateral lower third molars[38 and ,48] with a similar pattern of impaction and positioning, assessed according to Winter's[15] and Pell & Gregory[16] classification. Exclusion criteria included:[1] patients with uncontrolled systemic disease (ASA ≥ III);[2] pregnant or breastfeeding women, as the effects of laser therapy in these populations have not been studied;[3] individual who smoke of more than 5 cigarettes per day;[4] patients with local conditions such as presence of pericoronitis at the time of extraction, cysts, or odontogenic tumors related to the third molars, or any presence of infection;[5] surgical procedure lasting over 90 minutes;[6] failure to complete the second surgery within the study period;[7] patients who refused or did not sign the consent form.

Sample Size Calculation

The minimum sample size was calculated based on a previous study,[17] and using the website (http://estatistica.bauru.usp.br/calculoamostral/ta_diferenca_media_dependente.php) [17/09/2024]. To achieve 90% statistical significance, considering a standard deviation of 2.0, an alpha error of 0.05, and an estimated 10% dropout rate. After meeting these criteria, a variance test for independent samples was

performed, which indicated that a sample size of 43 patients was required.

Study Variables and Measurement of Primary and Secondary Outcomes

Demographic data were collected, including sex, age, habits, tobacco use, alcohol consumption, and oral hygiene level. Each participants underwent a through clinical and oral examination, including a panoramic dental radiograph, which was used to classify the position of the teeth.[15,16] Primary outcomes are included pain, oedema, and trismus. Secondary outcomes were the number of analgesics taken for pain relief and the overall comfort of PBM application in both groups.

Randomization

In a split-mouth study, the unit of randomization can be at the quadrant level.[18] In this study, each patient served twice as an experimental unit, with 1 quadrant randomly assigned to the active PBM study group (SG), and the other to stimulated PBM, control group (CG). There was a minimum interval of 21 days between extraction of the left and the right lower third molars.

Blinding

The randomization process, as well as the assessments of oedema and trismus, were conducted by investigators who were blinded to the group to which the wisdom tooth was assigned.

Surgical Procedures and Interventions

No preoperative medication was administered to the patients. Prior to the surgical procedure, extraoral antisepsis was performed with 2% chlorhexidine topical solution, and intraoral antisepsis was conducted with a 1-minute mouthwash of a 0.12% chlorhexidine digluconate solution (Laboratorios Lacer S.A., Barcelona, Spain). Initially, patients underwent local nerve block anesthesia for inferior alveolar nerve and infiltrative for buccal and lingual nerves by administering 4% articaine with epinephrine 1:100,000 (INIBSA, Barcelona, Spain). Local anesthesia usage and total surgical time were monitored in all procedures to minimize additional tissue trauma that could influence the outcomes. The surgical procedures were performed by different surgeons, but the same surgeon operated on each patient in both surgeries. PBM therapy or its simulation was administered by a single operator at each center (GCVC, ASK), and patients were not informed about their assigned group.

After extraction, sutures were placed using with 3-0 seda thread (INIBSA, Barcelona, Spain). Patients in both groups received the standard postoperative care, which included rinsing 0.12% chlorhexidine mouthwash, (3 times a day for 1 minute), rescue medication for sever pain, and 7-days course of antibiotics. Patients were given verbal instruction and an information guideline for postoperative care, which included local hemostatic measures, resting for 24 h, maintaining proper oral hygiene, and following appropriate dietary habits.

Postoperative pain was self-reported by the patients immediately after PBM application in the postoperative period. They were given a form with a visual analogue scale (VAS), ranging from 0 to 10, where at represented no pain and at the other end, unbearable, 10 indicated unbearable pain.[19] Patients were instructed to mark a point on the line corresponding to their pain level immediately after surgery (baseline), at 12, 24, 36, and 48 hours, and then every 24 hours up to the seventh postoperative day. On the same form, patients also recorded the number of rescue medication consumed during the 7-day's period.

Oedema and mouth opening were measured in millimeters (mm) and recorded at 3 time points: before surgery (baseline), at 48 hours postsurgery (by the patient themselves), and at 7 days postsurgery (when sutures were removed). For oedema, measurements were taken from the mandibular angle to the corner of the eye (M1), and from the tragus to the corner of the mouth (M2) using a measuring tape. The patient was in maximum intercuspation, with lips at rest, and measurements were repeated 3 times to ensure accuracy. Mouth opening (trismus) was assessed by measuring the interincisal distance between the upper and lower incisors using a calliper, with the patient in maximum spontaneous mouth opening.

The overall comfort of PBM application was assessed using a 0 to 10 scale, completed by patients immediately after each PBM session in both groups. The evaluation considered 5 factors: whether the device caused discomfort, whether the patient felt uncomfortable during the session, if the session felt too long, whether they would undergo the treatment again, and if they would recommend it to a friend or family member. A score of 0 indicated the worst experience, while 10 represented the best possible experience.

PBM Application Protocol

The SG received PBM with infrared laser applied both intraorally and extraorally; 3 intraoral points around the extracted tooth, and 7 extraoral points, including 4 on the masseter muscle and 1 in each lymph node, parotid, submandibular and sublingual. This protocol was based on previously studies that showed significative results.[17,20-24] The laser parameters are described in the Table 1, based on previous recommendation.[25,26] The control group (CG) underwent a simulated PBM session, where participants heard the characteristic sound of the equipment, and the device was positioned at the same intraoral and extraoral points, but no irradiation

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

Table 1. PBM treatment parameters. Is recommended that all the following PBM parameters must be provided in the methods section.

Parameter	Unit	Additional notes
Emitter type	GaA1As and InGaAlP	
Wavelength	808 nm	Infrared laser
Operating mode	continuous	Punctual, in contact
Power	0.1 W	
Spot size	0.03 cm²	
Power density	3.33 W/cm²	Per point
Exposure duration	30 s	Per point
Energy dose	99.99 J/cm²	Per point
Energy	3 J	Per point
Treatment description	10 points	1 post operatory session
Accumulated energy	30 J	

cm, centimeters; J, Joules; nm, nanometers; PBM, Photobiomodulation; s, seconds; W, Watts.

was performed. Both groups received a single session in the immediate postoperative period.

Statistical Analysis

Descriptive statistics for the patients were calculated using the t-test. The evaluation of PBM effects was performed through comparative analyses facial oedema, limited mouth opening, pain, and use of rescue medication, as well as surgical time and overall comfort of PBM application between the SG and the CG. First, the Kruskal–Wallis test was applied to check for data normality, followed by either the paired t-test or the Wilcoxon test, its nonparametric equivalent. A $P < 0.05$ was considered statistically significant for all tests. The data were analyzed using Jamovi Project Software (Version.2.3).

RESULTS

The final sample included a total to 83 patients, 55 from USC and 28 from UB (Figure 1), with 51.8 % being women, and an age range of 47 (18–65). A complete demographic and descriptive analysis of the sample can be found in the Table 2.

Pain

The results of the subjective analysis using the visual analogue pain scale (VAS) are presented in the Table 3. The Wilcoxon test was performed as the data did not follow a normal distribution. A statistically significant result was observed between the groups, with $P < .01$ at all evaluation times.

Facial Oedema and Mouth Opening Evaluation

A comparative analysis using the paired t-test for both variables revealed statistically significant differences between the SG and CG, with a $P < .01$ on both second and seventh postoperative days (Table 4), for both oedema and mouth opening. The gross facial measurements in millimeters (mm) M1 and M2 are shown in Supplementary 1.

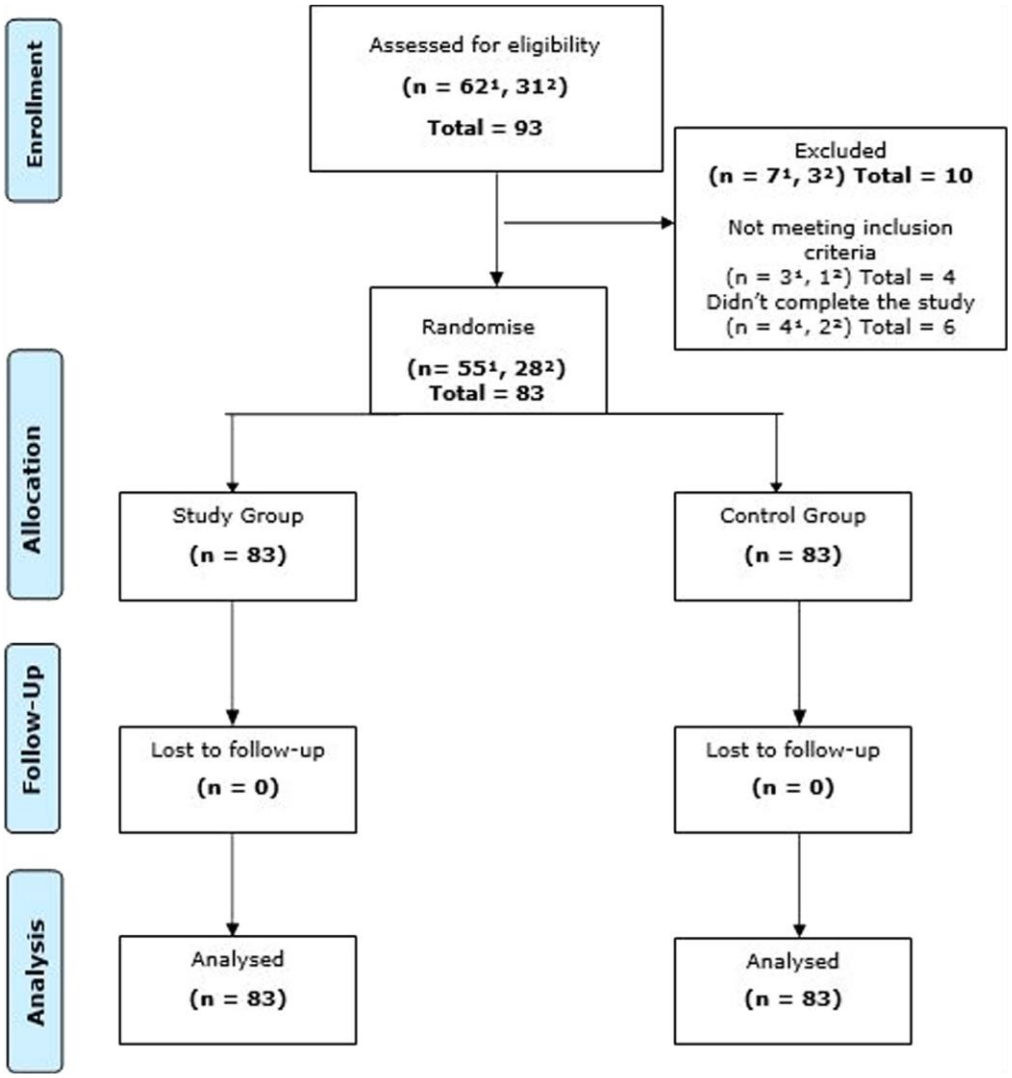
Secondary Outcomes

The evaluation of rescue medication and overall comfort was conducted only for the 55 patients treated at the USC. Statistical analysis found a significant difference in the number of analgesics used on all days except the seventh postoperative day (Table 3). No statistically significant differences were found between both groups about the analgesics used or overall comfort (Table 2).

DISCUSSION

A recent systematic review and meta-analysis concluded that infrared laser PBM, with both intraoral and extraoral applications in a single session during the immediate postoperative period, is effective as a complementary method to routine care for reducing pain and oedema following third molar extraction.[12] Based on parameters and protocols including, application area, number of sessions, laser frequency,

Figure 1. CONSORT flow chart.
Centre Universidade de Santiago de Compostela = USC*, Centre Universidad de Barcelona = UB=
From Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001; 357(9263):1191–1194.
For more information, visit www.consort-statement.org.



wavelength, and energy per point, that have described successful in previous studies, for reducing pain,[17,20-22,24] oedema,[17,20-22,24] and trismus[17,20-22] we developed the protocol used in the present study (Table 1).

To effectively stimulate biological processes, an optimal dose of energy is required[27] . It has been observed that lower levels of doses are more effective for tissue repair, while higher levels are better suited for modulating inflammation and controlling pain.[27,28] With appropriate protocols, PBM regulates COX-2 activity,[29] and consequently inhibits the production of prostaglandin E2.[30] It also modulates pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-1β, and TNF-α) and

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

Table 2. Clinical features and descriptive statistics comparison Control Group (CG) vs Study Group (SG).

Variable		Group	N (%)	*P* - Value
Centre	USC		55 (66.3)	
	UB		28 (33.7)	
Sex	Male		40 (48.2)	
	Female		43 (51.8)	
Medicaments	No		61 (73.5)	
	Antihypertensives		10 (12)	
	Antidiabetics		4 (4.8)	
	Anxiolytics		6 (7.2)	
	Others		2 (2.4)	
Tobacco	No		49 (59)	
	Yes		34 (41)	
Alcohol	No		14 (16.9)	
	Yes		69 (83.1)	
Oral hygiene	1		10 (12)	
	2		43 (51.8)	
	3		30 (36.1)	
Reason for extraction	Orthodontia		24 (28.9)	
	Caries		19 (22.9)	
	Pain		15 (18.1)	
	Crowding		13 (15.7)	
	Pericoronitis		12 (14.5)	
Tooth	38	Study	39 (23.5)	.438
		Control	44 (26.5)	
	48	Study	44 (26.5)	
		Control	39 (23.5)	
Pell–Gregory	IA	Study	40 (24.1)	.916
		Control	39 (23.5)	
	IB	Study	5 (3)	
		Control	3 (1.8)	
	IC	Study	7 (4.2)	
		Control	5 (3)	

(continued on next page)

Table 2 (*continued*)

Variable		Group	N (%)	*P* - Value
	IIA	Study	11 (6.6)	
		Control	9 (5.4)	
	IIB	Study	16 (9.6)	
		Control	22 (13.3)	
	IIC	Study	1 (0.6)	
		Control	1 (0.6)	
	IIIA	Study	3 (1.8)	
		Control	4 (2.4)	
Winter	Vertical	Study	39 (23.5)	.614
		Control	33 (19.9)	
	Horizontal	Study	22 (13.3)	
		Control	27 (16.3)	
	Mesial	Study	22 (13.3)	
		Control	23 (13.9)	
			Mean ± SD	
Anesthetic use (uni.)		Study	2.14 ± 0.62	.375
		Control	2.22 ± 0.66	
Overall comfort		Study	8.83 ± 1.08	.132
		Control	8.75 ± 1.15	
Surgery time (min.)		Study	33.82 ± 12.05	.889
		Control	33.95 ± 9.17	

1, deficient, 2, regular, 3, good; min., minute; N, Sample size; SD, standard deviation; Oral hygiene, uni., unit.

anti-inflammatory cytokines (IL-10 and TGF-β) ,[29,31] as well as levels of neuropeptides.[32] In other words, PBM stimulates the formation of new blood vessels and enhances microcirculation, which helps modulate inflammation and manage the signals and symptoms of the inflammatory process, primarily through regulation of capillary hydrostatic pressure.[28] This results in a reduction of oedema, pain, and trismus,[33] explaining the statistically significant results observed in the SG compared to the CG.

In a randomized study, Sigaroodi et al.,[22] found that the difference in pain levels between groups was significant at all postoperative evaluation periods, which aligns with the results of the present study. In both studies, pain intensity peaked at 12 hours postoperatively for both groups, and from the next assessment at 24 hours, it began to decline, stabilizing at 3 days postoperatively for the study group (SG) and at 7 days for the control group (CG).

Momeni et al.[21] in 1 of their studies, found significant results for pain using an infrared laser (940 nm) with 20 seconds application per point. In contrast, their earlier study,[34] which used the same device and parameters but with 30 second applications per point, did not yield significant results. Sigaroodi et al.[22] and Eshghpour et al.[20] also reported satisfactory outcomes for pain and oedema using infrared lasers

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The Journal of EVIDENCE-BASED DENTAL PRACTICE

Table 3. Wilcoxon test for pain assessment using Visual Analog Scale (VAS) measurements and analgesic consumption in both groups.

Outcome	Period	Group	N	Median	SD	*P* Value	Outcome	Period	Group	N	Median	SD	*P* Value
Pain	Basal	Study	83	0.84	1.23	< .001*	Analgesics			-			
		Control	83	1.74	2.17								
	12 hours	Study	83	3.92	2.49	< .001*				-			
		Control	83	4.92	2.48								
	24 hours	Study	83	3.56	1.91	< .001*		24 hours	Study	55	1.47	0.81	.024*
		Control	83	4.85	2.22				Control	55	1.87	1.38	
	36 hours	Study	83	3.08	1.88	< .001*				-	-		
		Control	83	4.96	2.24								
	48 hours	Study	83	2.31	1.60	< .001*		48 hours	Study	55	2.01	1.08	.005*
		Control	83	4.53	2.01				Control	55	2.52	1.31	
	3 days	Study	83	1.79	1.51	< .001*		3 days	Study	55	1.80	1.29	< .001*
		Control	83	3.83	1.98				Control	55	2.54	1.38	
	4 days	Study	83	1.49	1.34	< .001*		4 days	Study	55	1.27	1.04	< .001*
		Control	83	3.27	1.88				Control	55	2.03	1.24	
	5 days	Study	83	1.20	1.26	< .001*		5 days	Study	55	0.83	0.95	.007*
		Control	83	2.77	1.82				Control	55	1.34	1.19	
	6 days	Study	83	1.02	1.14	< .001*		6 days	Study	55	0.49	0.85	.012*
		Control	83	2.36	1.94				Control	55	0.87	1.00	
	7 days	Study	83	0.85	1.04	< .001*		7 days	Study	55	0.38	0.78	.815
		Control	83	1.33	1.33				Control	55	0.43	0.83	

*When the *p*-value was statistically significant. N, sample size; SD, standard deviation.

(808 nm and 810 nm, respectively), with 30 second applications per point. However, Alan et al.[35] applied 810 nm for 40 seconds and did not achieve good results.

Landucci et al.[17] and Hadad et al.,[19] consistent with our fundings, reported that although facial measurements were higher at 48 hours[17,19] and 7 days[17] postoperatively in both groups compared to the initial measurements, the difference in oedema between the SG and CG was statistically significant. On the other hand, Momeni et al.,[21] did not find significant differences between the groups at any time point, although they reported an increase in facial measurements in the first 2 days in the control group.

Regarding mouth opening, consistent with the results reported by Momeni et al.,[21] the SG showed a reduction at 48 hours postsurgery, returning to preoperative measurements 7 days after the surgery. In contrast, the CG showed a reduction in mouth opening at both time points, resulting in statistically significant differences between the groups at all evaluation periods.

It was anticipated that the SG would have a lower need for rescue medication, as all primary outcomes showed significant differences between the groups, and previous studies have reported a reduction in analgesic use by the SG[21,23,24]. It is important to note that this effect is primarily due to

Table 4. Paired samples T-test for facial oedema and open mouth measures.

Measure	Period	Group	N	Mean	SD	*P*-Value
Facial oedema	Basal	Study	83	103.5	5.80	.670
		Control	83	103.6	6.26	
	48 hours	Study	83	107.0	5.53	< .001*
		Control	83	111.3	7.15	
	7 days	Study	83	105.0	5.97	.011*
		Control	83	106.8	7.69	
Open mouth	Basal	Study	83	44.2	6.31	.124
		Control	83	44.5	6.68	
	48 hours	Study	83	40.2	7.70	< .001*
		Control	83	37.0	9.36	
	7 days	Study	83	44.4	6.44	< .001*
		Control	83	42.1	8.07	

*When the *P*-value was statistically significant. N, sample size; SD, standard deviation.Note: To simplify the analysis and provide a more comprehensive evaluation of facial oedema in millimeters (mm), the M1 and M2 measurements were combined into a single measure by calculating the arithmetic mean. The formula used was as follows: M1 + M2 / 2. This combined oedema value was utilized for all subsequent evaluations and statistical analyses. Raw oedema values are provided in Supplementary File 1.

PBM therapy, which influences nerve fibers in 2 ways: directly, by controlling neuropeptide levels,[32] and by reducing compression on them, as it decreases oedema of the soft tissues around the surgical site.[28]

General comfort had not been evaluated in previous studies, or at least we did not find any that did. Therefore, this is the first study to analyze patient perception of PBM therapy. No significant differences were observed between the average scores of the 2 groups. Scores above 8 suggest that, overall, patients had a positive experience. An important point to note is that the duration of surgery was similar in both groups, which helps reduce potential bias related to the surgical procedure.[4]

Considering the results from previously conducted randomized studies, which demonstrated statistically significant improvements in outcomes with PBM application, we would expect a relatively broad therapeutic window. Overall, studies have used various devices with different powers, wavelengths, and protocols, reporting a range of total energy and energy density from 12-48 J and 7.5-142.51 J/cm², respectively.[17,20-22,24] It was observed that for optimal results, a higher wavelength (nm) requires less application time (s), and more sessions reduce the energy dose needed per point, confirming that PBM has a cumulative effect.[27] Momeni et al.[21] provided a single PBM session with 10 J/cm² per point, while Eshghpour et al.[20] and Kazancioglu et al.[24] applied 2 and 4 PBM sessions, respectively, delivering a total energy density of 42.8 J/cm² and 16 J/cm². Conversely, Koparal et al.[36] and Eroglu et al.[37] used a single session of 4 J/cm² per point and did not report statistically significant results, similar to Alan et al.,[35] who also applied 4 J/cm² per point but in 2 sessions.

In our study, an energy of 3 J and a dose of 99.9 J/cm² per point were applied, which seems compatible with the therapeutic window proposed for conditions such as pain and oedema.[38-40] However, this was not the actual dose received by the target tissues. Considering that the target tissues for modulating the inflammatory process are deeper tissues, the estimated dose received was approximately 9 J/cm². This estimation is based on studies reporting a high degree of optical scattering affecting red and infrared laser sources,[41,42] leading to energy losses. For a penetration depth of 1 cm, tissues receives only about 10% of the energy applied at the surface.[43]

About the minimum interval of 21 days between extractions, it is important to highlight, was established to allow for the necessary biological recovery time[44] and to mitigate the potential abscopal effect of PBM.[45] This effect, initially observed in radiotherapy,[46,47] refers to a phenomenon where localized treatment can produce benefits in distant areas, mediated by systemic responses such as the modulation of inflammatory cytokines.[45] In PBM, studies indicate that applying light to regions such as muscles or bones can benefit nonirradiated areas due to the reduction of pro-inflammatory cytokines, the increase in anti-inflammatory cytokines, and the proliferation of stem cells.[47,48] By adhering to this interval, we aim to prevent any systemic effects of PBM from the first surgery from influencing the inflammatory response of the second. This approach allows for a more reliable assessment of PBM's local effects on the control of postoperative pain, oedema, and trismus.

Among the strengths of this study is its design, which minimizes interindividual variability by having each subject serve as their own control. This approach minimizes variability between participants and increases the study's power, while also decreasing the required sample size.[18,49] On the other hand, a potential weakness is that patients may use their experience of pain from the first surgery as a reference when rating pain from the second surgery. However, we hope this does not pose a significant issue, as the order in which patients were assigned to the study group (SG) and control group (CG) was randomized.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

We believe that this study reinforces the positive impact of PBM in improving recovery and postoperative comfort following the extraction of lower third molars, both from the patient's perspective and in terms of treatment reliability. Our findings contribute to evidence-based in practice and underscore the importance of using optimized protocols, as provided in Table 1.

CONCLUSION

Based on the collected data and statistical analysis, the use of infrared diode laser, applied both intraorally and extraorally in a single postoperative session, demonstrates significant benefits for managing pain, oedema, and trismus following mandibular third molar extraction. It is recommended that PBM be more widely adopted as an effective complementary therapy for postoperative management in these patients.

CREDIT AUTHORSHIP CONTRIBUTION STATEMENT

GISELA CRISTINA VIANNA CAMOLESI: Writing – original draft, Validation, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization. **AHMED SAMIR EL KATTAN:** Writing – review & editing, Validation, Investigation. **JOSÉ LOPEZ-LOPEZ:** Writing – review & editing, Project administration, Methodology, Investigation. **ANDRÉS BLANCO-CARRIÓN:** Writing – review & editing, Visualization, Conceptualization. **ABEL GARCÍA-GARCÍA:** Writing – review & editing, Visualization, Conceptualization. **MARIO PÉREZ-SAYÁNS:** Writing – review & editing, Supervision, Software, Project administration, Methodology, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jebdp.2024.102080.

REFERENCES

1. Bailey E, Kashbour W, Shah N, Worthington H V, Renton TF, Coulthard P. Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD004345.
2. Sánchez-Garcés M-Á, Toledano-Serrabona J, Camps-Font O, et al. Diagnosis and indications for the extraction of third molars - the SECIB clinical practice guideline. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2024;29(4):e545–e551.
3. Steed MB. The indications for third-molar extractions. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(6):570–573.
4. Duarte-Rodrigues L, Miranda EFP, Souza TO, de Paiva HN, Falci SGM, Galvão EL. Third molar removal and its impact on quality of life: systematic review and meta-analysis. *Qual life Res.* 2018;27(10):2477–2489.
5. Costa MDM de A, Paranhos LR, de Almeida VL, Oliveira LM, Vieira W de A, Dechichi P. Do blood concentrates influence inflammatory signs and symptoms after mandibular third molar surgery? A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Oral Investig.* 2023;27(12):7045–7078.
6. Gojayeva G, Tekin G, Saruhan Kose N, Dereci O, Kosar YC, Caliskan G. Evaluation of complications and quality of life of patient after surgical extraction of mandibular impacted third molar teeth. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):131.
7. Firoozi P, Souza MRF, de Souza GM, Fernandes IA, Galvão EL, Falci SGM. Does kinesio taping reduce pain, swelling, and trismus after mandibular third molar surgery? A systematic review and meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg.* 2022;26(4):535–553.
8. Zheng X, Luo S, Huang C, Wang Z, Lin X. Comparison of kinesiology tape and cryotherapy on postoperative reaction following third molar extraction: a randomized clinical trial. *Quintessence Int.* 2022;53(9):772–777.
9. Liu S, You Z, Ma C, Wang Y, Zhao H. Effectiveness of drainage in mandibular third molar surgery: a systematic review and meta–analysis. *J oral Maxillofac Surg.* 2018;76(8):1640–1650.
10. do Nascimento-Júnior EM, Dos Santos GMS, Tavares Mendes ML, et al. Cryotherapy in reducing pain, trismus, and facial swelling after third-molar surgery: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Dent Assoc.* 2019;150(4):269–277.
11. Dompe C, Moncrieff L, Matys J, et al. Photobiomodulation-underlying mechanism and clinical applications. *J Clin Med.* 2020;9(6):17–24.
12. Camolesi GCV, Silva FFVE, Aulestia-Viera PV, Marichalar–Mendía X, Gándara-Vila P, Pérez-Sayáns M. Is the photobiomodulation therapy effective in controlling post-surgical side effects after the extraction of mandibular third molars? A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2024;24(2):101983.
13. World Medical AssociationDeclaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–2194.
14. Schulz KF, Altman DG, Moher DGroup the C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 2010;8(1):18. doi:10.1186/1741-7015-8-18.
15. Winter GB. Impacted mandibular third molars. *St Louis Am Med B.* 1926:241–279.
16. Pell GJ. Impacted mandibular third molars, classification and modified technique for removal. *Dent Dig.* 1933;39:330–338.
17. Landucci A, Wosny AC, Uetanabaro LC, Moro A, Araujo MR. Efficacy of a single dose of low-level laser therapy in reduc-

ing pain, swelling, and trismus following third molar extraction surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(3):392–398.

18. Smaïl-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Courson F, Durieux P. Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:64.

19. Hadad H, Santos AFP, de Jesus LK, et al. Photobiomodulation therapy improves postoperative pain and edema in third molar surgeries: a randomized, comparative, double-blind, and prospective clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(1):37.e1–37.e12.

20. Eshghpour M, Ahrari F, Takallu M. Is low-level laser therapy effective in the management of pain and swelling after mandibular third molar surgery? *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(7):1322.e1-8.

21. Momeni E, Kazemi F, Sanaei-Rad P. Extraoral low-level laser therapy can decrease pain but not edema and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):417.

22. Sigaroodi AK, Motevasseli S, Maleki D, Maleki D, Fard RS. Low-level laser and management of common complications after the mandibular third molar surgery: a double-blind randomized clinical trial. *Dent Res J (Isfahan)*. 2023;20(14):1–10.

23. Singh V, Garg A, Bhagol A, Savarna S, Agarwal SK. Photobiomodulation alleviates postoperative discomfort after mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(12):2412–2421.

24. Kazancioglu HO, Ezirganli S, Demirtas N. Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. *Lasers Med Sci*. 2014;29(4):1313–1319.

25. Jenkins PA, Carroll JD. How to report low-level laser therapy (LLLT)/photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(12):785–787.

26. Parker S, Grzech-Leśniak K, Cronshaw M, Matys J, Jr AB. Nammour S. Full operating parameter recording as an essential component of the reproducibility of laser-tissue interaction and treatments. In: *Advances in Clinical and Experimental Medicine : Official Organ*. Poland: Wroclaw Medical University; 2024:653–656.

27. Nie F, Hao S, Ji Y, et al. Biphasic dose response in the anti-inflammation experiment of PBM. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):66.

28. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top quantum Electron*. 2016;22(3):7000417.

29. Wu J-Y, Chen C-H, Wang C-Z, Ho M-L, Yeh M-L, Wang Y-H. Low-power laser irradiation suppresses inflammatory response of human adipose-derived stem cells by modulating intracellular cyclic AMP level and NF-κb activity. *PLoS One*. 2013;8(1):e54067.

30. Cheng K, Martin LF, Slepian MJ, Patwardhan AM, Ibrahim MM. Mechanisms and pathways of pain photobiomodulation: a narrative review. *J Pain*. 2021;22(7):763–777.

31. Abidi AH, Mayall RE, Ruan CX, Ou KL, Walinski CJ. Immunomodulatory activity seen as a result of photobiomodulation therapy in stimulated primary human fibroblasts. *Arch Oral Biol*. 2021;121:104968.

32. Aisaiti A, Zhou Y, Wen Y, et al. Effect of photobiomodulation therapy on painful temporomandibular disorders. *Sci Rep*. 2021;11(1):9049. doi:10.1038/s41598-021-87265-0.

33. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*. 2017;4(3):337–361.

34. Momeni E, Barati H, Arbabi MR, Jalali B, Moosavi M-S. Low-level laser therapy using laser diode 940 nm in the mandibular impacted third molar surgery: double-blind randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):77.

35. Alan H, Yolcu Ü, Koparal M, Özgür C, Öztürk SA, Malkoç S. Evaluation of the effects of the low-level laser therapy on swelling, pain, and trismus after removal of impacted lower third molar. *Head Face Med*. 2016;12(1):25.

36. Koparal M, Kucuk AO, Alan H, Asutay F, Avci M. Effects of low-level laser therapy following surgical extraction of the lower third molar with objective measurement of swelling using a three-dimensional system. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3820–3826.

37. Eroglu CN, Keskin Tunc S. Effectiveness of single session of low-level laser therapy with a 940 nm wavelength diode laser on pain, swelling, and trismus after impacted third molar surgery. *Photomed Laser Surg*. 2016;34(9):406–410.

38. Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. *Dent Mater*. 2014;30(5):465–475.

39. Na S, TruongVo T, Jiang F, et al. Dose analysis of photobiomodulation therapy on osteoblast, osteoclast, and osteocyte. *J Biomed Opt*. 2018 Jul;23(7):1–8.

40. Cronshaw M, Parker S, Arany P. Feeling the heat: evolutionary and microbial basis for the analgesic mechanisms of photobiomodulation therapy. *Photobiomodul, Photomed Laser Surg*. 2019;37(9):517–526.

41. Barbora A, Bohar O, Sivan AA, Magory E, Nause A, Minnes R. Higher pulse frequency of near-infrared laser irradiation increases penetration depth for novel biomedical applications. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245350.

42. Hamdy O, Mohammed HS. Variations in tissue optical parameters with the incident power of an infrared laser. *PLoS One*. 2022;17(1):e0263164.

43. Parker S, Cronshaw M, Grootveld M. Photobiomodulation delivery parameters in dentistry: an evidence-based approach. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2022;40(1):42–50.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

44. Scarano A, Lorusso F, Postiglione F, Mastrangelo F, Petrini M. Photobiomodulation enhances the healing of postextraction alveolar sockets: A randomized clinical trial with histomorphometric analysis and immunohistochemistry. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021;79(1):57.e1–57.e12. doi:10.1016/j.joms.2020.09.008.

45. Baskerville R, Krijgsveld N, Esser P, Jeffery G, Poulton J. The effect of photobiomodulation on the treatment of hereditary mitochondrial diseases. *J Lasers Med Sci*. 2023;14:e41.

46. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruysscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(6):503–510.

47. Ailioaie LM, Litscher G. Probiotics, photobiomodulation, and disease management: controversies and challenges. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4942. doi:10.3390/ijms22094942.

48. Liebert A, Krause A, Goonetilleke N, Bicknell B, Kiat H. A role for photobiomodulation in the prevention of myocardial ischemic reperfusion injury: a systematic review and potential molecular mechanisms. *Sci Rep*. 2017;7(1):42386 Available from:. doi:10.1038/srep42386.

49. Lesaffre E, Garcia Zattera M-J, Redmond C, Huber H, Needleman I. Reported methodological quality of split-mouth studies. *J Clin Periodontol*. 2007;34(9):756–761.

7.3. ARTÍCULO 3.

Año de la publicación: 2023

Referencia completa de la publicación:

Camolesi GCV, Somoza-Martín JM, Reboiras-López MD, Camacho-Alonso F, Blanco-Carrión A, Pérez-Sayáns M. Photobiomodulation in dental implant stability and post-surgical healing and inflammation. A randomised double-blind study. *Clin Oral Implants Res*. 2023 Feb. 34(2):137-147. **doi:**10.1111/clr.14026 **PMID:** 36541106. **PMCID:** PMC10107821.

Revista: Clinical Oral Implants Research. **ISSN** 0905-7161 - **eISSN** 1600-0501.

Factor de Impacto:

JCR 2022: 4.3 en cuartil 1 (Q1).

Categoría: Dentistry, Oral Surgery & Medicine – SCIE.

Posición: 12/91.

Contribución específica: Conceptualización (igual); conservación de datos (líder); análisis formal (apoyo); investigación (igual); metodología (apoyo); administración del proyecto (igual); recursos (igual); validación (igual); redacción -borrador original (líder).

Otros: Open Access article under the CC BY-NC 4.0 license

https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Link: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/clr.14026

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Check for updates

Received: 27 April 2022 | Revised: 22 August 2022 | Accepted: 1 December 2022

DOI: 10.1111/clr.14026

ORIGINAL ARTICLE

CLINICAL ORAL IMPLANTS RESEARCH WILEY

Photobiomodulation in dental implant stability and post-surgical healing and inflammation. A randomised double-blind study

Gisela C. V. Camolesi[1,2] | José M. Somoza-Martín[1,2] | Maria D. Reboiras-López[1,2] | Fabio Camacho-Alonso[3] | Andrés Blanco-Carrión[1,2] | Mario Pérez-Sayáns[1,2]

[1]Oral Medicine, Oral Surgery and Implantology Unit (MedOralRes), Faculty of Medicine and Dentistry, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Galicia, Spain

[2]Health Research Institute of Santiago (IDIS) (ORALRES), Santiago de Compostela, Spain

[3]Department of Oral Surgery, University of Murcia, Murcia, Spain

Correspondence
Mario Pérez-Sayáns, Oral Medicine, Oral Surgery and Implantology Unit (MedOralRes), Faculty of Medicine and Dentistry, University of Santiago de Compostela, Entrerríos s/n, Santiago de Compostela C.P. 15782, Spain.
Email: mario.perez@usc.es

Funding information
Nueva Galimplant; University of Santiago de Compostela, Grant/Award Number: USC-2019-CE178

Abstract

Background: The aim of this randomized clinical trial was to evaluate the effect of diode laser photobiomodulation (PBM) on post-surgical healing, inflammation and implant stability.

Methods: Forty dental implants were inserted into 13 patients. The implants were randomly divided into two groups. The test group (PBM+) underwent two sessions of PBM (combined diode laser of 630 and 808 nm), the first of which after surgery, and the second, 7 days after the surgical procedure. The control group (PBM−) received simulated laser treatment. The implant stability quotient (ISQ) was determined immediately after the surgical procedure, and 7 days, 4 and 8 weeks later. Post-surgical inflammation was assessed following the criteria described by Bloemen and Cols. Healing was calculated using the healing index (HI).

Results: No differences were found in terms of the mean values of implant stability between the test and control groups over time. Only two of the implants (18.2%) from the PBM− group were classified with the maximum healing index (HI = 5), whereas in the PBM+ group, nine implants (45%) were classified with the aforementioned index ($P < 0.0001$). Using the logistic regression, it was determined that the non-application of the laser in the PBM− group caused an OR of 4.333 times of presenting inflammation (IC95% 1.150–16.323; $P = 0.030$).

Conclusions: The application of 808 nm infra-red laser for bone tissue, and 630 nm for mucosal tissue in two sessions is considered to be an effective way of reducing inflammation and improving early healing. More studies are needed to confirm these results.

KEYWORDS
mucosal healing, mucosal inflammation, osseointegrated dental implants, photobiomodulation

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2022 The Authors. *Clinical Oral Implants Research* published by John Wiley & Sons Ltd.

1 | INTRODUCTION

Osseointegrated dental implants are used for replacing lost teeth and they offer a high success rate (Howe et al., 2019). Bone quantity and quality are predictive factors in achieving proper primary stability and in defining whether rehabilitation should be carried out with early or immediate loading (Elias et al., 2012; Monje et al., 2019; Shokri & Daraeighadikolaei, 2013). The clinical success of a dental implant over time is determined by bone quantity, bone quality, and, in particular, adequate osseointegration (Fornaini et al., 2015; Mills et al., 2018).

The primary stability of dental implants is defined by the biomechanical stability that is obtained when inserting the implant. Secondary stability occurs later on, and it depends on osseointegration, that is to say the bone formation process in the bone-implant interface (Monje et al., 2019; Shokri & Daraeighadikolaei, 2013). Low-level laser therapy (LLLT) or photobiomodulation (PBM) has been proposed as a method that could be used to enhance the bone cicatrisation process by reducing the healing time for osseointegration in preclinical studies (Karakaya & Demirbaş, 2020). However, other randomized clinical trials have not confirmed these results (Torkzaban et al., 2018).

PBM consists of low energy density laser and/or LED light therapy, so it does not generate heat. To induce photochemical effects and stimulate cell replication (Bayat & Jalalifirouzkouhi, 2017; Karoussis et al., 2017; Santinoni et al., 2021), there is a broad spectrum in terms of wavelength, ranging from red to infrared (600-1100 nm) (Qu et al., 2022), nevertheless there is no specific guideline to achieve the best results in terms of osseointegration healing (Kazem Shakouri et al., 2010; Riboldi et al., 2009). The most recent published studies addressing PBM for osseointegration applied a protocol quite similar to the one used in our study (Kinalski et al., 2021; Lobato et al., 2020), however the present study presents as a novelty the use of both frequencies (dual laser, red and infrared wavelength) with the aim of improving the effects at the bone and soft tissue level.

Several clinical methods have mentioned the use of invasive techniques to measure the stability of dental implants, such as removal torque or histomorphometric analysis (Matys et al., 2017). However, the Periotest and resonance frequency analysis (RFA) are used more often (Marquezan et al., 2012). RFA analysis is carried out with specific devices with a transducer or "smart peg" being inserted into the implant or abutment to measure and quantify stability. The implant stability quotient (ISQ) is presented using a numerical scale from 0 to 100, and it is translated from an intensity frequency of 3500–8500 Hz (Torkzaban et al., 2018). Higher ISQ values result in a higher mean stability (Marquezan et al., 2012).

Studies evaluating the effect of PBM on the stability of dental implants have reported that the development of secondary stability does not take as long because fibrocartilage callus development increases during the initial stage of bone healing (Kazem Shakouri et al., 2010). Therefore, the bone-implant contact (BIC) factor increased after the laser irradiation on the peri-implant site (Lopes et al., 2005; Matys et al., 2018). Using laser after a surgical procedure that involves hard and soft tissues enhances healing and has a biostimulating effect over osteoblastic and fibroblastic proliferation, and osteogenesis (Bozkaya et al., 2021; Chen et al., 2017; Dompe et al., 2020; Tang & Arany, 2013). Moreover, laser reduces inflammation and pain, accelerates wound healing, (Agha-Hosseini et al., 2012) and stimulates nerve regeneration (Farivar et al., 2014). Although, other clinical studies have not been able to demonstrate differences in the levels of stability of dental implants (Bozkaya et al., 2021; Mandić et al., 2015) or orthodontic mini-implants (Marañón-Vásquez et al., 2019) between the laser group and the control group, it is important to highlight the great differences between the few existing controlled clinical studies. For example, in the study by Lobato et al. (2020), the implants were placed in fresh sockets, which creates a situation of healing and primary stability very different from that of implants placed in healed sites, as in the study by Kinalski et al. (2021).

One-Sentence Summary

This article is a double blind randomized clinical study that compares the effect of photobiomodulation on bone and tissue healing after implant placement surgery.

In relation to the healing of hard tissues, some clinical studies have shown that PBM can reduce the healing time after grafting the extraction socket. Histological evidence suggests that new bone formation in the sockets appeared within 60 days after PBM treatment compared to a minimum of 120 days in the control group (Monea et al., 2015). Moreover, in a computed tomography and histomorphometric analysis of human alveolar bone repair developed by Romão et al. (2015), the relative bone volume was significantly higher in the laser group ($P < 0.0001$) suggesting that PBM is able to accelerate alveolar bone repair after molar extraction, leading to a more thin and close trabeculae. In molecular terms, the study of Palled et al. (2021) showed a significant rise in osteoprotegerin levels of the test group at 3 months contrary to significant decline in the control group, suggesting that the healing of peri-implant hard and soft tissues may be enhanced with the use of PBM during the postoperative period. However, although some studies have been developed in relation to the effect of PBM at the microbiological level (Bozkaya et al., 2021), limited studies have been developed regarding the clinical healing and inflammation around implants after PBM.

The aim of this clinical trial was to evaluate the effect of 808 nm diode laser PBM on implant stability using RFA measurements, and the effect of 660 nm diode laser PBM on inflammation and post-surgical healing.

2 | MATERIAL AND METHOD

2.1 | Trial design, participants, and setting

The study was a randomised, double-blinded clinical trial comprised of a control group and a test group. Participants were exclusively recruited from the University of Santiago de Compostela's Faculty

16000501, 2023, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.14056 by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [27/11/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

of Dentistry, within the Medicine, Surgery and Oral Implantology Department. The trial was conducted between February 2020 and July 2021, according to the Declaration of Helsinki, as reviewed in 2002. The study was approved by the Local Ethics and Research Committee (Ref. 2019/169) and registered in ClinicalTrials.gov, with the identifier: NCT03796494.

All the patients who met the inclusion criteria were fully informed of the characteristics of the study and were invited to participate. Each patient underwent a complete clinical and oral assessment, as well as a radiological study based on cone-beam computed tomography (CBCT) (i-CAT-FLX). The tests wed the recommended criteria established in the Spanish CONSORT Statement (Cuschieri, 2019), as shown in Figure 1 and followed the SPIRIT statement.

The patients included in this study all met the following inclusion criteria: (1) there was no presence of any systemic diseases which might be considered a contraindication, or if these were present they were controlled; (2) the informed consent form required for participation in the study has been signed; (3) they smoke <5 cigarettes per day; (4) they have sufficient bone quantity to insert 4×10 mm implants and ensure that no bone or soft tissue grafts are needed in molar and premolar areas; and (5) they have a minimum primary stability value of 50 ISQ. The exclusion criteria were: (1) they had undergone dental rehabilitation in aesthetic areas 13–23 and 33–43; (2) they have implants with mechanical torques inferior to 20 N; (3) they smoke more than 5 cigarettes per day; (4) they are pregnant and/or lactating; (5) they have cancer or a potentially malignant injury in the area where PBM is to be applied.

2.2 | Intervention

The patients were distributed into two groups: a test group that received an active application of PBM (PBM+); and a control group that received an inactive/sham application of PBM, or laser in off mode (PBM−).

2.3 | Study products

Forty implants with internal hex connection and a diameter of 4×10 mm were used. Implants were placed in healed mature bone (more than 6 months after the extractions), according to the manufacturer's guidelines (Model IPX, Nueva Galimplant). The model used was made of Ti IV and it had a macroscopic design that enhances primary stability in any circumstances. In all cases, aesthetical straight abutments were placed with their respective gingival protectors. A diode laser (Laser Duo, MMO-São Carlos) was used with the following parameters: (1) wavelength of 630–808 nm, (2) output power of 100 mW, (3) continuous mode and (4) dose of 0.1 J/s and (5) handpiece with an output of 3 mm^2.

2.4 | Surgical procedures

The insertion of implants strictly followed the manufacturer's instructions regarding different bone types. Implants were placed mechanically and always 1 mm below the bone crest. Following the

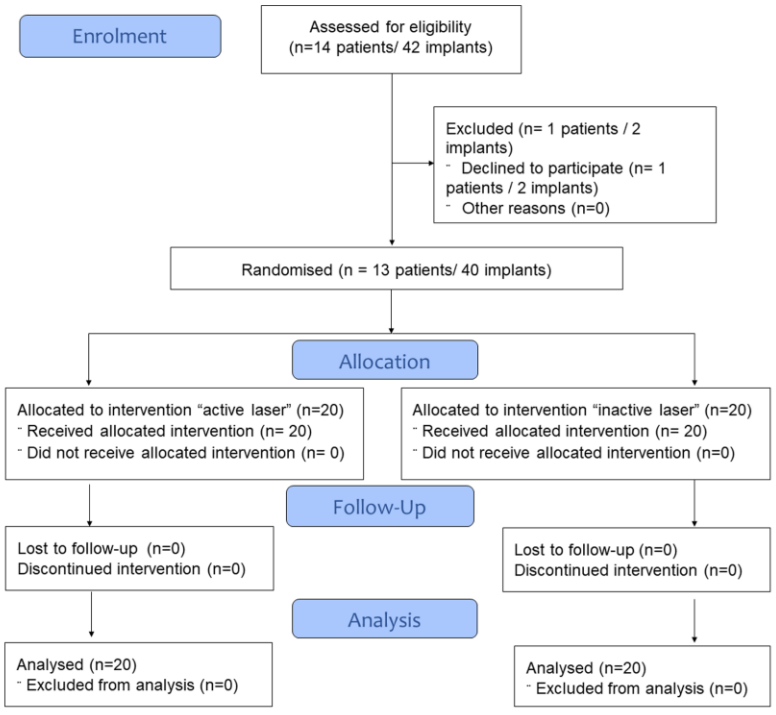


FIGURE 1 The consort flow diagram of subject Progress through the phases of a randomized trial

16000501, 2023, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.14026 by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [27/11/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

surgical intervention, all of the patients received detailed instructions about oral hygiene; antibiotics (a 750 mg/8 h dose of amoxicillin for 7 days); and painkillers (a 600 mg/8 h dose of ibuprofen for 4 days). No provisional prosthesis was placed during the 8-week observation period.

2.5 | Laser irradiation

After surgery, half of the implants were randomly assigned to receive a treatment with a low intensity active laser. The test group, PBM+, received intraoral irradiation for 100 s through a handpiece that entered into contact with the mucosa and which was positioned to allow light to enter perpendicularly to the longitudinal axe of the dental implant at 5 mm from the bone crest. Three points were irradiated: the buccal side (4J) and the palatal or lingual side (4J) using the infrared light mode (808 nm), to stimulate bone tissue regeneration; and the occlusal side (2J) using the red-light mode (630 nm), to stimulate mucosal tissue regeneration and anti-inflammatory effect. The laser treatment was performed immediately after surgery and it was repeated 7 days later. On each session, safety measures were taken with both the patients and odontologists wearing dark protective glasses. The parameters used for the irradiation were based on previous studies (Chen et al., 2019; Kinalski et al., 2021; Lobato et al., 2020). The total irradiation per session was 10 J during 100 s, the total energy density per session was 33.3 J/cm^2, and the total energy density per implant was 66.6 J/cm^2.

The control group, PBM−, received a sham laser treatment, that is, only the irradiation of the patient was simulated.

2.6 | Measurement of primary and secondary objectives

2.6.1 | Assessment of implants stability

Resonance frequency analysis (RFA) was performed using the Osstell™ Mentor device (Integration Diagnostics), and it was conducted by a trained and calibrated operator (GCVC) who was not aware of which side would be irradiated. Measurements were registered immediately following the implant surgery and after 7 days, 4 and 8 weeks.

A standardised fixed length device was inserted (Smartpeg™ Integration Diagnostics) and it was screwed into each implant by hand. The transducer probing (Osstell™ Mentor Probe) was carried out by directing the tip of the handpiece to the small magnet located on the upper part of the Smartpeg™ at a distance of 2–3 mm, until the instrument produced a beep and showed the implant stability quotient (ISQ). These measurements were performed in buccal, lingual, mesial and distal implant surfaces in order to obtaining a global average for the four surfaces.

2.6.2 | Assessment of the healing process of the mucosa

The degree of post-surgery inflammation and early healing was assessed by two independent operators (GCVC and MPS). Post-surgical inflammation was assessed subjectively and dichotomously (yes/no), through visual examination, following the criteria described above by Bloemen and Cols (Bloemen et al., 2012). Healing was calculated using the healing index (HI) by Hamzani & Chaushu (2018) and Landry (1988). Table 1 shows the final score HI, that ranges from 0 to 5:0 for poor healing and 5 for excellent healing. The degree of concordance was verified by both researchers, who performed independent evaluations on the total sample, using Cohen's Kappa index (Mandrekar, 2011). The degree of agreement for the inflammation level was 0.91 and >0.90 at all HI levels.

2.7 | Sample size calculation

The following statistical criteria were established in order to calculate the sample size: (1) a size of the expected increase or reduction effect on the HI of at least 1.5 at 1 week after surgery, (2) an alpha error of 0.05, and (3) a statistical power of 90%. These criteria were taken into account and the variance contrast for independent samples was applied. It was determined that a sample of 18 implants would be required for each group, that is to say a total of 36 implants. The final sample size was 42, considering an estimated loss of 15%. The sample size was calculated using the G Power 3.1.5 programme.

TABLE 1 Landry et al.'s healing index, the final score ranges from 0 to 5, where 0 indicates poor healing and 5 indicates excellent healing

Clinical outcome parameters	Score 0	Score 1
Bleeding, spontaneously or on palpation	Yes	No
Granulation tissue	Yes	No
Tissue colour	Redder than opposite side tissue	Like the opposite side tissue
Incision margins	Incomplete flap closure/fibrin clot/partial necrosis	Complete flap closure/fine fibrin line
Suppuration	Yes	No

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

16000501, 2023, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.14056 by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [27/11/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

2.8 | Randomisation

Simple randomization was performed for both study groups (PBM+/PBM−). Briefly, a random number generator ($N = 40$) was used for the two study groups, using a SPSS 28.0 macro.

2.9 | Blinding

All of the assessments of the results of this study were double blinded because neither the patients (due to the use of a placebo) nor the evaluators (who were not involved in the LLLT process) knew which treatment had been assigned to each patient.

2.10 | Statistical analysis

The collected data was analysed using the SPSS software programme, version 24.0 (SPSS Inc.). The IQS data for primary and secondary stability was presented using central tendency measurements (mean) and variation (SD and CI of 95%). The variance was analysed in order to examine changes to the ISQ during the observation period. The statistical significance of the differences amongst the observed parameters for IQS between the groups at each observation point was analysed using the *T* test for unpaired groups. Contingency tables were created and the Chi Square and Kruskal Wallis tests were applied to study the differences between the groups in terms of post-surgery healing and inflammation. A multiple sequential logistic regression was employed to determine the risk (OR) of inflammation associated with the use of PBM. The statistical significance of all tests was defined as $P<0.05$.

3 | RESULTS

3.1 | Sample description

The sample was comprised of five male (38.4%) and eight female subjects (61.5%). Regarding the number of implants, a total of 40 implants were inserted, in 13 patients: 20 using PBM and 20 without using it. With regards to the area, 28 of the implants were placed in the jaw (70%), 37 (92.5%) with a coarse periodontium, and 36 (90%) with bone type II-III-IV. Table 2 shows the complete sample data.

3.2 | Primary and secondary stability

The primary basal implant stability which was measured using the ISQ scale, showed results of 71.5±8.8. The average basal stability for the abutment was 71.9±5.9, without significant differences. The average stability 7 days after the laser application was 68.3±8.6 for the PBM− group, and 71.2±5.9 for the PBM+ group ($P = 0.228$). After 4 weeks, the values became closer in both groups: 69.5±7.4 for PBM− and 69.7±3.5 for PBM+ ($P = 0.908$). After 8 weeks, the highest level of stability for the ISQ scale was achieved without differences between both groups: 72.3±7.4 for PBM− and 72.5±4.3 for PBM+ ($P = 0.938$).

TABLE 2 Full description of the sample variants

Variable	PBM− *n* (%)	PBM+ *n* (%)	*P*-value
Sex			
Men	5 (25)	5 (25)	1.000
Woman	15 (75)	15 (75)	
Localisation			
Maxillary	6 (30)	6 (30)	1.000
Mandible	14 (70)	14 (70)	
Abutment type			
Straight	12 (60)	7 (35)	0.113
Slim	8 (40)	13 (65)	
Periodontal phenotype			
Fine	2 (10)	1 (5)	0.548
Thick	18 (90)	19 (95)	
Bone type			
I	3 (15)	1(5)	0.292
II-III-IV	17 (85)	19 (95)	
Visual examination			
Without inflammation	6 (60)	13 (65)	**0.027**
With inflammation	14 (40)	7 (35)	
HI			
1	6 (30)	0 (0)	**<0.001**
2	10 (50)	1 (5)	
3	2 (10)	5 (25)	
4	0 (0)	5 (25)	
5	2 (0)	9 (45)	

Bold means that the have been statistically significant difference.

3.3 | Postoperative inflammation

A postoperative inflammation assessment was carried out 7 days after the clinical trial, the Figure 2 present the clinical aspect of the Landry et al. Healing Index(HI). The dichotomous method showed that the PBM+ group presented inflammation in seven implants (35%), while the PBM− group presented inflammation in 14 implants (70%) ($P = 0.028$). The healing index (HI) revealed variable healing levels in both groups. Nevertheless, the PBM+ group implants showed better early healing (Table 3). Only two of the implants (18.2%) from the PBM− group were classified with the maximum healing index (HI = 5), whereas in the PBM+ group, nine implants (45%) were classified with the aforementioned index ($P<0.0001$). Considering HI as a quantitative variable, the PBM− group showed an average healing of 2.1±1.2, while PBM+ showed an average HI of 4.10±0.9 ($P<0.0001$). Using the logistic regression, it was

16000501, 2023, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.14026 by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [27/11/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

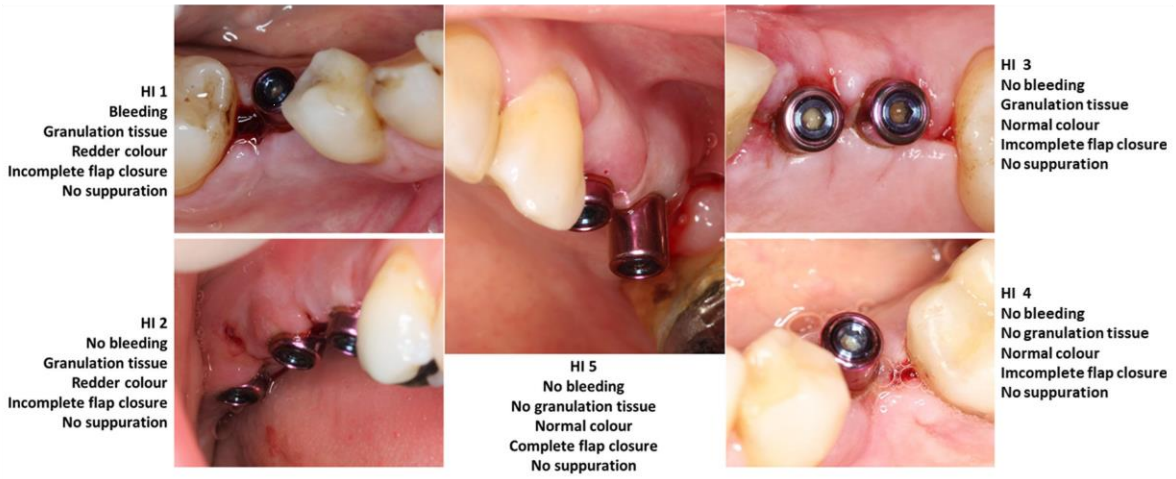


FIGURE 2 Clinical aspect of the Landry et al. healing index (HI), where 0 indicates poor healing and 5 indicates excellent healing

determined that the non-application of the laser in the PBM− group caused an OR of 4.333 times of presenting inflammation (IC95% 1.150–16.323; $P = 0.030$).

3.4 | Adverse events

No adverse events related to the use of PBM were observed, except for the inflammatory processes that are associated with the surgical procedure itself.

4 | DISCUSSION

PBM is a non-invasive therapy that uses photochemical and biological interactions to generate energy to help speed up cellular reparation and regeneration processes (Hamblin, 2017). Reports of the use of LLLT after implant surgery have been experiencing an increase, this is due to the demand for better and more predictable results in terms of healing and postoperative inflammation (Bozkaya et al., 2021; Gholami et al., 2019a). To the best of these authors' knowledge, and as reported in a recent systematic review (Qu et al., 2022), this is the first study analyzing the effects of diode laser irradiation at wavelengths of 808 and 630 nm combined, in an attempt to achieve a significant therapeutic effect with respect to improvement in implant stability, inflammation and tissue healing, respectively.

With regards to the biological processes that take place following dental implant surgery, that is to say, osseointegration; although primary stability is achieved, nonetheless, in the first days following the implant placement the bone suffers restructuration, therefore a temporary reduction in implant stability is expected (Insua et al., 2017). Gum healing can take place either by first intention—when the implant stays submerged and edge-to-edge suturing is performed—or by second intention—when a healing abutment is placed on the implant, to prevent the edges from moving closer. First intention healing usually results in faster healing and it has a lower risk of infection compared to second intention healing (Pippi, 2017).

After having placed one-abutment-one-time implants with a successful primary stability, it was observed that PBM+ group was less affected by inherent adverse biological processes inherent to the surgical procedure. The average stability remained well-balanced in all of the ISQ measurements, recording results similar to those obtained by Torkzaban et al. (2018). In their revision, Gholami et al. (2019b) reported that some studies observed increased bone activity at metabolic and cellular levels of the irradiated bone, as well as faster bone regeneration. Regarding the measurements made in this study, the mean stability values progressed equally in both groups throughout the study, except on the seventh day compared to the immediate postoperative period in the same group. The same results were observed in the studies by García-Morales et al. (2012), Matys et al. (2019) and Torkzaban et al. (2018) that is to say, in the PBM+ group, the tendency to reduce implant stability was slower in the measurements made in the first 10–15 days. This may be justified by the increased bone activity associated with PBM, which accelerates both bone remodelling and the implant osseointegration process (García-Morales et al., 2012).

After the reduction of the initial stability, both groups experienced a progressive increase in ISQ and at week 8 they reached values very similar to the initial ones. The reduction process followed by increased implant stability has also been reported in other studies (Matys et al., 2019; Torkzaban et al., 2018). Animal model studies have reported a significant increase in osseointegration in PBM+ groups, using an infrared wavelength (Khadra et al., 2004; Lopes et al., 2005; Maluf et al., 2010; Pereira et al., 2009). In our study, the application of PBM did not significantly improve the final stability of the dental implant in the long term, given that after 8 weeks, there were no significant differences between the two groups in terms of the average stability values, and this was also observed in

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

16000501, 2023, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.14056 by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [27/11/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

TABLE 3 Descriptive classification of each implant according to healing index (HI)

	Tissue colour	Presence of bleeding	Presence of granulation tissue	Incision margin	Presence of suppuration	Total score (HI)	Inflammation visual evaluation
Case 1	0	1	0	0	1	2	Yes
Case 2	0	1	0	1	1	3	No
Case 3	0	0	0	1	1	2	No
Case 4	0	1	1	0	1	3	No
Case 5	0	0	0	0	1	1	No
Case 6	0	0	1	0	1	2	Yes
Case 7	0	1	0	0	1	2	Yes
Case 8	0	0	1	0	1	2	Yes
Case 9	0	0	0	0	1	1	Yes
Case 10	0	0	0	0	1	1	Yes
Case 11	0	1	0	0	1	2	Yes
Case 12	0	0	0	0	1	1	Yes
Case 13	1	1	1	1	1	5	Yes
Case 14	0	1	0	0	1	2	Yes
Case 15	0	1	0	0	1	2	Yes
Case 16	1	1	1	1	1	5	Yes
Case 17	0	1	0	0	1	2	Yes
Case 18	0	0	0	0	1	1	Yes
Case 19	0	0	0	0	1	1	Yes
Case 20	0	1	0	0	1	2	Yes
Case 21	1	1	1	1	1	5	Yes
Case 22	0	1	0	0	1	2	Yes
Case 23	0	1	0	1	1	3	Yes
Case 24	0	1	1	0	1	3	Yes
Case 25	1	1	1	1	1	5	No
Case 26	1	1	1	1	1	5	No
Case 27	0	1	1	1	1	4	No
Case 28	0	1	1	1	1	4	No
Case 29	1	1	1	1	1	5	No
Case 30	0	1	1	1	1	4	No
Case 31	1	1	1	1	1	5	No
Case 32	1	1	1	1	1	5	No
Case 33	0	1	1	0	1	3	Yes
Case 34	0	1	1	1	1	4	Yes
Case 35	1	1	1	1	1	5	No
Case 36	1	1	1	1	1	5	No
Case 37	0	0	1	1	1	3	Yes
Case 38	1	1	1	1	1	5	No
Case 39	0	1	1	1	1	4	No
Case 40	0	0	1	1	1	3	Yes

other studies with the similar monitoring time (Bozkaya et al., 2021; García-Morales et al., 2012; Lopes et al., 2005; Mandić et al., 2015; Torkzaban et al., 2018).

The inflammation and healing responses obtained for the PBM+ group in the objective assessment and HI were considerably better than those obtained for the PBM− group. 65% of the PBM+ group's implants did not present with any subjective inflammation, and 45% of the same group attained the maximum score in the HI scale. It was not possible to carry out a comparative analysis given that no prior studies in which the effect of PBM on gum

16000501, 2023, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.14026 by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [27/11/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

16000501, 2023, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.14056 by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [27/11/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

postoperative implant surgery healing and inflammation were assessed were found. The healing scale applied (HI) was evaluated in studies that tested the effect of PBM on gum healing and inflammation following dental extraction (Hamzani & Chaushu, 2018). This better inflammatory and healing response with the application of PBM seems to be related to possible antimicrobial effects, thus in the study by Bozkaya et al., the PBM+ group presents a significant reduction in the level of periodontal pathogenic bacteria when compared to the PBM− group (Bozkaya et al., 2021). Furthermore, several studies have reported an increase in growth factors and anti-inflammatory molecules in PBM+ groups (Gokmenoglu et al., 2014; Hamblin, 2017; Memarian et al., 2018; Tsai & Hamblin, 2017). This therefore justifies the results obtained In this study, given that the acceleration of osteogenic signalling and bone and mucosa vascularisation favours healing processes (Insua et al., 2017). In addition, accelerating the healing of the surgery wound and reducing the inflammatory process could may help to prevent marginal bone loss (Fernandes et al., 2021), which would increase the chance of dental implant survival (Aguirre-Zorzano et al., 2013; Insua et al., 2017).

In this study, we used the combined application of short and long wavelengths as recommended by Qu et al. (2022), to verify whether this protocol may produce more significant therapeutic effects. PBM therapy was applied on two separate occasions. The dose applied in each session was 13.32 J/cm^2, with longer wavelength (808 nm), for bone tissue and 6.66 J/cm^2, with shorter wavelength (660 nm), for mucosal tissue. These values are within the therapeutic window range and they are compatible with those found in the scientific literature (Carroll et al., 2014; Gholami et al., 2019b). The control of employed energy level is essential, given that a weak stimulation may not activate a cellular response, and, likewise, a high stimulation may inhibit or even deactivate the cellular response (Dompe et al., 2020; Gholami et al., 2019a; Lima et al., 2020; Na et al., 2018), meaning that there is an optimum stimulation within an energetic density range (dose). This dose, which is known as the therapeutic window, biphasic dose response, or Arndt-Schulz curve (Dompe et al., 2020; Huang et al., 2011; Lima et al., 2020), Is the responsible for cellular activation. If stimulation is not achieved or if it was overshot, the PBM protocol would be inadequate and would not work.

The absence of a specific PBM protocol has been already highlighted by several authors as a problem (Bozkaya et al., 2021; Khadra et al., 2005; Qu et al., 2022; Woodruff et al., 2004). This is due, among other factors, to the heterogeneity of the characteristics and parameters of the laser devices available on the market (Khadra et al., 2005; Lima et al., 2020). It is important to note that PBM parameters that work on one cell group will not necessarily work on another. In other words, the ideal therapeutic window for hard tissues is not the same as for soft tissues, just as surely the window to produce favorable results for osseointegration in animals does not have the same effectiveness in humans (Chen et al., 2019; Memarian et al., 2018).

The main limitation of this study was the impossibility of measuring the ISQ in the period between the second and eighth weeks, considering the time required without mechanical stimulation for implants with deferred load. This measurement could yield more revealing data in the PBM+ group. Other studies with designs that allow ISQ measurements without the need for reverse-torque to the implants are necessary. Another limitation inherent to the technology itself lies in the impossibility of evaluating the bone/implant surface (especially in the buccal area) that absorbs/reflects the laser rays. The use of postoperative antiseptics and antibiotics (both medically and ethically necessary) could produce biases based on individual variability. The role of the implant diameter in relation to the crestal bone should be evaluated in more specific studies.

5 | CONCLUSIONS

Long-term applications of PBM do not interfere with implant stability, and they may provide a good alternative for professionals that need to increase these values in early phases for prosthodontic reasons. With regards to healing and inflammation, PBM showed excellent results in this study. Therefore, the application of 808 nm infra-red laser for bone tissue, and 630 nm for mucosal tissue in two sessions (in the immediate postoperative period and 7 days after) is considered to be an effective way of reducing inflammation and improving early healing of mucosal tissue, but ineffective to increase or accelerate the secondary stability of implants. Long-term monitoring of these implants is required in order to assess the role of PBM in terms of marginal bone loss.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gisela Cristina Vianna Camolesi: Conceptualization (equal); data curation (lead); formal analysis (supporting); investigation (equal); methodology (supporting); project administration (equal); resources (equal); validation (equal); writing – original draft (lead). **Manuel Somoza-Martin:** Conceptualization (equal); investigation (equal); methodology (equal); project administration (equal); supervision (equal). **M Dolores Reboiras-López:** Data curation (equal); supervision (supporting). **Fabio Camacho-Alonso:** Formal analysis (supporting); validation (supporting); writing – review and editing (supporting). **Andrés Blanco Carrión:** Formal analysis (equal); methodology (equal); supervision (equal). **Mario Pérez-Sayáns:** Conceptualization (equal); data curation (supporting); formal analysis (lead); investigation (lead); methodology (lead); project administration (equal); resources (equal); supervision (lead); validation (equal); writing – original draft (supporting); writing – review and editing (lead).

FUNDING INFORMATION

The study was supported by Nueva Galimplant and the University of Santiago de Compostela (Ref. USC-2019-CE178). The funding source played no role in the design of this study, the data collection and analyses, the decision to publish, and the preparation of the manuscript.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data available on request from the authors.

ORCID

Gisela C. V. Camolesi https://orcid.org/0000-0003-0757-638X
José M. Somoza-Martín https://orcid.org/0000-0001-9386-784X
Maria D. Rebolras-López https://orcid.org/0000-0001-5792-8350
Fabio Camacho-Alonso https://orcid.org/0000-0002-3739-1792
Andrés Blanco-Carrión https://orcid.org/0000-0002-7405-1834
Mario Pérez-Sayáns https://orcid.org/0000-0003-2196-9868

REFERENCES

Agha-Hosseini, F., Moslemi, E., & Mirzaii-Dizgah, I. (2012). Comparative evaluation of low-level laser and CO_2 laser in treatment of patients with oral lichen planus. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *41*, 1265–1269. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.001

Aguirre-Zorzano, L.-A., Vallejo-Aisa, F.-J., & Estefanía-Fresco, R. (2013). Supportive periodontal therapy and periodontal biotype as prognostic factors in implants placed in patients with a history of periodontitis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, *18*, e786–e792. https://doi.org/10.4317/medoral.19136

Bayat, M., & Jalalifirouzkouhi, A. (2017). Presenting a method to improve bone quality through stimulation of osteoporotic mesenchymal stem cells by low-level laser therapy. *Photomedicine and Laser Surgery*, *35*, 622–628. https://doi.org/10.1089/pho.2016.4245

Bloemen, M. C. T., Boekema, B. K. H. L., Vlig, M., van Zuijlen, P. P. M., & Middelkoop, E. (2012). Digital image analysis versus clinical assessment of wound epithelialization: A validation study. *Burns*, *38*, 501–505. https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.02.003

Bozkaya, S., Uraz, A., Guler, B., Kahraman, S. A., & Turhan Bal, B. (2021). The stability of implants and microbiological effects following photobiomodulation therapy with one-stage placement: A randomized, controlled, single-blinded, and split-mouth clinical study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *23*, 329–340. https://doi.org/10.1111/cid.12999

Carroll, J. D., Milward, M. R., Cooper, P. R., Hadis, M., & Palin, W. M. (2014). Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. *Dental Materials*, *30*, 465–475. https://doi.org/10.1016/j.dental.2014.02.006

Chen, Y., Liu, C., Chen, X., & Mo, A. (2019). Clinical evidence of photobiomodulation therapy (PBMT) on implant stability and success: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, *19*, 77. https://doi.org/10.1186/s12903-019-0779-4

Chen, Z., Zhang, Y., Li, J., Wang, H.-L., & Yu, H. (2017). Influence of laser-microtextured surface collar on marginal bone loss and peri-implant soft tissue response: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, *88*, 651–662. https://doi.org/10.1902/jop.2017.160805

Cuschieri, S. (2019). The CONSORT statement. *Saudi Journal of Anaesthesia*, *13*, S27–S30. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_559_18

Dompe, C., Moncrieff, L., Matys, J., Grzech-Leśniak, K., Kocherova, I., Bryja, A., Bruska, M., Dominiak, M., Mozdziak, P., Skiba, T. H. I., Shibli, J. A., Volponi, A. A., Kempisty, B., & Dyszkiewicz-Konwińska, M. (2020). Photobiomodulation-underlying mechanism and clinical applications. *Journal of Clinical Medicine*, *9*, 1724. https://doi.org/10.3390/jcm9061724

Elias, C. N., Rocha, F. A., Nascimento, A. L., & Coelho, P. G. (2012). Influence of implant shape, surface morphology, surgical technique and bone quality on the primary stability of dental implants. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, *16*, 169–180. https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.10.010

Farivar, S., Malekshahabi, T., & Shiari, R. (2014). Biological effects of low level laser therapy. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, *5*, 58–62.

Fernandes, P. F., Grenho, L., Fernandes, M. H., Sampaio-Fernandes, J. C., & Gomes, P. S. (2021). Microgap and bacterial microleakage during the osseointegration period: An in vitro assessment of the cover screw and healing abutment in a platform-switched implant system. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.07.030

Fornaini, C., Merigo, E., Vescovi, P., Bonanini, M., Antonietti, W., Leoci, L., Lagori, G., & Meleti, M. (2015). Different laser wavelengths comparison in the second-stage implant surgery: An ex vivo study. *Lasers in Medical Science*, *30*, 1631–1639. https://doi.org/10.1007/s10103-014-1623-3

García-Morales, J. M., Tortamano-Neto, P., Todescan, F. F., de Andrade, J. C. S. J., Marotti, J., & Zezell, D. M. (2012). Stability of dental implants after irradiation with an 830-nm low-level laser: A double-blind randomized clinical study. *Lasers in Medical Science*, *27*, 703–711. https://doi.org/10.1007/s10103-011-0948-4

Gholami, L., Asefi, S., Hooshyarfard, A., Sculean, A., Romanos, G. E., Aoki, A., & Fekrazad, R. (2019a). Photobiomodulation in periodontology and implant dentistry: Part 1. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, *37*, 739–765. https://doi.org/10.1089/photob.2019.4710

Gholami, L., Asefi, S., Hooshyarfard, A., Sculean, A., Romanos, G. E., Aoki, A., & Fekrazad, R. (2019b). Photobiomodulation in periodontology and implant dentistry: Part 2. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, *37*, 766–783. https://doi.org/10.1089/photob.2019.4731

Gokmenoglu, C., Ozmeric, N., Erguder, I., & Elgun, S. (2014). The effect of light-emitting diode photobiomodulation on implant stability and biochemical markers in peri-implant crevicular fluid. *Photomedicine and Laser Surgery*, *32*, 138–145. https://doi.org/10.1089/pho.2012.3473

Hamblin, M. R. (2017). Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophysics*, *4*, 337–361. https://doi.org/10.3934/biophy.2017.3.337

Hamzani, Y., & Chaushu, G. (2018). Evaluation of early wound healing scales/indexes in oral surgery: A literature review. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *20*, 1030–1035. https://doi.org/10.1111/cid.12680

Howe, M.-S., Keys, W., & Richards, D. (2019). Long-term (10-year) dental implant survival: A systematic review and sensitivity meta-analysis. *Journal of Dentistry*, *84*, 9–21.

Huang, Y.-Y., Sharma, S. K., Carroll, J., & Hamblin, M. R. (2011). Biphasic dose response in low level light therapy - An update. *Dose-response: A Publication of International Hormesis Society*, *9*, 602–618. https://doi.org/10.2203/dose-response.11-009.Hamblin

Insua, A., Monje, A., Wang, H.-L., & Miron, R. J. (2017). Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, *105*, 2075–2089. https://doi.org/10.1002/jbm.a.36060

Karakaya, M., & Demirbaş, A. E. (2020). Effect of low-level laser therapy on osseointegration of titanium dental implants in ovariectomized rabbits: Biomechanics and micro-CT analysis. *International Journal of Implant Dentistry*, *6*, 61. https://doi.org/10.1186/s40729-020-00257-z

Karoussis, I. K., Kyriakidou, K., Psarros, C., Lang, N. P., & Vrotsos, I. A. (2017). Nd:YAG laser radiation (1.064 nm) accelerates differentiation of osteoblasts to osteocytes on smooth and rough titanium surfaces in vitro. *Clinical Oral Implants Research*, *28*, 785–790. https://doi.org/10.1111/clr.12882

16000501, 2023, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.14026 by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [27/11/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Kazem Shakouri, S., Soleimanpour, J., Salekzamani, Y., & Oskuie, M. R. (2010). Effect of low-level laser therapy on the fracture healing process. *Lasers in Medical Science*, *25*, 73–77. https://doi.org/10.1007/s10103-009-0670-7

Khadra, M., Lyngstadaas, S. P., Haanaes, H. R., & Mustafa, K. (2005). Effect of laser therapy on attachment, proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells cultured on titanium implant material. *Biomaterials*, *26*, 3503–3509. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.09.033

Khadra, M., Rønold, H. J., Lyngstadaas, S. P., Ellingsen, J. E., & Haanaes, H. R. (2004). Low-level laser therapy stimulates bone-implant interaction: An experimental study in rabbits. *Clinical Oral Implants Research*, *15*, 325–332. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.00994.x

Kinalski, M. D. A., Agostini, B. A., Bergoli, C. D., & Dos Santos, M. B. F. (2021). Influence of low-level laser therapy on implant stability in implants placed in healed sites: A randomized controlled trial. *International Journal of Implant Dentistry*, *7*, 49. https://doi.org/10.1186/s40729-021-00331-0

Landry, R. G. (1988). *Effectiveness of benzydamine HC1 in the treatment of periodontal post-surgical patients* (Vol. *10*, pp. 105–118). Faculty of Dentistry, University of Toronto.

Lima, A. M. C. T., da Silva Sergio, L. P., & De Souza da Fonseca, A. (2020). Photobiomodulation via multiple-wavelength radiations. *Lasers in Medical Science*, *35*, 307–316. https://doi.org/10.1007/s10103-019-02879-1

Lobato, R. P. B., Kinalski, M. D. A., Martins, T. M., Agostini, B. A., Bergoli, C. D., & Dos Santos, M. B. F. (2020). Influence of low-level laser therapy on implant stability in implants placed in fresh extraction sockets: A randomized clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *22*, 261–269. https://doi.org/10.1111/cid.12904

Lopes, C. B., Pinheiro, A. L. B., Sathaiah, S., Duarte, J., & Cristinamartins, M. (2005). Infrared laser light reduces loading time of dental implants: A Raman spectroscopic study. *Photomedicine and Laser Surgery*, *23*, 27–31. https://doi.org/10.1089/pho.2005.23.27

Maluf, A. P., Maluf, R. P., da Rocha Brito, C., França, F. M. G., & de Brito, R. B. (2010). Mechanical evaluation of the influence of low-level laser therapy in secondary stability of implants in mice shinbones. *Lasers in Medical Science*, *25*, 693–698. https://doi.org/10.1007/s10103-010-0778-9

Mandić, B., Lazić, Z., Marković, A., Mandić, B., Mandić, M., Djinić, A., & Miličić, B. (2015). Influence of postoperative low-level laser therapy on the osseointegration of self-tapping implants in the posterior maxilla: A 6-week split-mouth clinical study. *Vojnosanitetski Pregled*, *72*, 233–240. https://doi.org/10.2298/vsp131202075m

Mandrekar, J. N. (2011). Measures of interrater agreement. *Journal of Thoracic Oncology*, *6*, 6–7. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318200f983

Marañón-Vásquez, G. A., Lagravère, M. O., Borsatto, M. C., de Souza, S. S., Watanabe, P. C. A., Matsumoto, M. A., Saraiva, M. D. C. P., & Romano, F. L. (2019). Effect of photobiomodulation on the stability and displacement of orthodontic mini-implants submitted to immediate and delayed loading: A clinical study. *Lasers in Medical Science*, *34*, 1705–1715. https://doi.org/10.1007/s10103-019-02818-0

Marquezan, M., Osório, A., Sant'Anna, E., Souza, M. M., & Maia, L. (2012). Does bone mineral density influence the primary stability of dental implants? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, *23*, 767–774. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02228.x

Matys, J., Flieger, R., & Dominiak, M. (2017). Effect of diode lasers with wavelength of 445 and 980 nm on a temperature rise when uncovering implants for second stage surgery: An ex-vivo study in pigs. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, *26*, 687–693. https://doi.org/10.17219/acem/68943

Matys, J., Flieger, R., Tenore, G., Grzech-Leśniak, K., Romeo, U., & Dominiak, M. (2018). Er:YAG laser, piezosurgery, and surgical drill for bone decortication during orthodontic mini-implant insertion: Primary stability analysis—An animal study. *Lasers in Medical Science*, *33*, 489–495. https://doi.org/10.1007/s10103-017-2381-9

Matys, J., Świder, K., Grzech-Leśniak, K., Dominiak, M., & Romeo, U. (2019). Photobiomodulation by a 635nm diode laser on peri-implant bone: Primary and secondary stability and bone density analysis-A randomized clinical trial. *BioMed Research International*, *2019*, 2785302. https://doi.org/10.1155/2019/2785302

Memarian, J., Ketabi, M., & Amini, S. (2018). The effect of low-level laser 810 nm and light-emitting diode photobiomodulation (626 nm) on the stability of the implant and inflammatory markers interleukin-1 beta and prostaglandin E2, around implants. *Dental Research Journal*, *15*, 283–288.

Mills, M. P., Rosen, P. S., Chambrone, L., Greenwell, H., Kao, R. T., Klokkevold, P. R., McAllister, B. S., Reynolds, M. A., Romanos, G. E., & Wang, H.-L. (2018). American Academy of periodontology best evidence consensus statement on the efficacy of laser therapy used alone or as an adjunct to non-surgical and surgical treatment of periodontitis and peri-implant diseases. *Journal of Periodontology*, *89*, 737–742. https://doi.org/10.1002/JPER.17-0356

Monea, A., Beresescu, G., Boeriu, S., Tibor, M., Popsor, S., & Antonescu, D. M. (2015). Bone healing after low-level laser application in extraction sockets grafted with allograft material and covered with a resorbable collagen dressing: A pilot histological evaluation. *BMC Oral Health*, *15*, 134. https://doi.org/10.1186/s12903-015-0122-7

Monje, A., Ravidà, A., Wang, H.-L., Helms, J. A., & Brunski, J. B. (2019). Relationship between primary/mechanical and secondary/biological implant stability. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *34*, s7–s23. https://doi.org/10.11607/jomi.19suppl.g1

Na, S., TruongVo, T., Jiang, F., Joll, J. E., Guo, Y., Utreja, A., & Chen, J. (2018). Dose analysis of photobiomodulation therapy on osteoblast, osteoclast, and osteocyte. *Journal of Biomedical Optics*, *23*, 075008. https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.7.075008

Palled, V., Rao, J., Singh, R. D., Tripathi, S., Singh, K., Radav, R., Verma, U., & Chand, P. (2021). Assessment of the healing of dental implant surgical site following low-level laser therapy using bioclinical parameters: An exploratory study. *The Journal of Oral Implantology*, *47*, 230–235. https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-18-00316

Pereira, C. L., Sallum, E. A., Nociti, F. H. J., & Moreira, R. W. F. (2009). The effect of low-intensity laser therapy on bone healing around titanium implants: A histometric study in rabbits. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *24*, 47–51.

Pippi, R. (2017). Post-surgical clinical monitoring of soft tissue wound healing in periodontal and implant surgery. *International Journal of Medical Sciences*, *14*, 721–728. https://doi.org/10.7150/ijms.19727

Qu, C., Luo, F., Hong, G., & Wan, Q. (2022). Effects of photobiomodulation therapy on implant stability and postoperative recovery: A systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, *60*, e712–e721. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2022.01.014

Riboldi, A., Bombeccari, G. P., & Spadari, F. (2009). Laser therapies in the treatment of oral facial painLaser therapies in the treatment of oral facial pain. *Dental Cadmos*, *77*, 71–83.

Romão, M. M. A., Marques, M. M., Cortes, A. R. G., Horliana, A. C. R. T., Moreira, M. S., & Lascala, C. A. (2015). Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of human alveolar bone repair induced by laser phototherapy: A pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *44*, 1521–1528. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.08.989

Santinoni, C. S., Neves, A. P. C., Almeida, B. F. M., Kajimoto, N. C., Pola, N. M., Caliente, E. A., Belem, E. L. G., Lelis, J. B., Fucini, S. E., Messora, M. R., Garcia, V. G., Bomfim, S. R. M., Ervolino, E., & Nagata, M. J. H. (2021). Bone marrow coagulated and low-level laser therapy accelerate bone healing by enhancing angiogenesis, cell proliferation, osteoblast differentiation, and mineralization. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, *109*, 849–858. https://doi.org/10.1002/jbm.a.37076

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

16000501, 2023, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.14056 by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [27/11/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Shokri, M., & Daraeighadikolaei, A. (2013). Measurement of primary and secondary stability of dental implants by resonance frequency analysis method in mandible. *International Journal of Dentistry, 2013*, 506968. https://doi.org/10.1155/2013/506968

Tang, E., & Arany, P. (2013). Photobiomodulation and implants: Implications for dentistry. *Journal of Periodontal & Implant Science, 43*, 262–268. https://doi.org/10.5051/jpis.2013.43.6.262

Torkzaban, P., Kasraei, S., Torabi, S., & Farhadian, M. (2018). Low-level laser therapy with 940 nm diode laser on stability of dental implants: A randomized controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science, 33*, 287–293. https://doi.org/10.1007/s10103-017-2365-9

Tsai, S.-R., & Hamblin, M. R. (2017). Biological effects and medical applications of infrared radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 170*, 197–207. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.04.014

Woodruff, L. D., Bounkeo, J. M., Brannon, W. M., Dawes, K. S., Barham, C. D., Waddell, D. L., & Enwemeka, C. S. (2004). The efficacy of laser therapy in wound repair: A meta-analysis of the literature. *Photomedicine and Laser Surgery, 22*, 241–247. https://doi.org/10.1089/1549541041438623

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Camolesi, G. C. V., Somoza-Martín, J. M., Reboiras-López, M. D., Camacho-Alonso, F., Blanco-Carrión, A., & Pérez-Sayáns, M. (2023). Photobiomodulation in dental implant stability and post-surgical healing and inflammation. A randomised double-blind study. *Clinical Oral Implants Research, 34*, 137–147. https://doi.org/10.1111/clr.14026

16000501, 2023, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.14026 by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [27/11/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7.4. ARTÍCULO 4.

Año de la publicación: 2022

Referencia completa de la publicación:

Camolesi GCV, Marichalar-Mendía X, Padín-Iruegas ME, et al. Efficacy of photobiomodulation in reducing pain and improving the quality of life in patients with idiopathic burning mouth syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2022 Feb. 37(4):2123-2133. **doi:**10.1007/s10103-022-03518-y. **PMID:** 35122543. **PMCID:** PMC9148274.

Revista: Lasers in Medical Science. **ISSN** 0268-8921 - **eISSN** 1435-604X.

Factor de Impacto:

JCR 2021: 2.555 en cuartil 2 (Q2).

Categoría: Surgery – SCIE.

Posición: 101/213.

Contribución específica: Conceptualización, Investigación, Recogida de datos, Funciones/ Redacción - borrador original; Redacción - revisión y edición de la metodología.

Otros: Open Access article under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

https://www.springernature.com/gp/open-science/about/the-fundamentals-of-open-access-and-open-research

Link: https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-022-03518-y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Lasers in Medical Science (2022) 37:2123–2133
https://doi.org/10.1007/s10103-022-03518-y

REVIEW ARTICLE

Efficacy of photobiomodulation in reducing pain and improving the quality of life in patients with idiopathic burning mouth syndrome. A systematic review and meta-analysis

Gisela Cristina Vianna Camolesi[1,2] · Xabier Marichalar-Mendía[3] · Maria Elena Padín-Iruegas[4] · Juliana Cassol Spanemberg[5] · Jose López-López[6] · Andrés Blanco-Carrión[2,7] · Pilar Gándara-Vila[2,7] · Mercedes Gallas-Torreira[2,7] · Mario Pérez-Sayáns[2,7]

Received: 21 December 2021 / Accepted: 28 January 2022 / Published online: 5 February 2022
© The Author(s) 2022, corrected publication 2022

Abstract
Burning mouth syndrome is a chronic condition, which is characterised by a burning sensation or pain in the mucosa of the oral cavity. Treatment options include antidepressants, antipsychotics, anticonvulsants, analgesics, hormone replacement therapies and more recently photobiomodulation. This study aims to perform a systematic review with meta-analysis in order to determine the effect of photobiomodulation on pain relief and the oral health-related quality of life associated with this condition. A bibliographical search of the Pubmed, Embase, Web of Science and Scopus databases was conducted. Only randomised clinical trials were included. Pain and quality of life were calculated as mean difference and pooled at different treatment points (baseline = T0 and final time point = Tf) and laser modality. From a total of 103 records, 7 articles were retrieved for inclusion. PBM group had a greater decrease in pain than control group at Tf with a mean difference = − 2.536 (IC 95% − 3.662 to − 1.410; $I^2 = 85.33\%$, $p < 0.001$). An improvement in oral health-related quality of life was observed in both groups, although this was more significant in the photobiomodulation group mean difference = − 5.148 (IC 95% − 8.576 to − 1.719; $I^2 = 84.91\%$, $p = 0.003$). For the red laser, a greater improvement than infrared was observed, in pain, mean difference = − 2.498 (IC 95% − 3.942 to − 1.053; $I^2 = 79.93\%$, $p < 0.001$), and in quality of life, mean difference = − 8.144 (IC 95% − 12.082 to − 4.206; $I^2 = 64.22\%$, $p = 0.027$). Photobiomodulation, in particular, red laser protocols, resulted in improvement in pain and in quality of life of burning mouth syndrome patients.

Keywords Primary burning mouth syndrome · Photobiomodulation therapy · Low lever laser therapy · Randomised clinical trials

✉ Maria Elena Padín-Iruegas
mepadin@uvigo.es

1 Faculty of Medicine and Dentistry, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela C.P, Entrerríos s/n, 15782 Galicia, Spain

2 Oral Medicine, Oral Surgery and Implantology Unit (MedOralRes), Faculty of Medicine and Dentistry, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela C.P, Entrerríos s/n, 15782 Galicia, Spain

3 Nursing I Department, University of the Basque Country (UPV/EHU), C.P. 48940 Leioa, Bizkaia, Spain

4 Human Anatomy and Embryology Area, Department of Functional Biology and Health Sciences, Faculty of Physiotherapy, Pontevedra, Spain

5 Oral Medicine and Public Health, Faculty of Dentistry, Universidad Fernando Pessoa-Canarias, Santa María de Guía, Calle de la Juventud s/n, C.P. 35450 Gran Canaria, Spain

6 Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, School of Dentistry, University of Barcelona//Oral Health and Masticatory System Group-IDIBELL, C.P. 08907 Barcelona, Cataluña, Spain

7 Health Research Institute of Santiago (IDIS) (ORALRES), Santiago de Compostela, Spain

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Introduction

The "International Headache Society" (IHS) defines burning mouth syndrome (BMS) as a chronic condition, which is characterised by a burning sensation or pain in the mucosa of the oral cavity. In clinical terms, the mucosa appears healthy without any obvious lesions, and this condition may be accompanied by xerostomia and/or dysgeusia. The sensation is recurrent on a daily basis, for more than 2 h/day, and for more than 3 months [1, 2]. The intensity of which ranges from moderate to severe, with it increasing throughout the day, although it tends to be absent at night. The tongue is the most affected area, followed by the lower lip and the hard palate [3, 4]. This sensation often persists for years and is the main cause of a decreased oral health-related quality of life (OHRQL) in patients with BMS [5].

Its prevalence is low, affecting between 0.1 and 3.7% of the general population [6], affects more women (1.15%) than it does men (0.38%), predominantly perimenopausal and/or postmenopausal women [7–9]. For some time, there have been indications that BMS affects people with personalities that are susceptible to anxiety and depression [6, 10, 11] more than those who do not experience such issues. It is a complex disease, and several pathophysiological mechanisms have been described that explain the condition [12, 13] of which the following are particularly worth mentioning: (i) alteration in dopaminergic transmission at a central level. In fact, the dopaminergic blink reflex is exaggerated in some patients with BMS [14]. (ii) Some type of peripheral neuropathy of the cranial nerves [14] given that neurophysiological and neuropathological studies have shown a loss of small diameter nerve fibres in the lingual epithelium [15], resulting to the depletion of neuroprotective steroids that alter the brain network related to mood and pain modulation [4, 16]. Which could explain the thermal and painful sensitivity in the tongue in these patients, as well as an increase in certain taste detection thresholds [17]. Some recent studies have suggested that, although not clinically visible, inflammation is the cause of the sensation of pain, with this being linked to cytokine actions [13]. Other studies have indicated that a genetic variation of the dopamine D2 receptor contributes to the sensation of pain [18]; nonetheless, mounting evidence has indicated the presence of hormonal, psychosocial, genetic and/or neuropathic causative factors [4], and, to date, final common consensus is yet to be reached.

Burning symptoms not attributable to local or systemic causes are currently considered as primary or idiopathic/essential BMS [1, 4, 19]. In order to effectively manage the treatment of these patients, their full medical, clinical, and dental history must be taken and the appropriate clinical and laboratory examinations must also be performed.

Drug treatments include antidepressants, antipsychotics, anticonvulsants, analgesics and hormone replacement therapies. Clonazepam is the most widely used and studied drug [20], and its efficacy has been demonstrated in recent meta-analysis [21]. Other prescribed drugs include alpha-lipoic acid (ALA), gabapentin, capsaicin and tricyclic antidepressants (TCAs) [22, 23]. Although a wide range of medications have been administered, these are not consistently effective for the majority of patients with BMS, and less than half of patients reported symptom relief following the administration of neuropathic drug therapies. Likewise, the multiple side effects make it impossible for patients to maintain long-term treatment fidelity [24].

In recent years, the use of laser biostimulation has been proposed for the treatment of chronic and acute pain [25], and its use for patients with BMS was first described in 2010 in a pilot study however indicated that it would be necessary to further studies with a more number of cases that are mandatory to obtain statistically significant results and versus control study is necessary [26]. Photobiomodulation (PBM) is a therapy that uses light, whether LED, red or infrared, to obtain beneficial effects on cells and tissues. It has an analgesic, anti-inflammatory and biological stimulation effect, resulting in improved pain relief and tissue healing [1, 16, 27].

Current BMS management focuses on the reduction of pain and the elimination of concomitant symptoms. Another important measure that must be taken into account when assessing the impact of BMS is the OHRQL, which shows the impact that severe pain can have on the patients' well-being and emotional state.

This study aims to perform a systematic review and meta-analysis in order to determine the effect of PBM on pain relief and the OHRQL associated with primary BMS.

Material and method

Protocol and registration

This review is an update of the review already recorded in PROSPERO (Ref. CRD42016048914), and it has been performed following the PRISMA guidelines [28] and according to the PICO method [29]: BMS patients (P = patient); PBM treatment with laser (I = intervention); laser off, or drug (C = comparison); remission of symptoms and improvement of OHRQL (O = outcome) (Fig. 1).

Eligibility criteria, data sources and research

A bibliographic search was conducted using the following keywords: "burning mouth syndrome, photobiomodulation, LLLT, treatment" in PubMed, Web of Science, Scopus, LiLACS, OVID, EMBASE, Cochrane Library, Clinical Trials, the five regional bibliographic databases of the WHO (AIM, LILACS, IMEMR, IMSEAR, WPRIM), in order to

USC Springer

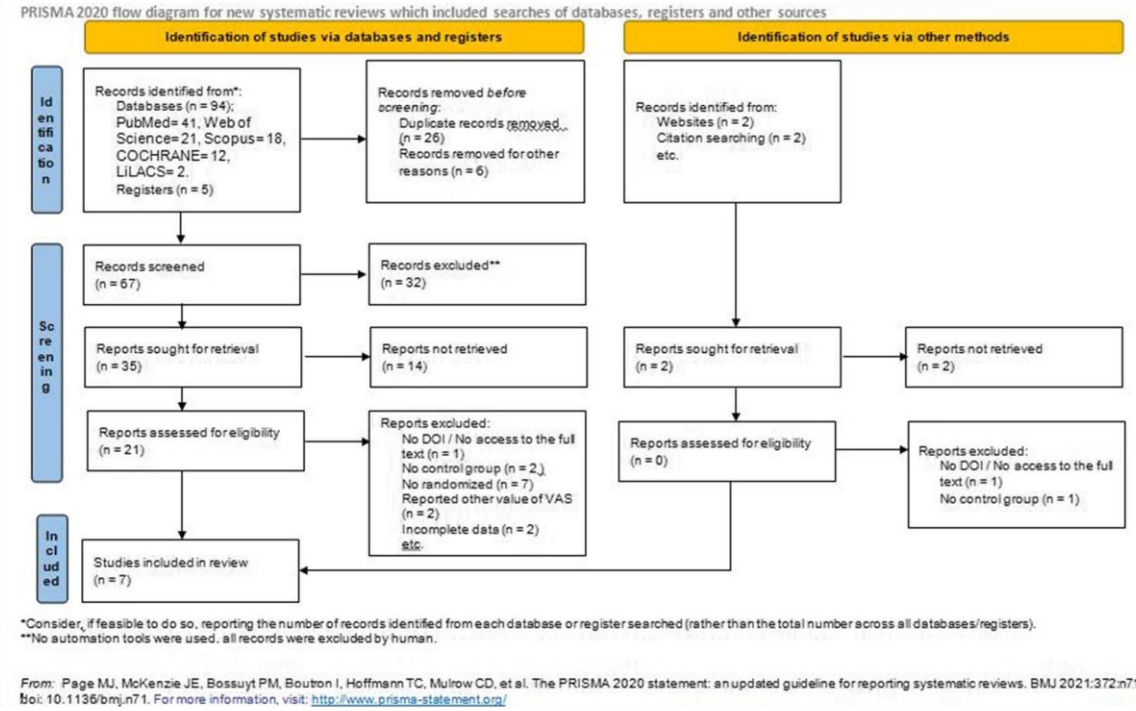


Fig. 1 PRISMA flow; search strategy and selection of included articles

identify relevant studies which compared the use of photobiomodulation in BMS patients to those forming a control group, describing all the types of interventions (Table 1). The search covered the first records found in the database right through to May 2021. Where necessary, the authors of the studies were contacted in order to identify missing information or data.

Inclusion criteria

Articles that addressed randomised clinical trials, which included a well-defined control group in any language: patients who presented with primary BMS, patients who reported symptoms of burning or pain in the oral mucosa for at least 3 months. In the case in which other systemic diseases were present, it was required for these to be controlled.

Exclusion criteria

Articles for which the abstract and/or full text were not available: studies with insufficient data; in vitro or animal studies; case reports or series, letters to the editor and/or editorials, literature reviews, books or book chapters, indexes

Table 1 Search criteria

Database	Keywords	Results
PubMed	burning mouth syndrome AND lllt AND photobiomodulation AND treatment	009
	(((burning mouth syndrome) AND (treatment)) AND (lllt)	032
Web of Science	burning mouth syndrome AND lllt AND photobiomodulation AND treatment	004
	(((burning mouth syndrome) AND (treatment)) AND (lllt)	017
Scopus	(((burning mouth syndrome) AND (lllt)) AND (photobiomodulation)) AND (treatment)	002
	(burning mouth syndrome) AND (treatment) AND (lllt)	016
LiLACS	"SINDROME DE BOCA ARDIENTE" and "Laser"	002
COCHRANE	burning mouth syndrome AND lllt AND photobiomodulation AND treatment	002
	burning mouth syndrome AND treatment and lllt	010

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

and abstracts or dissertations, monographs and abstracts presented at scientific events; patients who had previously undergone radio and/or chemotherapy of the head and neck. With regard to the pain assessment, articles in which the visual analogue scale (VAS) or numerical rating scale (NRS) score was not between 0 and 10 (where 0 is no pain and 10 is excruciating pain), and/or articles that did not report "mean" and "SD" values, referring to the start and/or end of the treatment for VAS/NRS, and/or studies in which the OHRQL questionnaire used was not the Oral Health Impact Profile (OHIP). Studies with secondary BMS patients, whose condition was the result of organic causes, such as biological factors, that is to say, the presence of certain bacteria or fungi that have a direct irritant effect on the oral mucosa that could trigger burning symptoms, or systemic factors such as Sjögren's syndrome, diabetes or if the medication used causes oral burning.

Study selection

Two independent researchers, MPS and GCVC, selected the studies in a two-round process. The first round included an extensive analysis of the titles and abstracts of all of the articles that were obtained in the search. Studies that were unrelated to the topic of interest, that is to say texts that did not address the treatment of BMS patients with PBM, were eliminated. Titles and abstracts that met the criteria, but for which the abstracts were not available, were subsequently analysed in the second round. In the second round, all of the eligible studies were examined in full text before a decision was made as to whether or not the eligibility criteria had been met. The references included in the eligible articles were carefully screened in order to verify any studies that had not been detected through the main search strategy. The excluded studies were recorded separately, indicating the reasons for their exclusion.

Data collection process

The full articles were read in order to determine whether the inclusion criteria had been met, and both researchers (MPS and GCVC) collected the data (in duplicate) to prevent any measurement bias. A third researcher, JLL, acted as a mediator in the case of any discrepancies, or in the case in which an agreement could not be reached. Cronbach's alpha was calculated in order to determine the inter-researcher agreement, with a score of 0.93 [30].

Study variables

The following data was extracted from each study: first author, year of publication, country of origin, sample size and details such as gender, mean age, the type of intervention in the control group, type of laser and amount of energy applied, total number of sessions, total duration of the treatment, time of completed treatment segment, request for analyses and the method used to assess the results (pain relief by VAS/NVA (0–10) and quality of life by OHIP-14 questionnaire) (Table 2).

Quality assessment and risk of bias

The quality was assessed using the Jadad scale [31], which consists of five questions, each of which can be assigned either 0 or 1 point, covering three aspects of clinical trials: randomisation, blinding and description of loss in follow-up. The final sum of these points ranges from 0 to 5, and a score of less than 3 determines a high risk of bias. Once again, this analysis was performed independently by each of the two researchers, and if there was any disagreement, the third researcher acted as a mediator.

Statistical analysis

Statistically significant results from the quantitative analysis have been presented on "forest plot" graphs. In order to attain these results, the variables from comparable studies were collected before being analysed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), v. 24.0 (IBM Inc., Madrid, Spain). Results were expressed as mean difference (MD). Heterogeneity was analysed using the I^2 statistic. An I^2 value $< 50\%$ and $p > 0.1$ indicate low heterogeneity, so a fixed effect model was performed. However, when $I^2 > 50\%$ and $p < 0.1$ indicate considerable heterogeneity, a random effect model was performed [32].

Results

Characteristics of the included studies

A total of 103 publications were obtained in the initial searches, 6 of which met the pre-specified criteria for inclusion with regard to pain assessment, and 5 which included the OHIP-14 quality of life questionnaire. Two of the publications were segregated into two independent studies (a and b) given that different laser frequencies had been used with the same protocol [33], and different protocols had been with the same laser frequency [34] in each of the study groups, compared to the same control group. A detailed description of the included studies has been provided in the study selection flow chart (Table 2).

The evaluated interventions included low-level laser therapy as a therapeutic strategy in the treatment group. The following modalities of PBM use were analysed:

USC SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 2 Detailed descriptive summary of all of the included studies

Author/year	Country	Mean age	Number of patients	Sex (M/F)	Sample size study group	Sample size control group	Intervention control group	Type of laser	Wavelength (nm)	Number of sessions	Treatment time (weeks)	Follow-up (month)	Clinical examination and blood tests	Outcome measurements
Arbabi Kalati et al. 2015 [35]	Iran	46.9	20	-	10	10	Sham laser	Red	630	4	2	-	Yes	NSR, OHIP-14
Spanemberg et al. 2015a [33]	Spain	61.73	58	08/50	19	19	Sham laser	Red	685	9	3	2	Yes	VAS, NRS, OHIP-14
Spanemberg et al. 2015b [33]	Spain	65.5	58	08/50	20		Sham laser	Infrared	830	9	3	2	Yes	VAS, NRS, OHIP-14
Valenzuela et al. 2017a [34]	Spain	65.5	44	03/41	16	12	Sham laser	Infrared	815	4	4	2	-	VAS, OHIP-14, Xerostomia Inventory, HAD, PGI-I
Valenzuela et al. 2017b [34]	Spain	45	44	03/41	16		Sham laser	Infrared	815	4	4	2	-	VAS, OHIP-14, Xerostomia Inventory, HAD, PGI-I
Barbosa et al. 2018 [36]	Brazil	45	15	06/09	10	5	Pharmaco-therapy	Red	660	4	4	-	Yes	VAS
Bardellini et al. 2019 [38]	Italy	60.31	85	00/85	43	42	Sham laser	Red – infrared	660–970	10	10	-	-	VAS, OHIP-14, QLROH
Škrinjar et al. 2020 [8]	Croatia	61.5	23	03/20	12	11	Sham laser	Red	685	10	2	-	Yes	VAS
de Pedro et al. 2020 [37]	Spain	63.95	20	04/16	20	20	Sham laser	Infrared	810	10	5	-	Yes	VAS, SF-36, OHIP-14, Epworth, SCL 90-R and McGill

OHIP-14 Oral Health Impact Profile-14, *NSR* numeric rating scale, *VAS* visual analogue scale, *HADS* Hospital Anxiety and Depression Scale, *PGI-I* Patient Global Impression of Improvement, *QLROH* quality of life related to oral health, *SF-36* Short Form Health Survey, *SCL 90-R* Symptom Checklist-90-Revised

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

630–685 nm [8, 35, 36], 810–830 nm [34, 37], which corresponded to red and infrared light respectively, or both [33, 38]. In terms of the control group, laser off was present in six of the studies [8, 33–35, 37, 38], and the drug, ALA [36], was applied in one study. General information, as well as the additional methods used to assess the adjuvant effects of therapy, have been summarised in Table 2.

Quality of the studies included

The quality of the studies was evaluated was using the Jadad scale, with all studies scoring greater than 3 (Table 3).

Meta-analysis

Treatment points

With regard to pain at T0, no significant differences were found amongst the different study groups. MD = −0.336 (IC 95% − 1.157 to 0.485; $p = 0.423$; $I^2 = 78.58\%$, $p < 0.001$). When comparing the degree of pain at the final time point (Tf) between the two groups, significant differences were observed, with a greater decrease in pain observed for the PBM group with a MD = − 1.645 (IC 95% − 2.784 to − 0.507; $I^2 = 85.67\%$, $p < 0.001$). In addition, when we compared the Tf and the initial/baseline (T0), there was a reduction in the degree of pain in the PBM group MD = − 2.536 (IC 95% − 3.662 to − 1.410; $I^2 = 85.33\%$, $p < 0.001$) and in the MD control group − 1.274 (− 2.569 to 0.020; $I^2 = 86.81\%$, $p = 0.054$) (Fig. 2).

When evaluating the degree of the OHRQL at time T0, no significant differences were found between the study and control groups MD = − 1.516 (IC 95% − 3.797 to 0.485; $p = 0.766$; $I^2 = 52.54\%$, $p < 0.193$). When comparing the OHRQL at Tf between the two groups, significant differences were observed, with a greater decrease in the PBM group with a MD = − 4.193 (IC 95% − 6.280 to − 2.105; I^2 60.86%, $p < 0.001$). Furthermore, when comparing the Tf and the T0, an improvement in OHRQL was observed in both groups, although this was more significant in the PBM group

Table 3 Classification of the assessment of study quality according to the Jadad scale. All the studies have total score more than 3, determineted low risk of bias in according to Jadad scale classification. [31]

	Randomised	Random described appropriated	Patient blind	Observer blind	With-drawals handled	Total score
Arbabi Kalati et al. [35]	1	0	1	1	0	3
Spanemberg et al. [33]	1	0	1	0	1	3
Valenzuela et al. [34]	1	1	1	0	1	4
Barbosa et al. [36]	1	0	0	1	1	3
Bardellini et al. [38]	1	1	1	1	1	5
Škrinjar et al. [8]	1	1	1	1	0	4
de Pedro et al. [37]	1	1	1	1	0	4

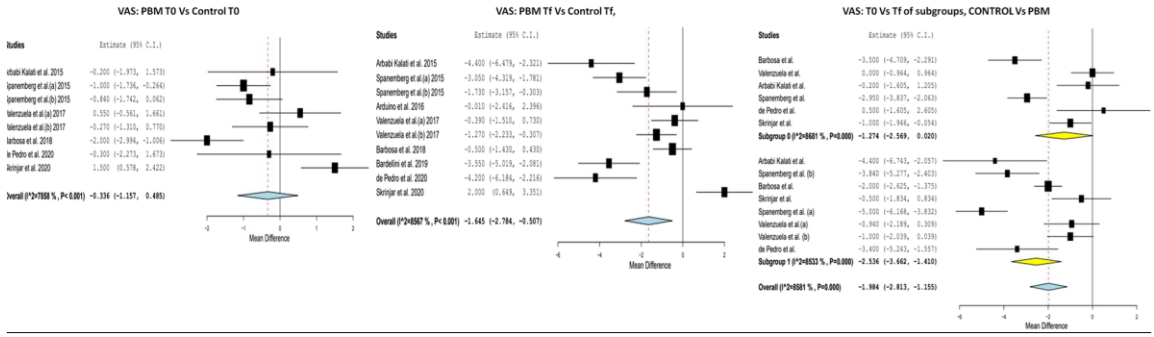


Fig. 2 VAS, PBM T0 vs control T0: With regard to pain at T0, no significant differences were found amongst the different study groups. MD = −0.336 (IC 95% − 1.157 to 0.485; $p = 0.423$; $I^2 = 78.58\%$, $p < 0.001$). VAS, PBM Tf vs control Tf: When comparing the degree of pain at the final time point (Tf) between the two groups, significant differences were observed, with a greater decrease in pain observed for the PBM group with a MD = − 1.645 (IC 95% − 2.784 to − 0.507; $I^2 = 85.67\%$, $p < 0.001$). VAS, T0 vs Tf of subgroups, control vs PBM: There was a reduction in the degree of pain in the PBM group MD = − 2.536 (IC 95% − 3.662 to − 1.410; $I^2 = 85.33\%$, $p < 0.001$) and in the MD control group − 1.274 (− 2.569 to 0.020; $I^2 = 86.81\%$, $p = 0.054$)

USC SANTIAGO DE COMPOSTELA

MD = −5.148 (IC 95% −8.576 to −1.719; I^2 = 84.91%, p = 0.003) than in the control group, MD −4.044 (−5.413 to −2.676; I^2 = 22%, p < 0.001) (Fig. 3).

Laser modality

With regard to the laser modality used (red/infrared), in terms of pain at T0, no differences were found between the red laser group and the control group, MD = −0.389 (IC 95% −2.007 to 1.229; I^2 = 88.98%, p = 0.638), nor between the infrared laser group and the control group, MD = −0.336 (IC 95% −1.075 to 0.402; I^2 = 44.37%, p = 0.372). At Tf, no significant differences were found between the red laser group and the control group, MD = −1.555 (IC 95% −3.569 to 0.459; I^2 = 90.67%, p = 0.130); however, some differences were found between the infrared modality and the control group, MD = −1.774 (IC 95% −3.116 to −0.432; I^2 = 78.05%, p = 0.010). Furthermore, when we compared the Tf and the initial T0 for the red laser, an improvement in pain was observed, MD = −2.498 (IC 95% −3.942 to −1.053; I^2 = 79.93%, p < 0.001), and this was higher when infrared laser was used, with a MD = −2.561 (IC 95% −4.656 to −0.465; I^2 = 90.73%, p = 0.017) (Fig. 4).

With regard to the quality of life at T0, no differences were found between the red laser group and the infrared laser group, MD = −0.610 (IC 95% −3.653 to 2.433; I^2 = 42.79%, p = 0.694) and MD = −2.329 (IC 95% −5.869 to 1.212; I^2 = 56.44%, p = 0.197), respectively. At Tf, significant differences were found between the two groups, with a higher MD in the red laser group, MD = −4.577 (IC 95% −7.666 to −1.488; I^2 = 64.39%, p = 0.004) than in the infrared group, MD = −3.825 (IC 95% −7.558 to −0.092; I^2 = 67.82%, p = 0.045). When we compared the Tf and T0 for the red laser, a greater improvement was observed in terms of

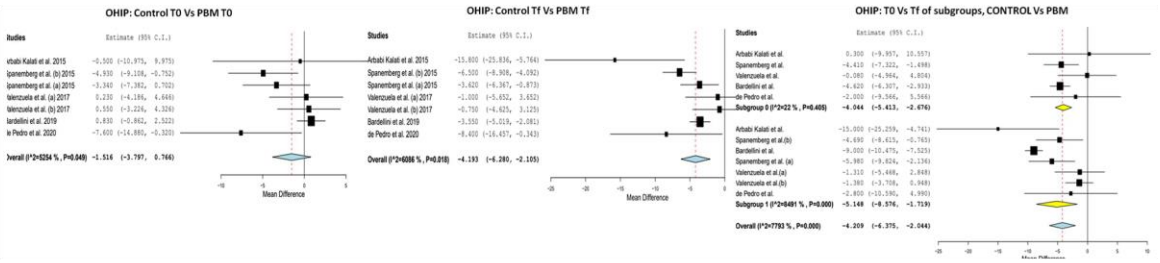


Fig. 3 OHIP, PBM T0 vs control T0: When evaluating the degree of pain and the OHRQL at time T0, no significant differences were found between the study and control groups MD = −1.516 (IC 95% −3.797 to 0.485; p = 0.766; I^2 = 52.54%, p < 0.193). OHIP, PBM Tf vs control Tf: When comparing the OHRQL at Tf between the two groups, significant differences were observed, with a greater decrease in the PBM group with a MD = −4.193 (IC 95% −6.280 to −2.105; I^2 60.86%, p < 0.001). OHIP, T0 vs Tf of subgroups, control vs PBM: an improvement in OHRQL was observed in both groups, more significant in the PBM group MD = −5.148 (IC 95% −8.576 to −1.719; I^2 = 84.91%, p = 0.003) than in the control group, MD −4.044 (−5.413 to −2.676; I^2 = 22%, p < 0.001)

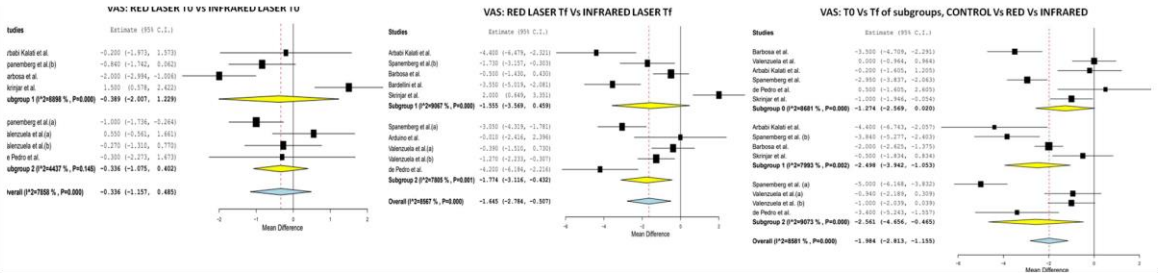


Fig. 4 VAS, red laser T0 vs infrared laser T0: With regard to the laser modality used (red/infrared), in terms of pain at T0, no differences were found between the red laser group and the control group, MD = −0.389 (IC 95% −2.007 to 1.229; I^2 = 88.98%, p = 0.638), nor between the infrared laser group and the control group, MD = −0.336 (IC 95% −1.075 to 0.402; I^2 = 44.37%, p = 0.372). VAS, red laser Tf vs infrared laser Tf: At Tf, no significant differences were found between the red laser group and the control group, MD = −1.555 (IC 95% −3.569 to 0.459; I^2 = 90.67%, p = 0.130); however, some differences were found between the infrared modality and the control group, MD = −1.774 (IC 95% −3.116 to −0.432; I^2 = 78.05%, p = 0.010). VAS, T0 vs Tf of subgroups, control vs red vs infrared: an improvement in pain was observed, MD = −2.498 (IC 95% −3.942 to −1.053; I^2 = 79.93%, p < 0.001), and this was higher when infrared laser was used, with a MD = −2.561 (IC 95% −4.656 to −0.465; I^2 = 90.73%, p = 0.017)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

quality of life for MD = −8.144 (IC 95% −12.082 to −4.206; I^2 = 64.22%, p = 0.027), compared to infrared MD = −2.634 (IC 95% −4.963 to −0.305; I^2 = 30.93%, p < 0.001) (Fig. 5).

Discussion

Currently, the basic therapeutic strategies for treating BMS focus on attempting to reduce pain and improve OHRQL by reducing xerostomia, stress level and anxiety [1]. The assessed studies measured pain and OHRQL using the VAS, or the NVS (0–10) and the OHIP-14 test, respectively.

The data obtained revealed soft laser as an important tool for managing BMS, and it was possible to prove its effectiveness, both in terms of reducing pain and in improving OHRQL, predominantly in the infrared modality.

Assessment of patient-perceived pain

Studies comparing the efficacy of red laser to ALA [36] and infrared laser and clonazepam [39] have presented similar outcomes for both treatments; however, the therapeutic outcomes for laser are slightly better and do not present any adverse effects. However, they also highlight the need for more randomised controlled trials to be conducted, which should be larger and include placebo-controlled therapeutic approaches.

The study by Valenzuela et al. [34] included three groups: group I and group II with active laser in infrared mode, and group III with laser off. The scores obtained from the patients treated with PBM showed a significant decrease in the severity of the burning sensation from the offset, while the control group did not report any significant differences at any time during the evaluation. No significant differences were reported between groups I and II that received different doses of PBM. Spanemberg et al. [33], divided their population sample into four groups, but for this review, only groups II, III and IV, in which infrared, red, and laser off irradiation was used, respectively, with the same frequency and number of sessions, were considered. At the end of the treatment, the symptoms in all of the groups had decreased; however, this decrease differed significantly in the infrared group compared to the control group, and no significant differences were recorded between groups III and IV, the red and off laser groups, respectively. Antonić et al.'s study published in 2017 also reported that the use of infrared laser was more effective than the use of red laser [40].

In a single study, Bardellini et al. [38] used a laser device with irradiation in the combined red and infrared wavelengths and reported that after the full course of therapy, patients treated with PBM reported a significant decrease in symptoms, which was maintained at the one-month follow-up, thus supporting the use of PBM for treating BMS.

The studies conducted by both Arbabi et al. [35] and Spanenberg et al. [33] showed that the use of PBM significantly decreases the burning sensation in patients' suffering from BMS. A total of 100% of patients in de Pedro et al.'s study [37] experienced less pain at the end of treatment, an improvement that was maintained at the one-month follow-up, and which remained at 90% at the 4-month follow-up, with no variation in the control group. Contrary to these results, Škrinjar et al. [8] reported that all patients reported fewer burning symptoms after therapy, regardless as to whether their group underwent PBM or whether they formed part of the control group.

Evaluation of OHRQL, OHIP-14

De Pedro et al. [37] reported that the OHIP-14 scores decreased in the study group and increased in the control group when comparing the initial and final times; however, no significant differences between the two group were recorded. According to Bardellini et al. [38] and Arbabi et al. [35], the use of PBM was associated with an improvement

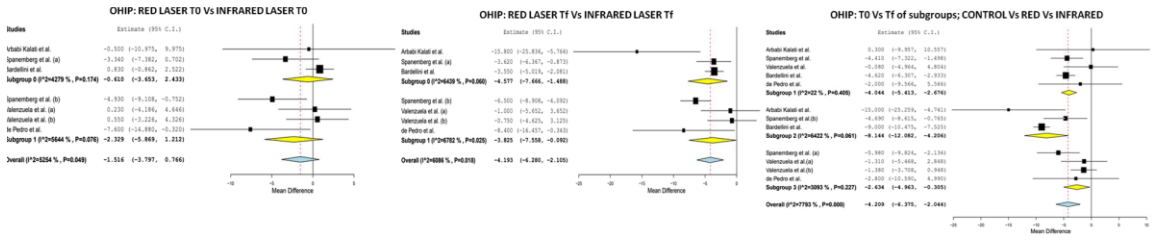


Fig. 5 OHIP, red laser T0 vs infrared laser T0: With regard to the quality of life at T0, no differences were found between the red laser group and the infrared laser group, MD = −0.610 (IC 95% −3.653 to 2.433; I^2 = 42.79%, p = 0.694) and MD = −2.329 (IC 95% −5.869 to 1.212; I^2 = 56.44%, p = 0.197), respectively. OHIP laser Tf vs infrared laser Tf: At Tf, significant differences were found between the two groups, with a higher MD in the red laser group, MD = −4.577 (IC 95% −7.666 to −1.488; I^2 = 64.39%, p = 0.004) than in the infrared group, MD = −3.825 (IC 95% −7.558 to −0.092; I^2 = 67.82%, p = 0.045). OHIP, T0 vs Tf of subgroups, control vs red vs infrared: a greater improvement was observed in terms of quality of life for MD = −8.144 (IC 95% −12.082 to −4.206; I^2 = 64.22%, p = 0.027), compared to infrared MD = −2.634 (IC 95% −4.963 to −0.305; I^2 = 30.93%, p < 0.001)

USC SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 4 Studies excluded from the review and meta-analysis

Author/year	Country	Type of study	Reason for exclusion
Pellegrini et al. 2010	Brazil	Doctoral thesis	Type of study
Alfaya et al. 2010	Brazil	Case report	Type of study/there is no control group
Romeo et al. 2010	Italy	Pilot study	Type of study/there is no control group
Kato et a. 2010	Brazil	Pilot study	Type of study/there is no control group
Yang et al. 2011	Taiwan	Case series	Type of study/there is no control group
dos Santos et al. 2011	Brazil	Case series	Type of study/there is no control group
Vukoja et al. 2011	Croatia	Letter to the editor	Type of study
Pezelj-Ribarić et al. 2012	Croatia	Randomised controlled trial	The article only presented the VAS values for the study group, and the authors did not return our attempts to contact them. No OHIP rating
Brailo et al. 2013	Croatia	Pilot study	Type of study/there is no control group
dos Santos et al. 2015	Brazil	Prospective clinical study reports	There is no control group
Sugaya et al. 2016	Brazil	Randomised controlled trial	Reported the VAS scale from 0 to 5. No OHIP rating
Arduino et al. 2016	Italy	Pilot study	Reported the VAS scale from 0 to 100 and OHIP-49
Antonić et al. 2017	Croatia	Case series	Type of study/there is no control group
Cui et al. 2017	China	Randomised controlled trial	Article has no DOI; we did not have access to the full text
Sikora et al. 2018	Croatia	Randomised controlled trial	It only presented the comparative value of the initial and final VAS scale and OHIP. We tried to contact the authors, but they did not reply
Spanemberg et al. 2019	Brazil	Randomised controlled trial	Does not provide detailed Mean and SD starting and ending values to include in the graphs. The author replied to our emails, but did not have access to. No OHIP rating

(decrease) in the score and statistically significant differences existed between the treatment and control groups.

According to Valenzuela et al. [34], the groups of patients treated with PBM already showed a significant decrease at two weeks of treatment, a result which stabilised when comparing at the 2nd and 4th weeks, the weeks corresponding to the middle and end of treatment. No significant differences were observed between two groups that received different doses of PBM, and patients in the control group did not show significant differences at any of the evaluated time points.

In the study by Spanemberg et al. [33], there was a significant decrease in scores in both the PBM and control groups when comparing the assessment at beginning and at the end of treatment, and this was maintained at the eight-week follow-up. The difference was most significant in the infrared laser group, with no significant differences reported in the red laser and control groups.

Other studies that were found, but which were not included in the meta-analysis as they did not meet the inclusion criteria, also confirmed the role of laser in improving BMS. (Table 4) [26, 41–43].

Recently published systematic reviews on PBM [44, 45] include articles that were excluded from our study because they used pain scales with different scores [42], because they did not have a control group, or because the data provided was insufficient to be included in a meta-analysis [42, 46]. In this way, and after verifying the powerful biases of these studies, the present study was justified.

The diagnosis and treatment of BMS is still not very clear, as it is considered a multifactorial condition, with neuropathic, endocrinological, and psychological components [4]. This is why it is so important for a detailed medical history, which covers both general and oral health to be taken, which is usually followed by a set of ancillary investigations including a full blood count, serum iron determination, vitamin B12, folate and blood glucose levels. In addition, the patients' knowledge of the chronic nature of the disease and the general absence of a history of malignancy is essential in order to limit anxiety and the risk of developing cancerophobia [1, 47].

Limitations of this study included the different final assessment time points (Tf ranging from 2 to 10 weeks), short follow-up periods, the relatively low number of participants and the high variability in the metrics used to assess outcomes with heterogeneous study designs. These limitations have been minimised thanks to a comprehensive design, very strict inclusion criteria and the thorough evaluation of the data provided.

Conclusion

The management of patients with BMS is difficult and often frustrating. The correct diagnosis of this syndrome and the exclusion of local or systemic factors that may be associated

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

with burning mouth symptoms are essential, and, likewise, it is important to continue to search for new therapeutic alternatives. Although various treatment modalities have been proposed, such as pharmacological intervention, behavioural therapy and psychotherapy, there is no definitive treatment that always proves effective for the majority of patients with BMS. This systematic review and meta-analysis has concluded that amongst the different laser protocols, the ones in which red laser were used were statistically more effective in reducing BMS symptoms, in contrast to the results of studies in which red and infrared radiation were compared. Likewise, PBM resulted in a clear improvement in OHRQL compared to other treatment modalities. Further prospective studies with adequate epidemiological designs are required in order to better understand the relationship that exists between BMS and psychological and neuropathic factors.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. Ślebioda Z, Lukaszewska-Kuska M, Dorocka-Bobkowska B (2020) Evaluation of the efficacy of treatment modalities in burning mouth syndrome-a systematic review. J Oral Rehabil 47:1435–1447. https://doi.org/10.1111/joor.13102
2. Sato Boku A, Kimura H, Tokura T et al (2021) Evaluation of patients suffered from burning mouth syndrome and persistent idiopathic facial pain using Japanese version PainDETECT questionnaire and depression scales. J Dent Sci 16:131–136. https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.06.008
3. Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Kotiranta U et al (2012) Pain and pain behavior in burning mouth syndrome: a pain diary study. J Orofac Pain 26:117–125
4. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A et al (2019) An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. J Oral Rehabil 46:574–587. https://doi.org/10.1111/joor.12795
5. Pereira JV, Normando AGC, Rodrigues-Fernandes CI et al (2021) The impact on quality of life in patients with burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 131:186–194. https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.11.019
6. Périer J-M, Boucher Y (2019) History of burning mouth syndrome (1800–1950): a review. Oral Dis 25:425–438. https://doi.org/10.1111/odi.12860
7. Chimenos-Küstner E, de Luca-Monasterios F, Schemel-Suárez M et al (2017) Burning mouth syndrome and associated factors: a case-control retrospective study. Med Clin (Barc) 148:153–157. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.09.046
8. Škrinjar I, Lončar Brzak B, Vidranski V et al (2020) Salivary cortisol levels and burning symptoms in patients with burning mouth syndrome before and after low level laser therapy: a double blind controlled randomized clinical trial. Acta Stomatol Croat 54:44–50. https://doi.org/10.15644/asc54/1/5
9. Farag AM, Albuquerque R, Ariyawardana A et al (2019) World Workshop in Oral Medicine VII: Reporting of IMMPACT-recommended outcome domains in randomized controlled trials of burning mouth syndrome: a systematic review. Oral Dis 25:122–140. https://doi.org/10.1111/odi.13053
10. Jedel E, Elfström ML, Hägglin C (2021) Differences in personality, perceived stress and physical activity in women with burning mouth syndrome compared to controls. Scand J pain 21:183–190. https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0110
11. Adamo D, Pecoraro G, Fortuna G et al (2020) Assessment of oral health-related quality of life, measured by OHIP-14 and GOHAI, and psychological profiling in burning mouth syndrome: a case-control clinical study. J Oral Rehabil 47:42–52. https://doi.org/10.1111/joor.12864
12. Cárcamo Fonfría A, Gómez-Vicente L, Pedraza MI et al (2017) Burning mouth syndrome: clinical description, pathophysiological approach, and a new therapeutic option. Neurologia 32:219–223. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.10.008
13. Campello CP, Pellizzer EP, Vasconcelos BCdoE et al (2020) Evaluation of IL-6 levels and +3954 polymorphism of IL-1β in burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Oral Pathol Med 49:961–968. https://doi.org/10.1111/jop.13018
14. Jääskeläinen SK (2012) Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. Clin Neurophysiol 123:71–77. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.07.054
15. Lauria G, Majorana A, Borgna M et al (2005) Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. Pain 115:332–337. https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.028
16. Madariaga VI, Tanaka H, Ernberg M (2020) Psychophysical characterisation of burning mouth syndrome-a systematic review and meta-analysis. J Oral Rehabil 47:1590–1605. https://doi.org/10.1111/joor.13028
17. Jääskeläinen SK, Teerijoki-Oksa T, Forssell H (2005) Neurophysiologic and quantitative sensory testing in the diagnosis of trigeminal neuropathy and neuropathic pain. Pain 117:349–357. https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.028
18. Kolkka M, Forssell H, Virtanen A et al (2019) Neurophysiology and genetics of burning mouth syndrome. Eur J Pain 23:1153–1161. https://doi.org/10.1002/ejp.1382
19. Scala A, Checchi L, Montevecchi M et al (2003) Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. Crit Rev Oral Biol Med 14:275–291. https://doi.org/10.1177/154411130301400405
20. de Rivera R, Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E (2010) Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 49:19–29
21. Cui Y, Xu H, Chen FM et al (2016) Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. Oral Dis 22:503–511. https://doi.org/10.1111/odi.12422
22. Kim M-J, Kim J, Kho H-S (2020) Treatment outcomes and related clinical characteristics in patients with burning mouth syndrome. Oral Dis. https://doi.org/10.1111/odi.13693

USC SANTIAGO DE COMPOSTELA

23. Aggarwal A, Panat SR (2012) Burning mouth syndrome: a diagnostic and therapeutic dilemma. J Clin Exp Dent 4:e180–e185. https://doi.org/10.4317/jced.50764
24. Coculescu EC, Tovaru S, Coculescu BI (2014) Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. J Med Life 7:305–309
25. Chen Q, Shi Y, Jiang L et al (2020) Management of burning mouth syndrome: a position paper of the Chinese Society of Oral Medicine. J Oral Pathol Med 49:701–710. https://doi.org/10.1111/jop.13082
26. Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M et al (2010) The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study Ann Stomatol (Roma) 1:14–18
27. de Pedro M, López-Pintor RM, de la Hoz-Aizpurua JL, et al (2020) Efficacy of low-level laser therapy for the therapeutic management of neuropathic orofacial pain: a systematic review. J oral facial pain headache 34:13–30 https://doi.org/10.11607/ofph.2310
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 372:n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71
29. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MRC (2007) The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Rev Lat Am Enfermagem 15:508–511. https://doi.org/10.1590/s0104-11692007000300023
30. Bruin J (2011) newtest: command to compute new test. UCLA: Statistical Consulting Group. https://stats.idre.ucla.edu/stata/ado/analysis/. Accessed 30 Jul 2021
31. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 17:1–12. https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4
32. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 327:557–560. https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557
33. Spanemberg JC, López López J, de Figueiredo MAZ et al (2015) Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. J Biomed Opt 20:98001. https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.9.098001
34. Valenzuela S, Lopez-Jornet P (2017) Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. J Oral Rehabil 44:125–132. https://doi.org/10.1111/joor.12463
35. Arbabi-Kalati F, Bakhshani N-M, Rasti M (2015) Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. J Clin Exp Dent 7:e524–e527. https://doi.org/10.4317/jced.52298
36. Barbosa NG, Gonzaga AKG, de Sena Fernandes LL et al (2018) Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. Lasers Med Sci 33:1255–1262. https://doi.org/10.1007/s10103-018-2472-2
37. de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G (2020) Effects of photobiomodulation with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. Oral Dis 26:1764–1776. https://doi.org/10.1111/odi.13443
38. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A (2019) Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 24:e787–e791. https://doi.org/10.4317/medoral.23143
39. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M et al (2016) A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. Lasers Med Sci 31:811–816. https://doi.org/10.1007/s10103-016-1897-8
40. Antonić R, Brumini M, Vidovic I, Muhvić Urek M, Glazar I PS (2017) The effects of low level laser therapy on the management of chronic idiopathic orofacial pain: trigeminal neuralgia, temporomandibular disorders and burning mouth syndrome. Med Flum 53:61–67 https://doi.org/10.21860/medflum2017_173373
41. dos Santos L de FC, de Andrade SC, Nogueira GEC, et al (2015) Phototherapy on the treatment of burning mouth syndrome: a prospective analysis of 20 cases. Photochem Photobiol 91:1231–1236.https://doi.org/10.1111/php.12490
42. Sugaya NN, da Silva ÉFP, Kato IT et al (2016) Low intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome: a randomized, placebo-controlled study. Braz Oral Res 30:e108. https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0108
43. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G et al (2013) Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. Lasers Med Sci 28:297–301. https://doi.org/10.1007/s10103-012-1149-5
44. Matos A-L, Silva P-U, Paranhos L-R et al (2021) Efficacy of the laser at low intensity on primary burning oral syndrome: a systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 26:e216–e225. https://doi.org/10.4317/medoral.24144
45. Zhang W, Hu L, Zhao W, et al (2021) Effectiveness of photobiomodulation in the treatment of primary burning mouth syndrome–a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci 36:39–248. https://doi.org/10.1007/s10103-020-03109-9
46. Spanemberg J-C, Segura-Egea J-J, Rodríguez-de Rivera-Campillo E et al (2019) Low-level laser therapy in patients with Burning Mouth Syndrome: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Exp Dent 11:e162–e169. https://doi.org/10.4317/jced.55517
47. Reyad AA, Mishriky R, Girgis E (2020) Pharmacological and non-pharmacological management of burning mouth syndrome: a systematic review. Dent Med Probl 57:295–304. https://doi.org/10.17219/dmp/120991

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7.5. ARTÍCULO 5.

Año de la publicación: 2021

Referencia completa de la publicación:

Camolesi GC, Ortega KL, Medina JB, et al. Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Mar. 26(2):e195-e207. **doi:**10.4317/medoral.24132. **PMID:** 33037800. **PMCID:** PMC7980297.

Revista: Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Oral. **ISSN** 1698-6946 - **eISSN** 1698-6946.

Factor de Impacto:

JCR 2020: 2.047 en cuartil 3 (Q3).

Categoría: Dentistry, Oral Surgery & Medicine – SCIE.

Posición: 63/92.

Contribución específica: Conceptualización, Investigación, Recogida de datos, Funciones/ Redacción - borrador original; Redacción - revisión y edición de la metodología.

Otros: Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License.

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/about/copyright/

Link: http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/24132.pdf

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021 Mar 1;26 (2):e195-207.

Journal section: Oral Surgery
Publication Types: Review

doi:10.4317/medoral.24132

Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review

Gisela CV Camolesi [1], Karem L. Ortega [2], Janaina Braga Medina [3,4], Luana Campos [5,6], Alejandro I Lorenzo Pouso [7], Pilar Gándara Vila [8], Mario Pérez Sayáns [8]

[1] DDS. Assistant Professor of Specialization in Oral Maxillofacial Surgery at Foundation for Scientific and Technological Development of Dentistry, University of São Paulo, Brazil
[2] PhD, DDS. Department of Stomatology, School of Dentistry, University of São Paulo, Brazil
[3] DDS. Department of Stomatology, School of Dentistry, University of São Paulo, Brazil
[4] Division of Dentistry, Mario Covas State Hospital of Santo André, São Paulo, Brazil
[5] PhD, DDS. Department of Post-graduation in Implantology, University of Santo Amaro, School of Dentistry. São Paulo, Brazil
[6] Oral medicine, Brazilian Cancer Control Institute. São Paulo, Brazil
[7] DDS. Oral Medicine, Oral Surgery and Implantology Unit (MedOralRes). Faculty of Medicine and Dentistry Universidade de Santiago de Compostela, Spain
[8] PhD, DDS. Oral Medicine, Oral Surgery and Implantology Unit (MedOralRes). Faculty of Medicine and Dentistry Universidade de Santiago de Compostela, Spain

Correspondence:
Entrerríos s/n,
Santiago de Compostela
C.P. 15782, Spain
perezsayans@gmail.com

Received: 03/07/2020
Accepted: 28/09/2020

Camolesi GCV, Ortega KL, Medina JB, Campos L, Lorenzo Pouso AI, Gándara Vila P, *et al*. Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021 Mar 1;26 (2):e195-207.

eISSN Number 2173 http://www.medicinaoral.com/
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
eMail: medicina@medicinaoral.com
Indexed in:
Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Emcare
Indice Médico Español

Abstract

Background: to systematically review the literature, comparing the healing of osteoradionecrosis (ORN) among the therapeutic alternatives: surgical, pharmacological and combined.

Material and Methods: The review was organized according to the PRISMA protocol with regards to the following PICO question: patients with ORN of the jaws (P=Patient); all interventions reported (I = intervention); between all therapies (C=Comparison); healing of lesions (O=outcome).

Results: Surgical treatment was the most common choice (46.3%) followed by pharmacological treatment, exclusively (25.9%) or combined (26.9%). Treatment exclusively by surgical intervention seems to be most effective option, with 51.2% of the lesions healed, OR for healing of 5.7 (CI95% 1.9-16.9, p=0.002). Only 1 case (0.9%) corresponded to low level laser therapy.

Conclusions: It seems clear that early intervention with conservative surgical combined with pharmacological methods improves the prognosis of ORN.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Key words: *Osteoradionecrosis, radiotherapy bone necrosis, hyperbaric oxygen, pentoxifylline, teriparatide, low level laser therapy.*

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021 Mar 1;26 (2):e195-207.

Introduction

Radiotherapy (RT) alone or in combination with chemotherapy or surgery is an established form of therapy for the treatment of head and neck cancer (1). Nonetheless, it has significant limitations due to its short-term (such as mucositis, dry mouth and loss of taste) and long-term (subcutaneous soft-tissue fibrosis, neck muscle atrophy, swallowing abnormality, carotid damage, trismus, radiation caries, and osteoradionecrosis (ORN) side effects (2,3). Despite the use of 3D conformal RT (3D-CRT) and Intensity Modulated RT (IMRT), ORN of the jaws remains one of the most common resulting complications(4,5). The reported incidence of ORN in the population of irradiated head and neck patients is rather variable, ranging from 4.7% to 37.5% and it is considered a late event, with the vast majority of cases occurring in the first 3 years following treatment (6,7).

ORN can occur spontaneously due to genetic factors related to the TGF-β1 gene (8), or it can be the result of trauma (tooth extraction and denture-related irritations are common causes). Due to its low vascular nature and thicker cortical, mandibular ORN is more common than maxillary ORN (9-13). It is defined as irradiated and exposed bone tissue which fails to heal over a period of 3 months, without the presence of a residual or recurrent tumour (9,10,14,15). Although ORN can be observed without presenting bone exposure (16), normally clinically, it can range from a small area of intraoral bone exposure to extraoral fistulas and even pathological fractures. Pain, swelling, difficulties in mastication, paresthesia and facial deformities are possible sequelae of ORN and these have a significant impact on quality of life (7,17).

The pathogenesis of ORN remains unknown. Marx's initial proposal -the theory of hypoxia, hypovascularity and hypocellularity (3 Hs) leading to a non-healing wound- has recently been questioned, and likewise, it has not been supported by the results of several subsequent studies (9,18,19). In 2004, Delanian (20) proposed the radiation-induced fibroatrophic process (RIF) theory, which includes the formation of free radicals, endothelial dysfunction, inflammation, microvascular thrombosis, fibrosis, remodelling, and eventually bone and tissue necrosis.

The chosen treatment is based on the stage of the disease, as well as patient-related factors, however, the cure actually is not the desired outcome in the treatment of ORN, it is the abolition of symptoms and progression that is the goal. Several therapies have already been reported which have led to widespread opinions, nonetheless, there is still no universally accepted approach. More traditional or early-stage approaches include conservative treatments with oral hygiene control; hyperbaric oxygen (HBO) (prophylactically or therapeutically); the use of antibiotics over a variable period of time (although ORN is not an infectious process per se); and surgical debridement. Surgical management may be classified into minor and major procedures (21). In order to achieve satisfactory results, cases which do not respond to conservative treatment choices or those which present more advanced stages are treated with surgical resection, with or without the reconstruction of vascularised tissue(21). All of these treatments were guided mainly by Marx's theory (9). More recently and in light of the pathophysiology of the disease proposed by Delanian (20), pharmacological treatment with pentoxifylline-tocopherol with or without clodronate (PENTOCLO) (22), teriparatide (23) and low-level laser therapy (LLLT) (24) have been introduced.

Therefore, the aim of this paper is to systematically review the literature, comparing the healing of ORN with all the reported therapies: surgical, pharmacological and combined.

Material and Methods

- Protocol and registration

The design of this study was registered in PROSPERO (Ref. 159983). This review was carried out following the PRISMA guidelines and according to the PICO method (25): patients with ORN of the jaws (P=Patient); all interventions related (I = intervention); between all therapies (C=Comparison); healing of lesions (O=outcome).

- Selection criteria, sources of information and search

We conducted a bibliographic search in PubMed, Web of Science, Scopus, LiLACS, OVID, EMBASE, Cochrane Library, Clinical Trials, the five WHO regional bibliographic databases (AIM, LILACS, IMEMR, IMSEAR, WPRIM), and the Conference Proceedings Citation Index in order to identify relevant studies on ORN of the jaws between the first records found in the database and November 2019.

Inclusion criteria: All of the articles on case series, case reports, cohort studies, and case and control studies with no language limitation were included.

Exclusion criteria: Articles which do not deal with RT-induced osteonecrosis; unavailable abstract; complete maxillectomy; other systematic reviews; studies that have not been conducted on humans.

Selection of studies: Two independent researchers, MPS and GCVC, analysed the abstracts of the articles obtained in the search which had met the search criteria, that is to say, texts that dealt with patients with ORN of the jaws and their management. Both of the researchers subsequently read the full article in order to determine whether or not it met the inclusion criteria. A third researcher, LC, acted as a mediator in the case of any disputes.

Data collection process: Data from all the articles was collected by both researchers independently (in duplicate) and this data was corroborated by the third party who acted as a mediator in case of discrepancy or lack of agreement.

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021 Mar 1;26 (2):e195-207.

- Study variables

The following information was extracted from each study: First author, year of publication, type of study, location of cancerous lesion, dose used in RT, management of the lesion (surgical, pharmacological or combined), location (maxilla, jaw), region (anterior, posterior), quantity (single, multiple), and also the time from the end of RT to the diagnosis of ORN, time until healing, maximum follow-up time, and finally whether or not there were any recurrences.

- Risk of bias

The methodological quality and the risk of bias of the included studies were assessed using the Newcastle-Ottawa scale (NOS)(26). For studies, cohorts and cases and controls, which amounted to 4.6% of the included studies, the original NOS scale was used, and for the remaining 95.4%, that is to say, the case series and case report studies, Pierson and Bradford Hills' modified NOS scale (27) was used. This analysis was carried out independently by each of the two researchers and in the case of any disagreements the third researcher acted as a mediator.

- Statistical analysis

All of the variables were collected in a database and were analysed with SPSS v. 24.0 (IBM Inc., Madrid, Spain). Basic descriptive statistics were used for the univariate description, these included the mean, standard deviation, frequency and percentage. The relationship between the different categorical variables and healing was evaluated using Pearson's Chi-square. The relationship between the healing and the type of treatment and the quantitative variables was studied by using the ANOVA test to compare the means. The influence of the treatment type on the progression of ORN was assessed by using a univariate logistic regression analysis. The significance level was established at $p \leq 0.05$.

Results

The search process involved a total of 3,861 articles. After removing duplicates, 2,722 articles remained; of these 1,769 were subsequently excluded because they did not meet the inclusion criteria (Fig. 1). After fully reading the 542 articles, it was determined that 110 studies met all of the inclusion criteria and these were included.

Four of the articles were rated as high quality (3.6%), 103 as medium quality (93.6%), and 3 as low quality (2.7%) (Table 1). The summary of the data of all of the patients that was extracted from the studies is depicted in Table 2, and the full descriptive results can be found in Table 3.

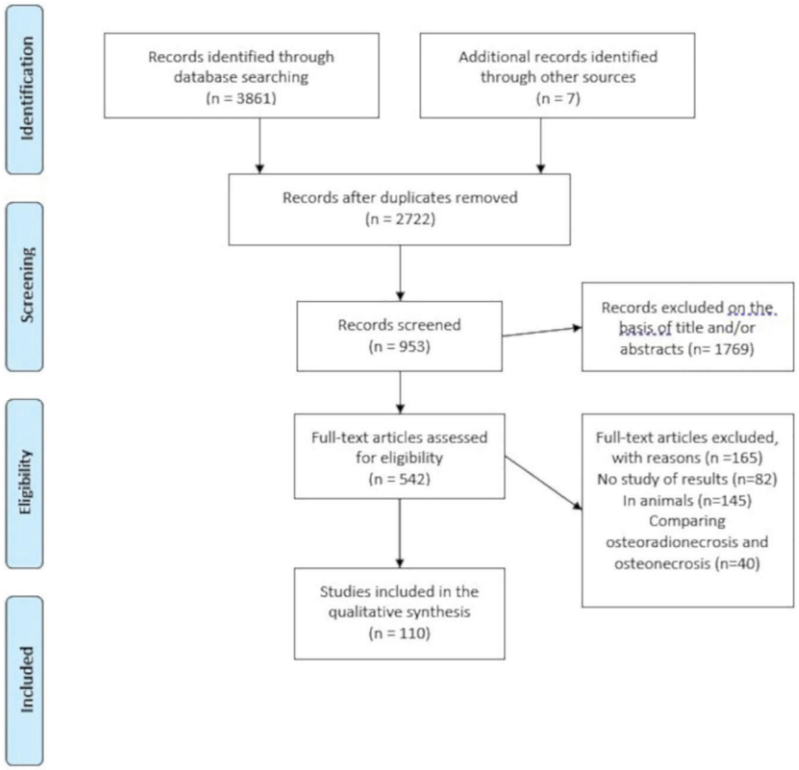


Fig. 1: PRISMA flow diagram.

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021 Mar 1;26 (2):e195-207.

Table 1: Classification of the studies in terms of risk of bias according to the NOS scale.

Author	Year	Number of Patients	Assessment
Alam *et al.*	2009	33	Medium
Ang *et al.*	2003	21	Medium
Baron *et al.*	2016	5	Medium
Baumann *et al.*	2010	63	Medium
Beech *et al.*	2016	1	Medium
Bettoni *et al.*	2019	11	Medium
Bettoni *et al.*	2019	49	Medium
Bianco *et al.*	2019	8	Medium
Bohn *et al.*	2015	3	Medium
Bouguila *et al.*	2015	22	Medium
Breik *et al.*	2019	2	Medium
Cannady *et al.*	2010	53	Medium
Cha *et al.*	2018	2	Medium
Chandarana *et al.*	2013	12	Medium
Chang *et al.*	2001	29	Medium
Chang *et al.*	2011	35	High
Chen *et al.*	2014	153	Medium
Chen *et al.*	2016	105	High
Chen *et al.*	2018	1	Medium
Chen *et al.*	2019	1	Medium
Chiapasco *et al.*	2006	59	Medium
Choi *et al.*	2014	1	medium
Chronopoulos *et al.*	2015	115	Medium
Coskunfirat *et al.*	2004	12	Medium
Curi *et al.*	1997	104	Medium
Curi *et al.*	2000	18	Medium
Curi *et al.*	2007	5	Medium
D'Hauthuille *et al.*	2008	59	Medium
Dai *et al.*	2015	120	Medium
Danielsson *et al.*	2019	17	Medium
David *et al.*	2001	51	Medium
De Felice *et al.*	2016	36	Medium
Delanian *et al.*	2005	18	Medium
Delanian *et al.*	2011	54	Medium
Dieleman *et al.*	2017	27	Medium
Dissard *et al.*	2019	27	Medium
D'Souza *et al.*	2007	23	Medium
D'Souza *et al.*	2009	58	Low
D'Souza *et al.*	2014	71	Medium
Epstein *et al.*	1997	26	Medium
Etezadi *et al.*	2013	1	Medium
Fan *et al.*	2016	31	Medium
Freiberger *et al.*	2009	65	Medium
Gal *et al.*	2003	30	Medium
Gallegos *et al.*	2015	25	Medium
Gallesio *et al.*	2015	10	Medium
Gavriel *et al.*	2017	21	Medium
Gevorgyan *et al.*	2013	14	Medium
Gupta *et al.*	2013	33	Medium
Haffey *et al.*	2019	8	Medium
Hamilton *et al.*	2012	14	Medium
Harris M *et al.*	1992	24	Medium
Hayashi *et al.*	2015	13	Medium
Hirsch *et al.*	2008	305	High

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 1 cont.: Classification of the studies in terms of risk of bias according to the NOS scale.

Ioannides *et al.*	1994	28	Medium
Jacobson *et al.*	2010	1	Medium
Jenwitheesuk *et al.*	2018	84	Medium
Jisander *et al.*	1999	8	Medium
Kahenasa *et al.*	2012	1	Medium
Kildal *et al.*	2001	1	Medium
Kim *et al.*	2016	8	Medium
Kobayashi *et al.*	2000	4	Medium
Kraeima *et al.*	2018	3	Medium
Kumar *et al.*	2018	25	Low
LaDow C.S *et al.*	1950	1	Medium
Lyons *et al.*	2013	30	Medium
Magremanne M *et al.*	2018	1	Medium
Mainous *et al.*	2015	1	Low
Mainous *et al.*	2014	2	Medium
Man *et al.*	1975	14	Medium
Manimaran *et al.*	1973	1	Medium
Manzano *et al.*	2019	20	Medium
Manzon *et al.*	2015	2	Medium
Mao *et al.*	2004	11	Medium
Marwan *et al.*	1983	58	Medium
Marx RE *et al.*	2017	150	Medium
Mc Leod *et al.*	2012	12	Low
Milani *et al.*	2019	1	Medium
Militsakh *et al.*	2005	9	Medium
Moran *et al.*	1987	1	Medium
Mounsey *et al.*	1993	41	Medium
Mücke *et al.*	2013	94	Medium
Nabil *et al.*	2012	10	Medium
Nakatsuka *et al.*	1996	9	Medium
Notani *et al.*	2003	87	Medium
Oh *et al.*	2009	114	Medium
Ohba *et al.*	2013	12	Medium
Patel *et al.*	2016	62	Medium
Piccin *et al.*	2016	1	Medium
Pinto *et al.*	2017	21	High
Porcaro *et al.*	2015	1	Medium
Reuther *et al.*	2003	68	Medium
Ribeiro *et al.*	2018	20	Medium
Robard *et al.*	2014	27	Medium
Rommel *et al.*	2018	15	Medium
Santamaria *et al.*	1998	12	Medium
Scala *et al.*	2010	1	Medium
Shaha *et al.*	1998	6	Medium
Shan *et al.*	2015	5	Medium
Shimizu *et al.*	2012	2	Medium
Southerland *et al.*	1993	1	Medium
Suh *et al.*	2010	40	Medium
Sullivan *et al.*	1989	17	Medium
Teixeira *et al.*	1991	8	Medium
Van Merkesteyn *et al*	1994	1	Medium
Van Merkesteyn *et al.*	1995	29	Medium
Vudiniabola *et al.*	2000	14	Medium
Wong *et al.*	1997	32	Medium
Woo *et al.*	2016	1	Medium
Young *et al.*	2016	4	Medium

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021 Mar 1;26 (2):e195-207.

Table 2: Descriptive summary of all of the articles.

Author	Year	Location of the cancerous lesion	RT dose (Gy)	ORN management	ORN location	ORN region	ORN lesions	Time from RT to ORN months	Healing	Follow-up time months	ORN recurrences
Alam *et al.*	2009	1,3,5,6,9	-	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Multiple	47	No	-	Yes
Ang *et al.*	2003	3,6,7,9,10	60	Combined	Multiple	-	Single	48	No	79	Yes
Baron *et al.*	2016	12,1,9,4,2	-	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Multiple	63.6	Yes	48	No
Baumann *et al.*	2011	-	66.5	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Multiple	-	Yes	72	No
Beech *et al.*	2016	2	-	Surgical	Jaw	Posterior	Single	60	Yes	-	No
Bettoni *et al.*	2019	1,13,8,7,2	-	Surgical	Jaw	-	Single	48.5	Yes	83	No
Bettoni *et al.*	2019	-	63.6	Combined	Jaw	Anterior and Posterior	Multiple	57	No	-	Yes
Bianco *et al.*	2019	7,14,9,15,16,8	78	Pharmacological	Multiple	-	Multiple	23.2	Yes	12	No
Bohn *et al.*	2016	4,13,2	55.4	Pharmacological	Jaw	Anterior and Posterior	Multiple	72	Yes	12	No
Bouguila *et al.*	2015	5,13	72	Combined	-	-	-	48	Yes	-	No
Breik *et al.*	2019	9,2	70	Pharmacological	Jaw	Posterior	Single	10	Yes	-	No
Cannady *et al.*	2011	3,8	-	Surgical	Multiple	-	Single	-	Yes	-	No
Cha *et al.*	2018	2	60	Pharmacological	Jaw	Posterior	Single	180	Yes	-	No
Chandarana *et al.*	2013	-	-	Surgical	-	-	-	-	Yes	-	No
Chang *et al.*	2001	8, 2, 9, 7, 4, 16, 18, 15	67.7	Surgical	Jaw	-	Single	-	Yes	-	No
Chang *et al.*	2011	13, 20, 4, 2, 19, 16, 15,9	67.4	Surgical	Jaw	-	Single	46	Yes	36	No
Chen *et al.*	2014	-	87.4	Surgical	Jaw	-	Single	29.8	Yes	-	No
Chen *et al.*	2016	13, 20, 4, 2, 19, 16, 15, 9	74	Combined	Jaw	Posterior	Multiple	72	Yes	8	No
Chen *et al.*	2018	5	-	Surgical	-	-	-	-	Yes	-	No
Chen *et al.*	2019	2	72	Pharmacological	Multiple	Anterior and Posterior	Multiple	60	Yes	-	No
Chiapasco *et al.*	2006	11,2,4,10	53.5	Surgical	Multiple	Anterior and Posterior	Single	-	Yes	120	No
Choi *et al.*	2014	9	-	Surgical	Multiple	-	Single	84	Yes	-	No
Chronopoulos *et al.*	2015	4,2,6	63.4	Combined	Jaw	Anterior and Posterior	Single	-	No	-	Yes
Coskunfirat *et al.*	2004	5,3,10,2,21	65	Surgical	Multiple	-	Multiple	-	Yes	62	No
Curi *et al.*	1997	13, 2, 20, 4, 16, 15, 8, 5, 6, 7, 22	60	Combined	Multiple	-	Single	18	No	12	Yes
Curi *et al.*	2000	13, 2, 20, 4, 16, 15, 8, 9	6.2	Pharmacological	Multiple	-	Single	27.9	Yes	24.8	No
Curi *et al.*	2007	2,16,4	65	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	45.6	Yes	-	No
D'Hauthuille *et al.*	2008	-	-	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	-	Yes	-	No
Dai *et al.*	2015	2, 23, 4, 11, 10, 20, 16, 6, 22	68.1	Surgical	Multiple	Anterior and Posterior	Multiple	36	No	-	Yes
Danielsson *et al.*	2019	9,1,2,19,12	68	Surgical	Jaw	-	Single	37.2	No	12	Yes
David *et al.*	2001	2, 4, 16, 8, 19, 5, 11	51.8	Pharmacological	Jaw	-	Single	32	No	108	Yes
De Felice *et al.*	2016	3, 8, 7, 22, 28, 29	66.3	Combined	Multiple	Anterior and Posterior	Multiple	6	No	-	Yes
Delanian *et al.*	2005	3,8	65	Pharmacological	Jaw	Posterior	Single	7.25	Yes	-	No
Delanian *et al.*	2011	3,8	62.5	Pharmacological	Jaw	-	Single	15.5	Yes	36	No
Dieleman *et al.*	2017	4, 1, 2, 15, 14	60	Combined	Jaw	-	-	36	Yes	24	No
Dissard *et al.*	2019	2, 4, 3, 8, 18	65	Pharmacological	Jaw	Anterior and Posterior	Multiple	87.5	Yes	24	No

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 2 cont.: Descriptive summary of all of the articles.

D'Souza *et al.*	2007	3, 8, 7, 18	64	Combined	Jaw	-	Single	48	Yes	30	No
D'Souza *et al.*	2009	-	-	Pharmacological	-	-	-	-	Yes	-	No
D'Souza *et al.*	2014	3, 8, 7, 18	64	Combined	Jaw	-	Single	25	Yes	69	No
Epstein *et al.*	1997	9	-	Combined	-	-	-	50	No	123	Yes
Etezadi *et al.*	2013	-	70	Surgical	Jaw	Posterior	Multiple	-	Yes	-	No
Fan *et al.*	2016	5, 4, 15, 2, 17, 8, 1, 9, 16, 7, 22	76.3	Surgical	Jaw	-	-	-	Yes	72	No
Freiberger *et al.*	2009	1, 12, 18	67.5	Combined	Jaw	Anterior and Posterior	Multiple	73.3	Yes	56	No
Gal *et al.*	2003	-	-	Combined	Jaw	-	Single	-	No	-	Yes
Gallegos *et al.*	2015	2, 9, 7, 8	-	Pharmacological	Jaw	Posterior	Single	24	No	36	Yes
Gallesio *et al.*	2015	22, 14, 16, 28, 30	-	Surgical	Multiple	-	Single	-	Yes	12	No
Gavriel *et al.*	2017	9, 2, 15, 18, 16, 19	53	Pharmacological	Multiple	-	Single	12	Yes	25.2	No
Gevorgyan *et al.*	2013	2, 4, 16, 7, 8, alveolus	-	Combined	Jaw	-	Single	26.9	No	26	Yes
Gupta *et al.*	2013	N/R	60	Pharmacological	Jaw	-	Single	7.5	Yes	12	No
Haffey *et al.*	2019	2, 1,9, 18	-	Surgical	Jaw	Posterior	Multiple	-	Yes	63	No
Hamilton *et al.*	2012	-	65	Combined	Jaw	Posterior	Multiple	19.8	Yes	-	No
Harris M *et al.*	1992	-	61.9	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	-	Yes	-	No
Hayashi *et al.*	2015	2, 4, 16, 3, 11, 20, 8, 5, 18, 12	60	Pharmacological	Multiple	Anterior and Posterior	Multiple	-	No	-	Yes
Hirsch *et al.*	2008	-	66.5	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	-	Yes	-	No
Ioannides *et al.*	1994	2, 4, 9, 20, 18	65	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Multiple	-	Yes	84	No
Jacobson *et al.*	2010	-	-	Surgical	Jaw	Posterior	Multiple	-	Yes	-	No
Jenwitheesuk *et al.*	2018	5, 3 , 23	-	Pharmacological	Jaw	-	Multiple	-	Yes	6	No
Jisander *et al.*	1999	-	62.5	Combined	Jaw	Posterior	Multiple	119	Yes	93	No
Kahenasa *et al.*	2012	9, 1	70	Pharmacological	Jaw	Posterior	Single	6	Yes	-	No
Kildal *et al.*	2001	28	72	Surgical	Jaw	Posterior	Multiple	84	Yes	-	No
Kim *et al.*	2016	5, 19,12,18	71	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	-	Yes	85	No
Kobayashi *et al.*	2000	2, 19,8	90	Surgical	Jaw	Posterior	Single	-	Yes	41	No
Kraeima *et al.*	2018	4	61	Combined	Jaw	Posterior	Single	11.5	No	-	Yes
Kumar *et al.*	2018	1, 4, 9, 2, 11, 7, 10	62	Surgical	Multiple	Anterior and Posterior	Single	48	Yes	-	No
LaDow C.S *et al.*	1950	9	51	Surgical	Jaw	Posterior	Single	36	Yes	-	No
Lyons *et al.*	2013	4, 2, 16, 31, 14, 10, 3, 8, 18, 15	62	Surgical	Multiple	-	-	-	No	-	No
Magremanne M *et al.*	2018	8	70	Pharmacological	Jaw	Posterior	Single	42	Yes	6	No
Mainous *et al.*	1973	4	80	Pharmacological	Jaw	Anterior and Posterior	Single	17	Yes	-	No
Mainous *et al.*	1974	2, 4, 20, 9, 15	70	Pharmacological	Jaw	Anterior and Posterior	Single	-	Yes	-	No
Man *et al.*	2015	14, 11	60	Surgical	Jaw	-	Single	-	Yes	-	No
Manimaran *et al.*	2014	16, 9	-	Combined	Jaw	Posterior	Single	36	Yes	24	No
Manzano *et al.*	2019	4, 5, 14, 19, 8, 1	60.1	Combined	Multiple	Anterior and Posterior	Multiple	6.5	No	-	Yes
Manzon *et al.*	2015	11	55	Surgical	Jaw	-	Single	-	Yes	-	No

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021 Mar 1;26 (2):e195-207. ORN management

Table 2 cont.: Descriptive summary of all of the articles.

Mao *et al.*	2004	-	-	Surgical	-	-	-	-	Yes	-	No
Marwan *et al.*	2017	1, 8, 4, 23	-	Surgical	-	-	-	-	Yes	-	No
Marx RE *et al.*	1983	-	-	Combined	Jaw	Anterior and Posterior	Single	-	Yes	-	No
Mc Leod *et al.*	2012	2	-	Pharmacological	-	-	Single	40	Yes	-	No
Milani *et al.*	2019	23, 3, 8, 29	-	Pharmacological	Jaw	Posterior	Single	60	Yes	12	No
Militsakh *et al.*	2005	1	71	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	-	Yes	67	No
Moran *et al.*	1987	2, 4,19	55	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	14	Yes	-	No
Mounsey *et al.*	1993	4, 2, 10	47.5	Pharmacological	Jaw	Anterior and Posterior	Multiple	39	No	-	Yes
Mücke *et al.*	2013	5, 2	69.3	Combined	Multiple	-	Multiple	-	No	12	Yes
Nabil *et al.*	2012	2, 8	-	Surgical	Multiple	Anterior and Posterior	Multiple	-	No	48	Yes
Nakatsuka *et al.*	1996	2, 22, 20, 13, 19	80	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Multiple	-	Yes	61	No
Notani *et al.*	2003	2, 4, 15, 9, 19, 14, 6, 5, 121, 18, 13	90	Combined	Jaw	-	Single	-	Yes	444	No
Oh *et al.*	2009	2, 8, 16, 10	8.4	Combined	Jaw	-	Single	33	No	372	Yes
Ohba *et al.*	2013	8, 3, 6, 5	64	Pharmacological	Jaw	Anterior and Posterior	Single	13	Yes	30.3	No
Patel *et al.*	2016	8	-	Pharmacological	Jaw	-	Single	-	Yes	-	No
Piccin *et al.*	2016	4, 2, 8, 15	70	Combined	Jaw	Posterior	Single	-	Yes	-	No
Pinto *et al.*	2017	16	65.6	Surgical	Jaw	-	Single	-	No	40	Yes
Porcaro *et al.*	2015	2, 4, 14, 9, 16, 7, 13, 28	90	Surgical	Maxilla	Posterior	Single	24	No	12	Yes
Reuther *et al.*	2003	-	60	Combined	Multiple	-	Single	13	No	-	Yes
Ribeiro *et al.*	2018	3, 8	72	-	Multiple	Anterior and Posterior	Single	24	Yes	-	No
Robard *et al.*	2014	4, 27, 11, 9, 23, 8, 2	95	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	60	Yes	-	No
Rommel *et al.*	2018	15, 16, 5, 12, 2, 4, 19	-	Surgical	Jaw	-	-	-	Yes	-	No
Santamaria *et al.*	1998	2	60. 35	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	13	Yes	45	No
Scala *et al.*	2010	2, 1, 4	66	Pharmacological	Jaw	-	Multiple	48	Yes	24	No
Shaha *et al.*	1998	5, 8, 2	69.5	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	104.5	Yes	80	No
Shan *et al.*	2015	5	66	Surgical	Jaw	Posterior	Multiple	104.5	Yes	90	No
Shimizu *et al.*	2012	2, 4	63	Surgical	Jaw	Anterior and Posterior	Single	48	Yes	-	No
Southerland *et al.*	1993	-	84	Combined	Jaw	Posterior	Multiple	-	Yes	-	No
Suh *et al.*	2010	-	-	Surgical	Jaw	-	Single	-	No	17.4	Yes
Sullivan *et al.*	1989	2, 1, 17	-	Surgical	Jaw	-	-	-	Yes	15	No
Teixeira *et al.*	1991	18	78.3	Combined	Jaw	-	Single	-	Yes	-	Yes
Van Merkesteyn *et al*	1994	4, 2, 16, 15, 19, 9, 5, 13, 18, 26	67	Combined	Jaw	Posterior	Multiple	2	Yes	6.5	No
Van Merkesteyn *et al.*	1995	-	75	Combined	Jaw	-	Single	72	No	84	Yes
Vudiniabola *et al.*	2000	4, 2, 20, 14, 16, 9, 15, 8, 24, 7, 25	58	Combined	Multiple	-	Single	183	Yes	156	No
Wong *et al.*	1997	9	64	Pharmacological	Multiple	Anterior and Posterior	Single	-	Yes	36	No
Woo *et al.*	2016	-	72	Surgical	Jaw	Posterior	Single	-	Yes	-	No
Young *et al.*	2016	-	-	Pharmacological	-	-	-	-	Yes	-	No

Location of the cancerous lesion: 1.Base of the Tongue, 2.Tongue, 3.Oral cavity, 4. Floor of the mouth, 5.Nasopharynx, 6.Hypopharynx, 7.Larynx, 8.Oropharynx, 9.Amygdalin fossa, 10.Maxilla, 11.Jaw, 12.Submandibular gland, 13.Lips, 14.Alveolar ridge, 15.Retromolar trigone, 16.Soft palate, 17.Hard palate, 18.Parotid gland, 19.Oral mucosa, 20.Gingiva, 21.Nasolacrimal conduct, 22.Maxillar sinus, 23.Cheek, 24.Epiglottis, 25.Pyriform sinus, 26.Sublingual gland, 27.Uvula, 28.Minor salivary glands, 29.Major salivary glands, 30.Thyroid, 31. Tonsil.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 3: Descriptive summary of extracted categorical variables.

Variable		N	%
Treatment group	Surgical medical treatment	109	99.08
	LLLT	001	0.92
Treatment type	SURGICAL	051	46.8
	PHARMACOLOGICAL	028	25.6
	COMBINED	030	27.6
Surgical treatment	FREE FLAP	053	60.2
	PEDICULATED SOFT TISSUE	006	6.8
	ARTIFICIAL DERMAL SKIN	001	1.1
	DEBRIDEMENT	020	22.7
	BLOCK GRAFT	001	1.1
	SEGMENTAL OSTEOTOMY	007	7.9
	Total	088	100.0
Pharmacological treatment and hyperbaric medicine	PENTOCLO	005	8.5
	PENTOXIFYLLINE	006	10.2
	ANTIBIOTICS AND ANTISEPTICS ALONE	002	3.4
	PRGF	005	8.5
	HBO	033	55.9
	OZOSAN	002	3.4
	TERIPARATIDE	002	3.4
	COMBINED (2 OR MORE)	003	5.2
	Total	058	100.0
ORN Location	JAW	079	71.8
	MAXILLA	002	1.8
	MULTIPLE	020	18.2
	NOT SPECIFIED	009	8.2
	Total	110	100.0
Mandibular region	POSTERIOR	025	22.7
	ANTERIOR-POSTERIOR	037	33.6
	NOT SPECIFIED	048	43.6
	Total	110	100.0
Number of lesions	SINGLE	068	61.8
	MULTIPLE	028	25.5
	NOT SPECIFIED	014	12.7
	Total	108	100.0
Healing	NO HEALING	026	23.6
	HEALING	084	76.4
	Total	109	100.0

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021 Mar 1;26 (2):e195-207.

With regards to the characteristics of the ORN found, 9 (8.2%) of the articles did not specify the location of the lesion. Out of the 81 articles with a single lesion, 2 of them presented in the maxilla (1.8%), 79 in the jaw (71.8%), and 20 (18.2%) presented in both jaws. With regards to the number of lesions, 61.8% of the articles described single lesions, 25.5% described multiple simultaneous lesions, and in 12.7% of the articles this was not specified. In 22.7% of the cases, the lesions appeared solely in the posterior region, however in 33.6% of the cases these appeared both in the anterior and posterior sectors.

As far as the mean onset time, there was a significant variability in with a range from 2 months to 183 months, however the mean was 45.7 months (SD=36.2), that is to say 3.8 years. Evidently the appearance of the lesions depends on the maximum follow-up time, which, in this systematic review was broad and variable, ranging from 6 to 444 months, with a mean of 58.9 months (SD=76.5).

In terms of the therapeutic alternatives used, the surgical treatment was the most common choice representing 45.5% of cases, and pharmacological treatment, exclusively or combined, was the least common, with 26.1% and 28.4% of cases respectively. Only one study, that is to say 0.90% corresponded to the treatment of ORN by LLLT. Radical surgical treatment with free flap was the most used surgical alternative in 60.2% of the cases, followed by debridement (curettage and/or sequestrectomy or marginal resection) in 22.7%. In terms of exclusively pharmacological treatments, HBO accounted for 58.3%, followed by the use of pentoxifylline, with or without clodronate in 21.6% of the cases. The systematic review shows an overall healing of 77.2% of the lesions.

The healing of the ORN lesions is understood as the absence of relapse during the follow-up period, which as shown before, is very variable. This healing appears to vary depending on the type of treatment performed. Out of 88 cases which were treated by surgical intervention, only 73.7 % of the cases were cured, and likewise, 70.0% of the 60 cases, which were treated by pharmacological means were cured. Broadly speaking, treatment exclusively by surgical intervention seems to be effective option, with 51.2% of the lesions healed, whereas only 28.6% of the lesions of patients who were treated exclusively by pharmacological means, and 17.9% of the lesions in patients who underwent combined medical-surgical treatment (p=0.002) were healed. In the study conducted with LLLT therapy combined with antimicrobial photodynamic therapy (aPDT), 20 patients were treated and 100% of the patients were cured.

Statistically significant differences between healing and the type of surgical treatment were not observed, however, as we can see in Table 4, statistically significant differences were observed when using pharmacological treatment, Table 4. Pentoxifylline with/without clodronate made a major and significant contribution to the healing in 84,6 % of the cases where was used, with HBO healed in 62.8 % of the cases, whereas other alternatives, such as the exclusive use of antibiotics/anti-inflammatories/antiseptics failed in 100 % of the patients (p=0.043). By performing a binomial logistic regression analysis, we verified that the type of treatment is the only statistically significant factor related to healing. Therefore, taking the combined medical-surgical treatment as a reference, exclusive surgical treatment shows an OR for healing of 5.7 (CI95% 1.9-16.9, p=0.002) and 5.7 for pharmacological treatment (CI95% 1.5-20.2, p=0.009). Given that only one study was treated with LLLT, this has been excluded from the equation.

Table 4: Comparison of the healing process according to the different types of treatment gathered for ORN. AAA (Antibiotics, anti-inflammatories, antiseptics); PRGF (platelet rich growth factor).

Free flap	**Surgical treatment**						**Total**	***p* value**
	Pediculated soft tissue	**Artificial dermal skin**	**Debridement**	**Block graft**	**Segmental Osteotomy**			
NO HEALING	12 (52.2%)	2 (8.7%)	0	6 (26.1%)	0	3 (13.0%)	23 (100.0%)	**0.811**
HEALING	41 (63.1%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)	14 (21.5%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	65 (100.0%)	
Total	53 (60.2%)	6 (6.8%)	1 (1.1%)	20 (22.7%)	1 (1.1%)	7 (7.9%)	88 (100.0%)	
Pentoxifylline	**Pharmacological treatment**						**Total**	***p* value**
	AAA	**PRGF**	**HBO**	**Teriparatide**	**Combined**			
NO HEALING	2 (11.1%)	2 (11.1%)	0	13 (72.2%)	0	1 (5.5%)	18 (100.0%)	**0.043**
HEALING	11 (26.2%)	0	5 (11.9%)	22 (52.4%)	2 (4.8%)	2 (4.8%)	42 (100.0%)	
Total	13 (21.6%)	2 (3.3%)	5 (8.3%)	35 (58.3%)	2 (3.3%)	3 (5.0%)	60 (100.0%)	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Discussion

ORN is a serious complication which is difficult and expensive to treat (21). In order to manage the disease in its early stages, the treatment must be conservative. The authors recommend oral hygiene, optimisation of the nutritional condition and a multidisciplinary management, which includes minor surgery, how the dental extraction, or debridement of the necrotic tissue and antibiotics (28).

In the 1960s, after its implementation by Marx (9), HBO began to be used as an additional treatment for ORN, as a complement for soft tissue flaps and in the management of radiated tissues. Although HBO initially showed promising results in the treatment of ORN (11), today's literature shows very disparate results in the use of this technique (29).

In the advanced stages or recurrences of the disease, a surgical reconstruction of the jaw is performed by means of the surgical resection and immediate transfer of the tissue to the disease, especially in stage III (30). The reconstruction of a free flap in the radiated jaw is difficult. The identification and dissection of the receiving vessels can be arduous and it requires for vessels to be selected from outside of the radiated field, generally from the contralateral neck (13).

Furthermore, it is an expensive procedure, due to hospital stay (21). Recently factors like appearance, swallowing, and chewing that interfere with the quality of life were analyzed and showed that the approach with adequate debridement, resection, and reconstruction may greatly improve QOL (31). The surgical treatments identified in the studies include sequestrectomy and debridement (32), free flap (33), pediculate soft tissue (34) and block grafting (35).

In this review, 21.6% of the studies presented ORN cases, which were treated with pentoxifylline and PENTOCLO. This management is used in both the early and advanced stages of the disease. The combined medical therapy showed a recovery rate of 88.9 % in the 13 presented studies, and in just 11.1 % of them (2 studies), the disease progressed and subsequent surgery was necessary for healing. Some of these studies presented patients whose recovery had already failed with other conservative therapies, such as the study conducted by Delanian (22), in which 16 out of 18 patients completely recovered and, out of these, 14 were fully recovered within 7 months. In 2011 (36), a subsequent study conducted by the same researchers on refractory ORN of the jaw treated by means of HBO and surgical intervention, studied the combination of pentoxifylline and vitamin E, together with clodronate, antibiotics and steroids as treatment. All of the patients (100 %) presented with a complete regression of the exposed bone and were fully recovered within 2 years after treatment, with 50 % of the patients recovering in just 6 months.

In research performed by D'Souza (7), the results of ORN patients who had received medical treatment with pentoxifylline, tocopherol and doxycycline were compared with those of patients who had been treated with HBO. 25% and 51% of the patients respectively showed a progression of the disease and required free flap reconstruction. Furthermore, in the group of patients that received medical treatment there were no recurrences of ORN following the resection and the free flap reconstruction, in comparison with a 20% recurrence in the group treated with HBO. This confirms the current understanding of the pathophysiology of ORN based on the fibrosis induced by radiation.

Recently, other alternatives for the management of ORN have been discussed in the literature, and these include plasmatic factors modified in all their versions (PRGF, PLT-gel, L-PRF), Teriparatide and LLLT. With regards to plasma rich in growth factors (PRGF), its use was suggested following reports in which it was demonstrated that its application as filling material in surgeries and pre-prosthetic implants presented excellent adjuvant and regenerative proprieties (37). The RIF process reduces the level of expression of the transforming growth factor beta (TGF-β). The use of PRGF formulations is based on the premise that the growth factors contained in platelet granules, which are released after activation are beneficial to improving the tissue regeneration (37). In a study, which was performed by Gallesio on 10 patients (38), on day 14 after surgery, the treated area presented complete wound closure.

Cha (23), presented a study in which Teriparatide -a recombinant human parathyroid hormone- was used, demonstrating its beneficial effects on bone regeneration of ORN of the jaw in advanced stages. However, the studies performed on rat models have shown a theoretical risk of osteosarcoma, therefore confirming the need for further studies (39).

The only LLLT report found in our review dated back to 2018 (24). The effectiveness of LLLT is supported by studies in which its effects on the healing process of the oral mucosa are highlighted. These studies have also demonstrated that it minimises the exudative phase, boosts healing and leads to the proliferation and transformation of fibroblasts and myofibroblasts that help in tissue repair, due to the release of growth factors (40). Ribeiro (24) presented a protocol for management with LLLT, in which the 20 treated patients presented with the pathology in early to advanced stages. 100 % of the reported cases were healed with no recurrence during the two follow-up years. This therapy is also non-invasive, atraumatic and no significant associated adverse effects have been reported in the literature.

Among the limitations to this systematic review, it is important to mention that it mostly consists of a retrospective group of cases and case reports, therefore mean-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ing that their heterogeneous nature and the absence of randomised trials is a limiting factor. As a consequence of these disadvantages, the possibility of carrying out a more objective analysis in which more powerful conclusions are drawn would prove challenging.

The results obtained out of all of the different treatments proposed for ORN, seem to indicate that the combined surgical and / or pharmacological treatment (PENTOCLO), is the treatment of choice and offers better healing rates. In case of recurrence, there is some evidence that resection surgery and reconstruction may also be considered, respecting the particular circumstances in which each should be used. What seems clear is that early intervention with conservative surgical and pharmacological methods improves the prognosis of ORN. In an attempt to expand less invasive treatment methods, we suggest more studies for conservative surgical management of hard tissue associated with LLLT therapy, based on controlled clinical studies, with well-distinguished control groups are necessary in order to establish a more efficient therapeutic pattern.

References

1. Ray-Chaudhuri A, Shah K, Porter RJ. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. Br Dent J. 2013;214:387-93.
2. Abed H, Reilly D, Burke M, Daly B. Patients with head and neck cancers' oral health knowledge, oral health-related quality of life, oral health status, and adherence to advice on discharge to primary dental care: A prospective observational study. Observational Study. 2019;39:593-602.
3. Kim BJ, Kang HG, Lee SW, Jung J, Lee MH, Kang DW, et al. Changes in the Common Carotid Artery after Radiotherapy: Wall Thickness, Calcification, and Atherosclerosis. J Clin Neurol. 2018;14:35-42.
4. Murthy V, Gupta T, Kadam A, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Phurailatpam R, et al. Time trial: A prospective comparative study of the time-resource burden for three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancers. J Cancer Res Ther. 2009;5:107-12.
5. Clark CH, Miles EA, Urbano MTG, Bhide SA, Bidmead AM, Harrington KJ, et al. Pre-trial quality assurance processes for an intensity-modulated radiation therapy (IMRT) trial: PARSPORT, a UK multicentre Phase III trial comparing conventional radiotherapy and parotid-sparing IMRT for locally advanced head and neck cancer. Br J Radiol. 2009 Jul;82:585-94.
6. Nabil S, Ramli R. The use of buccal fat pad flap in the treatment of osteoradionecrosis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012;41:1422-6.
7. D'Souza J, Lowe D, Rogers SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: Experience from a regional head and neck unit. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014;52:356-62.
8. Lyons AJ, West CM, Risk JM, Slevin NJ, Chan C, Crichton S, et al. Osteoradionecrosis in Head-and-Neck Cancer Has a Distinct Genotype-Dependent Cause. Int J Radiat Oncol. 2012;82:1479-84.
9. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg. 1983;41:283-8.
10. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. J Oral Maxillofac Surg. 1987;45:104-10.
11. Mainous EG. Hyperbaric oxygen in total rehabilitation of patients with mandibular osteoradionecrosis. Int J Oral Surg. 1974;3:297-301.
12. Santamaria E, Wei FC, Chen HC. Fibula osteoseptocutaneous flap for reconstruction of osteoradionecrosis of the mandible. Plast Reconstr Surg. 1998;101:921-9.
13. Ang E, Black C, Irish J, Brown DH, Gullane P, O'Sullivan B, et al. Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. Br J Plast Surg. 2003;56:92-9.
14. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1987;64:379-90.
15. London SD, Park SS, Gampper TJ, Hoard MA. Hyperbaric oxygen for the management of radionecrosis of bone and cartilage. Laryngoscope. 1998;108:1291-6.
16. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis—A review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014;52:392-5.
17. Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. Head Neck. 2001;23:389-98.
18. Shaw RJ, Butterworth C. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part II: prevention. Br J Oral Maxillofac Surg. 2011;49:9-13.
19. McLeod NMH, Bater MC, Brennan PA. Management of patients at risk of osteoradionecrosis: results of survey of dentists and oral & maxillofacial surgery units in the United Kingdom, and suggestions for best practice. Br J Oral Maxillofac Surg. 2010;48:301-4.
20. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. Radiother Oncol. 2004;73:119-31.
21. Patel V, Ormondroyd L, Lyons A, McGurk M. The financial burden for the surgical management of osteoradionecrosis. Br Dent J. 2017;222:177-80.
22. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. Head Neck. 2005;27:114-23.
23. Cha YH, Hong N, Rhee Y, Cha IH. Teriparatide therapy for severe, refractory osteoradionecrosis of the jaw. Osteoporos Int. 2018;29:987-92.
24. Ribeiro GH, Minamisako MC, Rath IBD, Santos AMB, Simoes A, Pereira KCR, et al. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. J Appl Oral Sci. 2018;26:e20170172.
25. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6:e1000100.
26. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Eur J Epidemiol. 2010;25:603-5.
27. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. Adv wound care. 2015;4:560-82.
28. Chronopoulos A, Zarra T, Tröltzsch M, Mahaini S, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study. J Cranio-Maxillofacial Surg. 2015;43:837-46.
29. Sultan A, Hanna GJ, Margalit DN, Chau N, Goguen LA, Marty FM, et al. The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline. Oncologist. 2017;22:343-50.
30. Jacobson AS, Buchbinder D, Urken ML. Reconstruction of bilateral osteoradionecrosis of the mandible using a single fibular free flap. Laryngoscope. 2010;120:273-5.
31. Danielsson D, Munck-Wikland E, Hagel E, Halle M. Quality of life after microvascular mandibular reconstruction for osteoradionecrosis—A prospective study. Head Neck. 2019;41:2225-30.
32. Mucke T, Koschinski J, Rau A, Loeffelbein DJ, Deppe H, Mitchell DA, et al. Surgical outcome and prognostic factors after treatment of osteoradionecrosis of the jaws. J Cancer Res Clin Oncol. 2013;139:389-94.
33. Chang DW, Oh HK, Robb GL, Miller MJ. Management of ad-

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

vanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. Head Neck. 2001;23:830-5.
34. Woo SH. Buccinator Myomucosal Flap for Treatment of Osteoradionecrosis of the Mandible. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2016;9:85-8.
35. Etezadi A, Ferguson H, Emam HA, Walker P. Multiple Remediation of Soft Tissue Reconstruction in Osteoradionecrosis of the Mandible: A Case Report. J Oral Maxillofac Surg. 2013;71:e1-6.
36. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): A phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80:832-9.
37. Batstone MD, Cosson J, Marquart L, Acton C. Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012;41:2-4.
38. Gallesio G, Del Fabbro M, Pol R, Mortellaro C, Mozzati M. Conservative treatment with plasma rich in growth factors-Endoret for osteoradionecrosis. J Craniofac Surg. 2015;26:731-6.
39. Andrews EB, Gilsenan A, Midkiff K, Harris D. Challenges in studying very rare cancer outcomes and infrequent exposures: example of teriparatide and osteosarcoma. Ann Epidemiol. 2016;26:751-3.
40. Woodruff LD, Bounkeo JM, Brannon WM, Dawes KS, Barham CD, Waddell DL, et al. The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature. Photomed Laser Surg. 2004;22:241-7.

Funding
None declared.

Conflict of interest
None declared.

Authors contributions
Gisela CV Camolesi: Was responsible for acquisition of data: literature search, analysis and interpretation of data collected and drafting of article.
Karem L. Ortega: Was responsible for the final approval of manuscript.
Janaina Braga Medina: Was responsible for the final approval of manuscript.
Luana Campos: Was responsible for the analysis and interpretation of data collected, and final approval of manuscript.
Alejandro I Lorenzo Pouso: Was responsible for the final approval of manuscript.
Pilar Gándara Vila: Was responsible for the final approval of manuscript.
Mario Pérez Sayáns: Was responsible for conception and design of review, acquisition of data: literature search, analysis and interpretation of data collected, drafting of article and/or critical revision, final approval of manuscript.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7.6. ARTÍCULO NO PUBLICADO.

Título: The role of photobiomodulation in the mitigation of oral side effects resulting from treatment for head and neck cancer: results of a randomised, single-blind clinical trial.

Autores y filiación:

Gisela Cristina Vianna Camolesi[1,2], Irene Beatriz Prado-Pena[1], Antonio Gómez-Caamaño[2,3], Concepción Victoria-Fernández[3], Andrés Blanco-Carrión[1,2], Abel García-García[1,2], Pilar Gándara-Vila[1,2], Mario Pérez-Sayáns[1,2,4]

[1] Oral Medicine, Oral Surgery, and Implantology Unit (MedOralRes), Faculty of Medicine and Dentistry, Universidade de Santiago de Compostela (USC). Calle Entrerríos s/n., 15782, Santiago de Compostela, Spain.

[2] Foundation Health Research Institute of Santiago de Compostela (FIDIS). Av. Choupana s/n., 15706, Santiago de Compostela, Spain.

[3] Radiation Oncology Department, Clinical University Hospital of Santiago de Compostela, (CHUS, SERGAS). Av. Choupana s/n, 15706, Santiago de Compostela, Spain.

[4] Materials Institute of Santiago de Compostela (iMATUS). Avenida do Mestre Mateo, 25. 15782 Santiago de Compostela, Spain.

Contribución específica: Conceptualización, Investigación, Validación, Metodología, Recogida de datos, Análisis de datos, Redacción - borrador original.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1.Introducción

La incidencia global del cáncer está en aumento, y con ello se hace cada vez más importante discutir cuidados multidisciplinarios y maneras de prevenir y tratar a los efectos adversos del tratamiento antineoplásico [1]. Según las estimativas más recientes del *Global Cancer Observatory*, se prevé hasta el 2050, un incremento del 61.6% (291.009) en los nuevos casos de cáncer de cabeza y cuello (CCC) en el mundo [2].

El tratamiento para el CCC es multimodal e incluye la cirugía, la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) y aisladas o conjugadas, quimioradioterapia (QRT) [3]. Los procesos inflamatorios derivados de estos tratamientos, son los responsables por los efectos adversos, que, aunque no deseados, son esperados [4]. Los llamados efectos agudos, pueden manifestarse durante el tratamiento, o en el período en que este esté recién finalizado, y los efectos tardíos en un periodo de meses o años después de finalizado el tratamiento [5]. Entre los efectos agudos que afectan a la cavidad oral están, el daño a las células de la mucosa oral (mucositis), disturbios del paladar (disgeusia), alteraciones en la deglución (disfagia), la disminución de la producción salival (hiposalivación) y sensación subjetiva de sequedad bucal (xerostomía), reducción de la apertura bucal (trismo) [4–7]. Además, es un momento en que los pacientes se encuentran más susceptibles a las infecciones oportunistas, como la candidiasis oral [5,8]. Las caries por irradiación, y la osteoradionecrosis (ORN) o la necrosis ósea inducida por medicamentos (MRONJ) que atingen los maxilares son ejemplos de los efectos tardíos [5].

La mucositis oral (MO), es uno de los eventos adversos más frecuentes y significativos [4,9]. A menudo se asocia a resultados desfavorables del tratamiento, ya que el malestar debilitante y disfunción debido al dolor que provoca se reflejan en retrasos y/o interrupción del tratamiento, además de disminución de la ingestión por vía oral [4]. Estos hechos, aparte de ejercer un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes [10], repercuten en un aumento de los costes del tratamiento, debido a la necesidad de hospitalización, soporte nutricional y necesidad del uso de fármacos como los opioides, antiinflamatorios y antimicrobianos [4,9].

Hasta el presente momento, no se ha relatado ninguna modalidad de tratamiento farmacológicas o no farmacológicas capaz de evitar por completo la aparición de esta afección [4,10]. Diversas medidas para la prevención y/o tratamiento da MO son recomendadas en las directrices MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology), entre ellas, con un nivel I de evidencia científica, está la recomendación de la terapia de fotobiomodulación (FBM) [11]. A través del aumento del metabolismo celular, la FBM actúa acelerando el reparo tisular, modulando la inflamación y disminuyendo la sintomatología dolorosa [9,12]. Además, es una modalidad terapéutica segura y mínimamente invasiva, que cumple con los principios de la atención y apoyo al paciente oncológico, actuando con eficacia en la prevención y tratamiento de las complicaciones secundarias a la terapia antineoplásica [12–15].

Aunque el papel de la FBM en la mitigación de la MO esté bien establecido [11,16], existe una gran variabilidad en los parámetros y equipamientos de láser, lo que imposibilita la estandarización de protocolos [17]. Por ello, se realizó este ensayo clínico aleatorizado, a simple ciego y de acuerdo con recientes recomendaciones [11,17], con el objetivo de evaluar el efecto de la administración de la FBM sobre la prevención y tratamiento de la MO, y secundariamente sobre otras manifestaciones funcionales y subjetivas, como la hiposalivación, el trismo, la xerostomía, el dolor relacionado al tratamiento y la disgeusia. Aspiramos a contribuir a la optimización de protocolos clínicos para una mejor evaluación de los resultados.

2. Material and methods

El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, compuesto por dos grupos independientes, un grupo control (GC) y un grupo estudio (GE), que se llevó a cabo en un único centro, el Complexo Hospitalario Universitario del SERGAS (CHUS), Santiago de Compostela, España, donde los pacientes fueron reclutados y atendidos durante todo el seguimiento. La invitación a la participación se realizó por parte de sus médicos responsables (CVF y AGC). Una vez diagnosticado y confirmado el diagnostico de CCC, y mientras el estudio se encontraba en periodo de reclutamiento, se les ofreció a todos los pacientes del CHUS, participar del estudio. El reclutamiento ocurrió entre marzo del 2020 y octubre del 2022. Para ello, contó con la aprobación ética del Comité Regional de Ética en Investigación de Santiago-Lugo (Ref. 2021/262), y siguió los principios éticos presentes en la Declaración de Helsinki y CONSORT checklist [18,19]. También está registrado en la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos (ClinicalTrials.com) con el identificador NCT04717765.

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplieron los siguientes criterios: (1) mayores de 18 años; (2) diagnóstico y confirmación histológica de cáncer (3) en región de cavidad oral, orofaringe o nasofaringe; (4) firmaron el termo de consentimiento informado antes de que se realizara cualquier intervención relacionada al estudio; (5) siempre que el tratamiento quirúrgico o no, incluyera la RT exclusiva o QRT.

Los criterios de exclusión fueron: (1) tratamiento antineoplásico previo, en cualquier región y estadio; (2) pacientes programados para recibir RT paliativa (3) o que estuviesen inscritos en otro ensayo de investigación para el control de los efectos adversos del tratamiento antineoplásico; (4) que decidieran no someterse a los protocolos de tratamiento dental propuestos para adecuación de la cavidad oral, (5) o no aceptasen el uso diario de clorhexidina al 0,12% (6) y/o saltarse a tres o más sesiones seguidas de FBM (cuando en el grupo intervención); (7) que decidiera abandonar el estudio (en cualquiera de sus etapas); (8) y finalmente, por fallecimiento durante cualquier periodo de seguimiento.

2.1. Cálculo del tamaño de la muestra

Se establecieron los siguientes criterios estadísticos: un tamaño del efecto de aumento o reducción en el grado de MO esperado de al menos 1 punto a la segunda semana de tratamiento; considerando una desviación estándar de 1.8; un error alfa de 0,05 y un poder estadístico del 90%. Reunidos los criterios, se aplicó el contraste de varianzas para muestras independientes. Se determinó que se requeriría una muestra de 26 pacientes en cada grupo (52 en total), considerando una pérdida estimada del 10%. El tamaño de muestra final fue de 53 pacientes. Para el calculó se utilizó el programa G Power 3.1.5.

2.2. Aleatorización y enmascaramiento

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento, con un esquema de aleatorización generado por el programa SAS (versión 8.02), se realizaron dos listas, en bloques de 4 pacientes, según una proporción de 1:1. Dado diseño abierto del estudio, no se cegó el tratamiento a los participantes y tampoco al responsable por la aplicación de la FBM, pero se ciego a los responsables por evaluar el grado de MO (IBPP), y la manipulación y evaluación de los datos (MPGE).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.3. Variables del estudio

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron plenamente informados de las características del estudio e invitados a participar. A los que aceptaron, se les recogieron los datos demográficos, el género, la edad, los hábitos, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol, y el grado de higiene bucal. Además, se recopiló las variables clínicas del estadio de la enfermedad, la localización y estadio del tumor (AJCC 8ª edición) y clasificación TNM [20], y los protocolos del tratamiento antineoplásico. Además, a todos los pacientes se les realizó antes de iniciar el tratamiento antineoplásico; una evaluación clínica y bucal completa, incluyendo una ortopantomografía dental; un protocolo de cuidado bucal, que incluyó tratamiento dental cuando fue necesario (raspado, empaste, exodoncia), e instrucciones sobre el cuidado bucal durante el tratamiento antineoplásico [21].

2.4. Intervención

Los pacientes de ambos grupos recibieron el protocolo de atención estándar, que incluye el uso de analgésicos (pastillas y/o parches), anestésicos locales (enjuague con lidocaína), apoyo nutricional con suplementos por vía oral y apoyo logopédico. Asimismo, los pacientes asignados al GE recibieron FBM durante el tratamiento antineoplásico, de manera preventiva/curativa y los del GC, enjuagues de clorhexidina al 0,12% 3 veces al día durante 1 minuto.

2.5. Evaluaciones, basal y de seguimiento

La evaluación basal del paciente se realizó siempre antes de empezar el tratamiento antineoplásico, generalmente en la cita con la unidad de medicina oral de la facultad de odontología de la USC, para adecuación del medio bucal. Las demás evaluaciones se realizaron en una consulta junto al servicio de enfermería de la unidad radiológica del CHUS. El protocolo de seguimiento incluyó 6 sesiones, una por semana, durante el tratamiento antineoplásico, y 4 sesiones, a los 15 días, 2, 3 y 6 meses después de finalizado el tratamiento antineoplásico. La evaluación clínica se realizó siempre por el mismo dentista (IBPP), mediante examen intraoral y extraoral.

2.6. Medición de los objetivos primarios y secundarios

El objetivo primario es evaluar la presencia y la gravedad de la MO en los grupos del estudio. Los objetivos secundarios incluyeron la gravedad del dolor y de la disgeusia, el uso de analgésicos, de la hiposalivación, de la xerostomía, y del trismo.

2.6.1. Evaluación de la MO

La evaluación clínica se realizó semanalmente y evaluó; la presencia de MO, de manera dicotómica (sí / no), y su gravedad, calificando de 0 a 4, según propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [22].

2.6.2. Evaluación del dolor y de la disgeusia

La evaluación del dolor y de la disgeusia se realizó a partir del análisis subjetivo auto informado, realizado a través de la escala visual analógica (VAS), se obtuvo valoraciones comprendidas del 0 al 10 (0 – no presenta dolor / disgeusia, 10 – el peor dolor / disgeusia posible). Para mejor análisis de los resultados, cuando fue necesario se procedió a clasificar en rangos, 1 - 3 leve, 4 - 6 moderada, 7 - 10 severa.

2.6.3. Evaluación del uso de analgésicos

A cada evaluación se indago a los pacientes sobre el uso de analgésico, y la contestación se registró de manera dicotómica (sí / no).

2.6.4. Evaluación salivométrica

Se verificó la ocurrencia de hiposalivación a través de la prueba de saliva global no estimulado (TSG I) y estimulado (TSG II). Utilizando una tira de papel absorbible con escala milimétrica (mm), se realizó el test de Schirmer modificado [23,24]. Se indicó a los participantes que no comieran ni bebieran, cualquier cosa, durante la hora que antecediera cada visita en la cual se fuera mensurar la TSG. Para mejor análisis de los resultados, en algunos momentos se consideró la media en mm/5min., y en otros se estableció las valoraciones de; < 30 mm/5min. – hiposalivación extrema, del 30 al 36.99 mm/5min. – hiposalivación leve, y ≥ 37 mm/5min. - salivación normal, para el TSG I y; < 50 mm/5min. - hipofunción glandular o ≥ 50 mm/5min – función glandular normal, para el TSG II [24].

2.6.5. Evaluación de la xerostomía

Se les entregó a los pacientes el cuestionario del Xerostomia Inventory (XI) validado al español (XI-Sp) [25]. Se trata de una escala subjetiva, compuesta por 11 ítems (medidos en una escala tipo Likert), divididos en cinco categorías, que clasifica la xerostomía en un score de severidad de 11 a 55, cuanto más alta la puntuación final, más grave será la xerostomía [26]. Nuevamente, cuando fue necesario, para mejor análisis de los resultados, se estableció los rangos; 11 - 21 no xerostomia, 22 - 32 xerostomia leve, 33 - 43 xerostomia moderada y 44 - 55 xerostomia severa.

2.6.6. Evaluación del trismo

La apertura bucal se midió posicionando un pie de rey entre el borde del incisivo central superior derecho y el borde del incisivo central inferior derecho (en pacientes dentados), o en los puntos de las crestas alveolares correspondientes a la anterior ubicación (en pacientes edéntulos). Se registró la apertura bucal en milímetros (mm). Para el análisis de resultados se consideró la medida en mm, o la evaluación dicotómica (sí / no), estableciendo para "sí" una apertura bucal $\leq$ 35 mm [27].

Todas las prescripciones farmacológicas tanto de analgésicos, como de antinflamatorios antifúngicos, anestésicos locales, fueron realizadas por parte del equipo médico responsable por la atención de rutina y que por lo tanto estaba cegado a la asignación del grupo de estudio. Todos los datos recogidos durante el tratamiento y seguimiento se registraron en un archivo de Excel (IBPP), para posteriormente someterlos al análisis estadístico (MPGE).

2.7. Protocolo de aplicación de la FBM

Los pacientes del GE recibieron FBM intraoral y algunos puntos extraorales, aproximadamente 30 min., antes o después de la fracción diaria de RT. Las sesiones se realizaron a diario, cinco veces a la semana (de lunes a viernes), durante todo el curso de RT.

Cada sesión de FBM se realizó con el mismo aparato láser de diodo (Laser Duo, MMOptics Ltda., São Carlos, Brazil) y por el mismo dentista capacitado (GCVC). El aparato laser en cuestión, emite luz roja (660 nm) e infrarroja (808 nm), de manera continua, a una potencia de 100 mW, tiene el diámetro del spot de salida de 0.03 cm^2, entregando una dosis de 0,1 Joule/segundo (J/s.) por punto (p/p).

En cada sesión se les aplicó; Intraoral, con láser rojo, al menos 78 puntos (variando de acuerdo con el tamaño de la cavidad oral de cada paciente) distribuidos a lo largo de la mucosa oral derecha e izquierda, comisura labial bilateral, parte interna del labio superior e inferior, en vientre, dorso, y suelo de lengua bilateral, paladar duro y blando (incluido pilares amigdalinos y úvula) y zona retromolar, la aplicación se realizó con emisión de láser de manera continua y en contacto con la mucosa, siempre que fuese posible, y durante 10 s (1J) por punto; Extraoral, con el láser infrarrojo, se aplicaron diez puntos, tres en cada glándula parótida y dos a cada gandula submandibular, perpendicular y en contacto con la piel y durante 20 s (2J) por punto.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

No se administró la FBM sobre un sitio de tumor activo. En los casos en que el paciente no había pasado por resección quirúrgica del tumor previamente a la RT, se procedió a una adaptación del protocolo para que la FBM solamente se aplicará sobre la región sana. En todas las sesiones, tanto el paciente cuanto el operador, utilizaban gafas de seguridad, propias para cada longitud de onda empleada. Para fines de control de infecciones, se realizó una rutina de desinfección sistemática con alcohol etílico al 70% antes y después de cada sesión, y se utilizó una película plástica desechable para protección del aparato.

2.8. Análisis estadístico

Los análisis de los datos demográficos, las características clínico-patológicas y los resultados clínicos recolectados en el periodo pretratamiento (período base) se realizaron mediante cálculos estadísticos descriptivos basados en la media, la mediana, la desviación estándar y los valores de proporción. El análisis de las variables de interés primario y secundario consta de comparaciones entre los dos grupos (GC vs. GE) e incluye el cálculo de medidas de tendencia central (Média) y dispersión (DE), para variables cuantitativas, y distribuciones de frecuencias (%) para las variables cualitativas. El análisis univariado para muestras independientes se realizó mediante la *prueba t de Student* (paramétrico) o la *prueba* U *de Mann Whitney* (no paramétrico), cuando la suposición de la distribución normal evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov no fue alcanzada.

Para verificar la frecuencia de ocurrencia de la variable de interés, se aplicó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. A través de un análisis de regresión logística multinomial secuencial para las variables de estudio, se calculó, cuando posible, el odds ratio (OR) para la OM, TSG I and II. El análisis de variancia de medidas repetidas se hizo para los resultados disgeusia, TSG I and II, and xerostomía, para ello se utilizó la ANOVA o la prueba de Friedman (no paramétrico. Se consideró el tiempo como la medida repetida y el grupo de estudio como la variable independiente. El nivel de significancia adoptado fue para valores *de* $p \leq 0,05$. Los datos obtenidos en el estudio se analizaron estadísticamente con el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v. 28.0.

3. Resultados

3.1. Hallazgos clínico-patológicos

Un total de 64 pacientes fueron aleatorizados desde febrero de 2020 hasta marzo de 2023. Se excluyeron a once pacientes durante el tratamiento, (GC = 6, GE = 5). Un total de 53 pacientes completaron su participación en el estudio y fueron incluidos en el análisis de resultados (GC = 26, GE = 27).

		CG (n=26) n patients (%)	SG (n=27) n patients (%)	*Total* (n=53) n patients (%)	*p*-value*
Age (years)	Mean (range)	62.7 (42–79)	65.8 (43–85)	64.3 (42-85)	0.288
Gender	Male	19 (73.1)	17 (63)	36 (67.9)	0.440
	Female	7 (26.9)	10 (37)	17 (32.1)	
Smoking	Never	6 (23.1)	10 (37)	16 (30.2)	0.735
	Smoker	10 (38.5)	5 (18.5)	15 (28.3)	
	Smoking cessation	10 (38.5)	12 (44.4)	22 (41.5)	
	Smoking load (cigarettes/day) Mean ± SD	20.5 ± 12	13.1 ± 12.6	-	0.033*
	Years smoking (Mean ± SD)	29.5 ± 19.1	25.6 ± 21.3	-	0.482
Alcohol	No	2 (7.7)	8 (29.6)	10 (18.9)	0.094
	Yes—active use	20 (76.9)	16 (59.3)	36 (67.9)	
	Yes—alcohol withdrawal	4 (15.4)	3 (11.1)	7 (13.2)	
	Years alcohol consumption (Mean ± SD)	35.2 ± 14.8	25.6 ± 18.7	-	0.044*
Primary Tumour site	Oral cavity	3 (11.5)	8 (29.6)	11 (20.8)	0.304
	Oropharynx	17 (65.4)	13 (48.1)	30 (56.6)	
	Nasopharynx	6 (23.1)	6 (22.2)	12 (22.6)	
T-Stage	T1	2 (7.7)	2 (7.4)	4 (7.5)	0.319
	T2	5 (19.2)	12 (44.4)	17 (32.1)	
	T3	12 (46.2)	6 (22.2)	18 (34)	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

		CG (n=26) n patients (%)	SG (n=27) n patients (%)	*Total* (n=53) n patients (%)	*p*-value*
	T4	7 (26.9)	7 (25.9)	14 (26.4)	
N-Stage	N0	0 (0)	3 (11.1)	3 (5.7)	0.757
	N1	9 (34.6)	5 (18.5)	14 (26.4)	
	N2	13 (50)	15 (55.6)	28 (52.8)	
	N3	4 (15.4)	4 (14.8)	8 (15.1)	
M-Stage	Mx	1 (3.8)	0 (0)	34 (64.2)	0.541
	M0	16 (61.5)	18 (66.7)	18 (34)	
	M1	9 (34.5)	9 (33.3)	1 (1.9)	
Clinical Cancer Stage	II	2 (7.7)	5 (18.5)	7 (13.2)	0.652
	III	15 (57.7)	12 (44.4)	27 (50.9)	
	IV	9 (34.6)	10 (37)	19 (35.8)	
Treatment	RT only	4 (15.4)	6 (22.2)	10 (18.9)	0.756
	QRT**	18 (69.2)	14 (51.9)	32 (60.4)	
	Surgery + RT	2 (7.7)	4 (14.8)	6 (11.3)	
	Surgery + QRT**	2 (7.7)	3 (11.1)	5 (9.4)	
RT dose	60 – 70 Gy	2 (7.7)	7 (25.9)	9 (17)	0.078
	>70 Gy	24 (92.3)	20 (74.1)	44 (83)	
CT sessions	None	6 (23.1)	10 (37)	16 (30.2)	0.386
	3	19 (73.1)	15 (55.6)	34 (64.2)	
	5	1 (3.8)	2 (7.4)	3 (5.7)	
Hygiene	Grade 0	10 (38.5)	8 (29.6)	18 (34)	0.600
	Grade 1	4 (15.4)	9 (33.3)	13 (24.5)	
	Grade 2	6 (23.1)	8 (29.6)	14 (26.4)	
	Grade 3	6 (23.1)	2 (7.4)	8 (15.1)	

Tabla 1. Características clínicas y comparación de estadísticas descriptivas grupo de control (GC) frente al grupo de estudio (GE).

* Cuando el valor p fue estadísticamente significativo. RT = Radioterapia; QRT = Quimiorradioterapia; Gy = Gray; DE = Desviación estándar.

En el periodo base los pacientes de los grupos control y FBM presentaron características clínico-patológicas similares Tabla 1. La mayoría de los pacientes de ambos grupos eran varones (73.1% vs. 63%), con antecedentes de consumo de tabaco y alcohol. La orofaringe fue el sitio del tumor primario más frecuente (65.4% vs. 48.1%) y la QRT fue el tratamiento contra el cáncer más común (69.2% vs. 51.19). No se verificaron diferencias estadísticamente significativas en las características clínico-patológicas entre ambos grupos.

3.2. Oral mucositis

En la comparación semanal de acuerdo con la escala de la OMS, la progresión fue significativamente más rápida en el GC (Figura 1) que, desde la semana 1 ($p < 0.001$), y durante todo el seguimiento, hasta los 2 meses de seguimiento, presentó una media significativamente superior del grado de MO comparado al GE. A los 3 y 6 meses de seguimiento la prevalencia de MO fue nula em ambos grupos (Tabla 2).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La regresión logística verificó que no recibir FBM, o sea, ser del GC resultó en un OR de 12.800 veces mayor de desarrollar la MO ya en la primera semana de tratamiento (IC95% 3.042 – 53.860; $p = 0.001$). Además, se verificó el papel de las variables; edad, género, estadio clínico del tumor y tratamiento antineoplásico, sobre el desarrollo de la OM, por separado, y ninguna de ellas presentó un resultado significativo, pero, cuando todas las variables eran incorporadas al modelo, se verificó un OR superior, de 16.683 (IC95% 3.244 – 85.803; $p = 0.001$), mayor en desarrollar la MO al no recibir la FBM. Este riesgo es todavía más alto en la semana 2. (Tabla 3).

3.3. Dolor y analgesia

De la semana 3 hasta los 3 meses de seguimiento la puntuación media del dolor fue menor en el GE, aunque solo se observó una diferencia significativa en la semana 5 y en el seguimiento de 15 días ($p < 0.05$). La media más alta de dolor se produjo en la semana 5 en ambos grupos, con una 7.2 ±1.8 para el GC y 6.0 ± 2.4 para el GE, $p < 0.05$ (Tabla 2). Se construyó una gráfica para facilitar la visualización de la evolución del dolor en ambos grupos, a lo largo del tratamiento (Suplementario 1).

	Toxicities	Mucositis grade		Pain VAS		Dysgeusia VAS	
Time	Measures / Group	Mean ± SD	*p*-value*	Mean ± SD	*p*-value*	Mean ± SD	*p*-value*
Baseline	Control	0.0 ± 0.0	1.000	1.5 ± 2.1	0.243	0.4 ± 1.3	0.161
	Study	0.0 ± 0.0		2.3 ± 2.6		0.7 ± 1.3	
Week 1	Control	0.7 ± 0.6	0.000*	3.2 ± 2.5	0.720	3.5 ± 2.5	0.413
	Study	0.1 ± 0.4		3.4 ± 2.2		3.1 ± 2.7	
Week 2	Control	1.5 ± 0.7	0.000*	4.5 ± 2.3	0.570^{T}	5.0 ± 2.1	0.341
	Study	0.6 ± 0.6		4.9 ± 2.5		4.8 ± 2.8	
Week 3	Control	2.0 ± 0.9	0.001*	6.3 ± 2.3	0.160	6.5 ± 2.3	0.064
	Study	1.1 ± 0.7		5.4 ± 2.4		5.4 ± 2.7	
Week 4	Control	2.1 ± 0.8	0.000*	6.7 ± 1.9	0.247	6.7 ± 2.3	0.199
	Study	1.1 ± 0.7		6.0 ± 2.6		5.9 ± 2.5	
Week 5	Control	2.1 ± 0.6	0.000*	7.2 ± 1.8	0.048*	7.6 ± 2.0	0.068
	Study	1.1 ± 0.8		6.0 ± 2.4		6.3 ± 2.4	
Week 6	Control	1.9 ± 0.6	0.001*	7.2 ± 2.1	0.067	7.9 ± 2.0	0.034*
	Study	1.0 ± 0.9		5.9 ± 2.6		6.3 ± 2.8	
15 days Follow-up	Control	1.2 ± 0.4	0.000*	5.6 ± 2.6	0.049*^{T}	6.8 ± 2.3	0.039*
	Study	0.4 ± 0.5		4.3 ± 2.3		5.4 ± 2.5	
2 months Follow-up	Control	0.2 ± 0.4	0.009*	2.9 ± 2.2	0.454	4.6 ± 2.2	0.323
	Study	0.0 ± 0.0		2.4 ± 2.1		4.2 ± 2.8	
3 months Follow-up	Control	0.0 ± 0.0	1.000	1.5 ± 1.8	0.539	3.1 ± 2.9	0.695
	Study	0.0 ± 0.0		1.3 ± 1.7		2.7 ± 2.2	
6 months Follow-up	Control	0.0 ± 0.0	1.000	0.4 ± 0.9	0.527	1.8 ± 1.9	0.575
	Study	0.0 ± 0.0		0.6 ± 1.2		1.6 ± 2.2	

Tabla 2. Grado medio de evaluación de la mucositis, el dolor y la disgeusia por semana, en el periodo basal y durante 6 semanas de tratamiento, y en el periodo de seguimiento. * Cuando el valor p fue estadísticamente significativo. DE = desviación estándar; EVA = escala analógica visual. Nota: Las pruebas t de Student se comunicaron cuando fue posible (T), pero la mayoría de las comparaciones de grupos se realizaron mediante la prueba de Mann-Whitney.

Con respecto al uso de analgésicos, los grupos presentaron una proporción bastante similar, excepto a los 2 meses seguimiento, cuando hubo una diferencia significativamente menor en el consumo de analgésicos en el GC ($p < 0.05$) (suplementario 2).

Time	Covariate vs. oral mucositis				
		Univariate OR (95% CI)	*p* value	Multivariate OR (95 % CI)	*p* value
Week 1	Gender	1.527 (0.442 – 5.277)	0.503	1.553 (0.288 – 8.360)	0.608
	Years old	1.002 (0.950 - 1.058)	0.928	1.029 (0952 – 1.114)	0.468
	Clinical Stage of Cancer				
	Stage I vs. Stage III	0.867 (0.129 – 5.817)	0.883	2.459 (0.207 – 29.165)	0.476
	Stage I vs. Stage IV	1.490 (0.433 – 5.121)	0.527	1.349 (0.284 – 6.410)	0.706
	Cancer Treatment				
	RT only vs. QRT	2.667 (0.212 – 33.486)	0.447	3.652 (0.167 – 80.119)	0.411
	RT only vs. Surgery + RT	2.400 (0.239 – 24.063)	0.457	1.010 (0.129 – 31.426)	0.619
	RT only vs. Surgery + QRT	2.000 (0.125 – 31.975)	0.624	3.395 (0.102 – 113.442)	0.495

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

	Intervention group	12.800 (3.042 - 53.860)	0.001*	18.385 (3.249 - 104.025)	0.001*
Week 2	Gender	0.267 (0.052 - 1.361)	0.112	0.080 (0.009 – 0706)	0.023*
	Years old	0.991 (0.934 - 1.052)	0.769	0.969 (0.883 – 1.061	0.485
	Clinical Stage of Cancer				
	Stage II vs. Stage III	0.893 (0.129 – 6.162)	0.908	0.899 (0.067 – 11.988)	0.936
	Stage II vs. Stage IV	1.020 (0.268 – 3.879)	0.976	0.849 (0.135 – 5.355)	0.862
	Cancer Treatment				
	RT only vs. QRT	6.000 (0.563 – 63.984)	0.138	34.355 (1.296 – 910.461)	0.034*
	RT only vs Surgery + RT	4.500 (0.634 – 31.946)	0.133	4.631 (0.355 – 60.479)	0.242
	RT only vs. Surgery + QRT	7.500 (0.458 – 122.696)	0.158	11.427 (0.269 – 484.699)	0.203
	Intervention group	9.600 (1.881 – 48.999)	0.007*	27.38 (3.282 - 228.56)	0.002*
Week 3	Gender	0.667 (0.120 – 3.709)	0.643	0.413 (0.059 – 2.884)	0.372
	Years old	0.977 (0.906 – 1.053)	0.541	0.962 (0.876 – 1.056)	0.411
	Clinical Stage of Cancer				
	Stage II vs. Stage III	1.600 (0.147 – 17.411)	0.700	2.090 (0.143 -30.479)	0.590
	Stage II vs. Stage IV	2.133 (0.418 – 10.889)	0.362	2.433 (0.400 – 14.797)	0.334
	Cancer Treatment				
	RT only vs. QRT	2.250 (0.111 – 45.723)	0.598	3.145 (0.113 – 87.230)	0.499
	RT only vs. Surgery + RT	1.350 (0.124 – 14.734)	0.806	0.717 (0.054 – 9.448)	0.800
	RT only vs. Surgery + QRT	1.250 (0.058 – 26.869)	0.887	1.739 (0.053 – 57.531)	0.757
	Intervention group	3.429 (0.624 – 18.845)	0.156	4.542 (0.679 – 30.382)	0.119

Tabla 3. La OR para el riesgo de desarrollar mucositis se calculó por covariable y grupo de tratamiento frente a la presencia clínica de OM. El análisis estadístico para la OR univariante se realizó mediante análisis de regresión logística multinomial univariante. El análisis estadístico para la OR ajustada se realizó mediante regresión logística multinomial multivariante gradual ajustada por sexo, edad, estadio clínico del cáncer, tratamiento del cáncer y grupo de intervención. * Cuando el valor p fue estadísticamente significativo. OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confianza; RT = radioterapia; QRT = quimiorradioterapia.

3.4. Disgeusia

Todos los pacientes incluidos en el estudio informaron de alteración en la función gustativa durante el tratamiento. La evaluación semanal mostró una evolución continua en la progresión de la disgeusia en ambos grupos, aunque desde la primera semana de seguimiento los pacientes del GE ya presentaban una puntuación media más baja comparada a la del GC, las diferencias estadísticamente significativas se produjeron solamente en la última semana de tratamiento (semana 6) y a los 15 días **seguimiento** ($p < 0.05$) (Tabla 2).

3.5. Hiposalivacion y xerostomía

Las medias de TSG I del grupo que recibió FBM, fueron superiores a las medias del GC en todos los momentos en que se evaluó esta variable, los resultados fueron estadísticamente significativos a partir de la semana 1, hasta los 6 meses de seguimiento (Tabla 4). Las menores medias se generaron a los 15 días seguimiento, en ambos grupos, 22.15 ± 13.34 GC and 34.30 ± 12.41 GE, ($p < 0.001$). La regresión logística verificó que los pacientes del GC presentaron un OR de 19.125 para presentar "hiposalivación leve" y 6.906 para "hiposalivación extrema" ya en la primera semana de tratamiento, IC95% 1.702 – 28.026; $p < 0.05$ and IC95% 2.919 - 125.319; $p < 0.005$, respectivamente Suplementario 3).

Con respeto al TSG II, el GC presento una puntuación media estable desde la semana uno hasta los 6 meses seguimiento, presentando su menor valor a los 2 meses seguimiento (39.85 ± 23.27). Después de asistir a su media de 57.70 ± 21.38 en el periodo base, caer a 44.30 ± 15.53 en la semana 3, para entonces mantenerse estable hasta los 3 meses seguimiento, el GE también presento una puntuación media estable (Tabla 4). En el último seguimiento realizado (6 meses), el estudio grupo presentó una mejoría de la puntuación media, lo que produjo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0.001$). El GC finalizó el seguimiento con un OR 6.875 para "hiposalivación glandular", IC95% 1.858 – 25.432; $p < 0.005$ (Suplementario 3).

	Toxicities	**TSG I**		**TSG II**		**Xerostomia Scale**		**Trismus**	
Time	**Measures** / **Group**	**Mean ± SD**	***p*-value***	**Mean ± SD**	***p*-value***	**Mean ± SD**	***p*-value***	**Mean ± SD**	***p*-value***
Baseline	Control	41.77 ± 23.62	0.282	53.42 ± 26.08	0.179	19.73 ± 6.44	0.089	48.65 ± 7.66	0.012*
	Study	44.59 ± 17.22		57.70 ± 21.38		23.26 ± 7.47		42.41 ± 10.71	
Week 1	Control	32.15 ±	0.008*	44.65 ±	0.032*	27.04±	0.393[T]	46.85 ±	0.190

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

		21.85		20.74		7.59		7.46	
	Study	41.89 ± 17.17		52.93 ± 19.03		28.93 ± 8.33		43.74 ± 10.13	
Week 3	Control	29.96 ± 21.35	0.015*	42.73 ± 27.07	0.113	33.62 ± 9.69	0.922^{T}	44.77 ± 7.16	0.735
	Study	35.56 ± 13.25		44.30 ± 15.53		33.89 ± 10.57		43.67 ± 10.00	
Week 6	Control	24.23 ± 17.19	0.001*	41.58 ± 29.61	0.015*	37.27 ± 10.13	0.493	43.12 ± 8.32	0.748
	Study	35.74 ± 12.72		45.07 ± 14.91		35.89 ± 10.12		42.67 ± 11.83	
15 days Follow-up	Control	22.15 ± 13.34	0.000*	41.08 ± 28.19	0.054	35.31 ± 9.90	0.957	44.08 ± 8.89	0.979
	Study	34.30 ± 12.41		44.00 ± 16.70		35.22± 11.02		43.81 ± 10.94	
2 months Follow-up	Control	26.12 ± 14.05	0.000*	39.85 ± 23.27	0.017*	32.69 ± 9.78	0.722^{T}	46.00 ± 6.50	0.544
	Study	38.89 ± 13.20		46.81 ± 15.68		33.63 ± 9.26		44.19 ± 10.75	
3 months Follow-up	Control	22.62 ± 11.19	0.000*	41.00 ± 26.22	0.011*	28.27 ± 9.24	0.096^{T}	46.65± 6.09	0.218
	Study	37.44 ± 13.18		46.93 ± 14.00		32.56 ± 9.15		44.33 ± 9.12	
6 months Follow-up	Control	28.62 ± 18.25	0.001*	40.77 ± 20.25	0.001*	24.69 ± 8.81	0.010*^{T}	46.62 ± 7.32	0.950
	Study	39.78 ± 14.21		51.81 ± 14.78		30.89 ± 7.98		46.19 ± 8.31	

Tabla 4. Medias de las evaluaciones de SGT I, SGT II, xerostomía y trismo, en el período basal y a las 3 semanas de tratamiento, y en el período de seguimiento. * Cuando el valor p fue estadísticamente significativo. DE = desviación estándar; TSG I = prueba global salival no estimulada; TSG II = prueba global salival estimulada. *Nota*: Las pruebas t de Student se comunicaron cuando fue posible (T), pero la mayoría de las comparaciones de grupos se realizaron mediante la prueba de Mann-Whitney.

Para la xerostomía, las medias fueron similares en ambos grupos durante todo el estudio, con el XI medio GC = 28.82 ± 8.94 y XI medio GE = 31.78 ± 9.23.

La figura 2 ilustra la variación que las medidas de TSG I, de TSG II y de xerostomía sufrieron a lo largo del tratamiento.

3.6. Trismo

La apertura bucal no sufrió grandes cambios durante todo el periodo de seguimiento, en ambos grupos (Suplementario 2).

4. Discusión

Es por resultados como los que encontramos, que así como la MASCC, la ESMO (European Society for Medical Oncology) y la WALT (Word Association Laser Therapy), también incluyeron la recomendación de la FBM para la profilaxis y manejo no solo de la OM, como también de otras toxicidades orales asociadas al tratamiento antineoplasico [7,11,15,16]. La primera directriz de la MASCC que recomendó la FBM profiláctica para la MO, se refería específicamente a pacientes que recibían RT de cabeza y cuello, sin QT concomitante, situación en que se relata de una frecuencia de aproximadamente el 90% de desarrollo de MO clínicamente significativa [10,11]. Pero en su última actualización también incluyó la recomendación de la FBM profiláctica para pacientes que reciben QRT, y en este caso se relata que el 100% de los pacientes pueden llegar a presentar MO clínicamente significativa [10,11]. Nuestras observaciones corroboran estos datos, ya que todos los pacientes del estudio experimentaron algún grado de OM, pero, por otro lado, ningún paciente, de ambos grupos, alcanzó el grado IV de MO (OMS) durante el tratamiento.

Se atribuye a la FBM, la capacidad de mitigar los efectos fisiopatológicos causadores de los daños celulares, una vez que esta promueve el control de la oxidación celular y modulación de la inflamación [11,28,29]. Seguramente por eso se observaron diferencias entre los grupos, y el que recibió FBM, mostro una MO con inicio tardío. Solamente el 15.8% de los pacientes que desarrollaron MO en la primera semana de tratamiento eran del GE, y hasta la segunda y tercera semana, ningún paciente de este grupo presentó MO grade 3, situación similar a la relatada por Oton-Leite et al. y Antunes et al. [30,31] Finalmente, a los dos meses de seguimiento ningún paciente del GE presentaba MO, mientras que, el 23.1% del GC seguía presentando MO grado 1. Estés hallazgos son consistentes con estudios previos que han demostrado la eficacia de la FBM en acelerar la cicatrización y reducir el tiempo de duración de MO [15,30,31]. Además de la aplicación de FBM, se ha sugerido que variables, como la ubicación y el estadio del tumor, y los factores individuales, como la edad (jóvenes) y el género (femenino), son predictores de riesgo para el desarrollo y la gravedad de la MO [32], lo que no se verificó en nuestra cohorte, que a través de una regresión logística encontró solamente el grupo de intervención ejerció influencia sobre la MO.

Siguiendo con la identificación de los efectos fisiológicos promocionados por la FBM, está la capacidad de regular el estrés oxidativo celular [33,34], y consecuentemente controlar los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1β y TNF- α), antiinflamatorias (IL-10 y TGF-β), y factores de crecimiento (NF-κB), presentes en las mucosas y saliva de los pacientes

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

sometidos a los regímenes antineoplásicos [30,35,36]. Se han logrado avances considerables a respecto de la comprensión de la patogénesis de la MO [29], y es conocido que el aumento del nivel de todas estas citocinas durante y al final del tratamiento antineoplásico, es uno de los principales factores inductores de daño celular [29,35]. Otros estudios investigaron la acción de estas citocinas sobre las células de las glándulas salivares y también sobre el desarrollo de la candidiasis oral [30].

Oton-Leite et al. [30] relataron que tras 35 sesiones de FBM, se observó una reducción significativa del nivel IL-6, y una concentración ligeramente inferior de TGF-β, IL-10, IL-1β y TNF-α, en la expresión salival de los pacientes del grupo FBM en comparación con el grupo de control, en la mayoría de los momentos evaluados, y sugerirían que unos niveles más bajos de citocinas producen un menor daño los tejidos celulares, debido a una respuesta inflamatoria menos exacerbada [33]. Al analizar estos datos juntamente a los resultados del TSG I y TSG II obtenidos en nuestro estudio, que por el contrario de lo que relató Louzeiro et al. [37] y en acuerdo con lo descrito anteriormente por Gonneli et al. [38], las alteraciones salivares presentaron un inicio tardío y fueron menos acentuadas en el GE, lo que reflejo en una diferencia significativa entre los grupos. Con base en lo anteriormente descrito, planteamos la hipótesis de que, la FBM no solamente ejerce un factor protector sobre las células de la mucosa oral, sino que también, sobre la capacidad regenerativa de las células acinares. Previniendo la fibrosis tisular, y consecuentemente la reducción de la función glandular, lo que permite mantener una normalidad en cuantidad de saliva producida, evitando otra de las complicaciones orales más frecuentes y preocupantes, la hiposalivación [15,37,39]. Nuestra hipótesis se respalda en el estudio de Bomfin et al. [40] que informa una mayor apoptosis de las células epiteliales acinares-ductales, cuando se verificó niveles más altos de las citocinas citadas anteriormente.

La saliva desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de múltiples funciones en la cavidad oral [41], por eso, una condición de hiposalivación puede producir cambios en la composición de la microflora oral, además de repercutir negativamente en la xerostomía y empeorar la calidad de vida de los pacientes [37,39]. Entre los cambios en la composición de la microflora oral, está la mayor susceptibilidad a sufrir infecciones por *Candida* spp. que, por su vez, también inducen la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1β e IL-6).

Además, los cambios en la cantidad de saliva pueden acompañarse de una sensación de boca seca, la xerostomía [15,38]. Situación que preocupa, pues suele estar vinculada a una disminución en la calidad de vida [15,37]. En nuestro estudio, en el periodo base, más de 80% de los pacientes de ambos grupos tenían una baja puntuación en el XI, señalando situación de "no xerostomía", pero mientras se avanzaba en el tratamiento, ambos grupos presentaron una escalada en el score del XI. Y aunque la escalada tenga sido menor en el GE, no se verificó diferencia significativa entre los grupos, concordando con los resultados presentados por Louzeiro et al. [37]. Una situación distinta de la que describen de Carvalho e Silva et al. [42], que observaron escores menores en el grupo de FBM, lo que resulta en una diferencia significativa en los síntomas de xerostomía verificado entre el grupo que recibió FBM y el grupo que no la recibió.

Con respecto a los efectos antiinflamatorios y analgésico atribuidos a la FBM [33,43],en nuestros pacientes el dolor experimentado fue similar en ambos grupos en la mayoría de las semanas. Solamente se verificó una diferencia significativa a favor del grupo de FBM en la semana 5 y en el seguimiento de 15 días, cuando se verificó un dolor menos intenso, comparado con el GC. Nuestros resultados no coinciden con los de otros autores [44,45], que relatan que la FBM fue eficaz e disminuir el dolor en todas las evaluaciones. En la misma línea, en nuestro estudio, no se verificó diferencias en la necesidad del uso de analgésicos entre los grupos. Resultado, que según informado por de Pauli et al. en su reciente revisión [44], es distinto de la mayor parte de la literatura disponible, ya que de los 6 estudios incluidos, que comparaban los grupos FBM y control, solamente 2 no reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Tales resultados pueden deberse a que en nuestro estudio se evaluó el dolor resultante del tratamiento antineoplásico en general, no se trata, por lo tanto, del dolor resultante de la MO como se mide en la mayoría de los estudios publicados [44].

En cuanto a la disgeusia, se observó que, el 100% los pacientes, de ambos grupos, experimentaron alguna alteración en la función gustativa durante el tratamiento, corroborando los datos presentados por Epstein et al. [46] . Curiosamente, observamos que, de manera similar al ocurrido en la MO, el grupo que recibió FBM presentó una progresión más lenta y desarrolló un menor grado de disgeusia, a lo largo del tratamiento, comparado al GC. Múltiples factores causales de disgeusia pueden estar presentes a la vez en el paciente oncológico. Además de la terapia antineoplásica, se pueden destacar la hipofunción de las glándulas salivares, y la infección por candidiasis oral [15,46]. Nuestra teoría es que la FBM, así como en la MO, promueve la proliferación y reparación de las células neuroepiteliales que constituyen las papilas gustativas. Se relató que, el cambio en el gusto durante la radioterapia suele coincidir con daño de la mucosa, lo que sugiere un daño a los componentes epiteliales de los receptores gustativos [46,47]. Todavía no hay estudios clínicos que utilizan la FBM para prevención de la disgeusia en pacientes a tratamiento antineoplásico [15], solamente hay una serie de casos, donde se utilizó la FBM para la mitigación de la MO en pacientes CCC y se observó una mejoría en el grado disgeusia [46].

Finalmente, con relación al trismo, aunque las medias de apertura bucal del GC estuvieron siempre por debajo de las medias del GE, no se verificó una diferencia significativa entre los grupos, y el porcentaje de pacientes en esta situación estuvo dentro del rango relatado por Watters et al., en su revisión, al inicio (95%IC = 10,8%-26,5%) hasta un pico de 44,1% a los 6 meses (95%IC = 34,7%-51,8%) [27]. Según los mismos autores [27], la situación de trismo empieza a aumentar inmediatamente después del tratamiento, y el porcentaje de pacientes que lo presentan, sigue aumentando durante los 6 meses posteriores. Nuestros resultados no corroboran esta observación, ya que, el final del tratamiento, lo que en nuestro estudio corresponde a la semana 6, es el momento en que se observa el mayor porcentaje de pacientes en situación de trismo, y a los 6 meses de seguimiento el porcentaje observado ya vuelve a ser similar a los valores del periodo base. No hay estudios clínicos que utilicen la FBM como prevención o tratamiento del trismo, para que se pueda contrastar con nuestros resultados [15]. Por otro lado, aunque la fibrosis parezca ser el principal factor para desarrollo del trismo, hay otros posibles factores causales en el paciente CCC [6,15], y en nuestro estudio la aplicación de la FBM se realizó en mucosa oral, o sea

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

era esperado que no se previniera el trismo decurrente de otro factor que no la fibrosis epitelial, aunque se sugiere un efecto sistémico de la FBM [48].

Entre las fortalezas de nuestro estudio están; primeramente, que se buscó cumplir a las recomendaciones para un protocolo estandarizado, informar de todos los criterios utilizados para medir y analizar las variables, permitiendo su reproducibilidad y facilitando la comparación de nuestros resultados a otros estudios que sigan los mismos principios. Segundo, que se buscó evaluar e incluir en el estudio, todos los efectos secundarios agudos producidos por la terapia para CCC, que la literatura sugiere de beneficios o mitigación por parte la FBM. Buscamos ofrecer el máximo de resultados posible, en formato de texto, tablas o gráficas, y conceptualizarlos de acuerdo con la literatura disponible sobre el tema hasta el presente momento. Finalmente, reconocemos también algunas limitaciones, empezando por, el tratamiento antineoplásico que se realiza según una planificación individual. Por lo tanto, no ha sido posible controlar la dosis y la distribución de la radiación (Gy). En segundo lugar, posible sesgo de evaluación, incluido el uso puntual de enjuagues y recubrimientos bucales. Todos los pacientes fueron instruidos a no utilizar ningún producto no recetado por el equipo médico, pero no se descarta la omisión del uso de productos no recomendados. Y finalmente, el seguimiento relativamente corto, evaluamos los efectos hasta los 6 meses después del tratamiento, por lo tanto no demostró cual el efecto ejerce la FBM a largo plazo, sobre todo con respecto a las variables como la xerostomía, la disgeusia, la hiposalivación y el trismo, que según la literatura, siguen desarrollando años después de finalizado el tratamiento [15,46].

5. Conclusiones

El análisis de resultados obtenidos de este estudio, proporcionan una visión detallada con respecto a cómo la FBM influye en los efectos adversos en la cavidad oral producidos por el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Aunque la FBM no actúe de manera a evitar los efectos tóxicos del tratamiento antineoplásico, se puede concluir que; teniendo en cuenta los parámetros utilizados y el tiempo de seguimiento de este estudio, la FBM mostró su capacidad de retrasar el inicio y disminuir la gravedad de la MO y la hiposalivación; mitigar el dolor y la disgeusia en sus momentos críticos (5 semanas y 15 días seguimiento, y 6 semanas y 15 días seguimiento, respectivamente) ; pero no produjo mejoraría global ni empeoramiento en relación a la xerostomía, trismo, y uso de analgésicos.

Expresiones de gratitud

Los autores desean agradecer a la Unidad de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico Universitario da Santiago (CHUS) por toda su asistencia, especialmente a los Drs. Cascallar-Caneda y Victoria-Fernández, y a las enfermeras Yoli, Montse, Teresa y Eva. A todos los pacientes que aceptaron participar del estudio y sus familiares, vuestra participación fue fundamental para juntos podamos contribuir a la ciencia.

Bibliografía

1. Epstein JB, Barasch A. Oral and Dental Health in Head and Neck Cancer Patients. *Cancer Treat Res*. 2018;174:43-57. doi:10.1007/978-3-319-65421-8_4

2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. Cancer Tomorrow, International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory 2022 (version 1.1). Published 2024. Accessed March 30, 2024. https://gco.iarc.who.int

3. Anderson G, Ebadi M, Vo K, Novak J, Govindarajan A, Amini A. An Updated Review on Head and Neck Cancer Treatment with Radiation Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19). doi:10.3390/cancers13194912

4. Elad S, Yarom N, Zadik Y, Kuten-Shorrer M, Sonis ST. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):57-77. doi:10.3322/caac.21704

5. Bethesda MU <02/16/2024>. [PMID: 26389320]. National Cancer Institute. PDQ® Supportive and Palliative Care Editorial Board. PDQ Oral Complications of Cancer Therapies. Accessed April 2, 2024. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-hp-pdq

6. Sollecito TP, Helgeson ES, Lalla R V, et al. Reduced mouth opening in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy: an analysis of the Clinical Registry of Dental Outcomes in Head and Neck Cancer Patients (OraRad). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2024;137(3):264-273. doi:10.1016/j.oooo.2023.11.012

7. Mercadante V, Jensen SB, Smith DK, et al. Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(25):2825-2843. doi:10.1200/JCO.21.01208

8. Ho J, Camilli G, Griffiths JS, Richardson JP, Kichik N, Naglik JR. Candida albicans and candidalysin in inflammatory disorders and cancer. *Immunology*. 2021;162(1):11-16. doi:10.1111/imm.13255

9. Rodrigues-Oliveira L, Kowalski LP, Santos M, et al. Direct costs associated with the management of mucositis: A systematic review. *Oral Oncol*. 2021;118:105296. doi:https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105296

10. Villa A, Sonis ST. An update on pharmacotherapies in active development for the management of cancer regimen-associated oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(5):541-548. doi:10.1080/14656566.2020.1718652

11. Elad S, Cheng KKF, Lalla R V, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423-4431. doi:10.1002/cncr.33100

12. Hamblin MR, Nelson ST, Strahan JR. Photobiomodulation and Cancer: What Is the Truth? *Photomed Laser Surg*. 2018;36(5):241-245. doi:10.1089/pho.2017.4401

13. Bensadoun R-J, Epstein JB, Nair RG, et al. Safety and efficacy of photobiomodulation therapy in oncology: A systematic review. *Cancer Med*. 2020;9(22):8279-8300. doi:10.1002/cam4.3582

14. de Paull Paglioni M, Araújo ALD, Arboleda LPA, et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review. *Oral Oncol*. 2019;93:21-28. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.04.004

15. Robijns J, Nair RG, Lodewijckx J, et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. *Front Oncol*. 2022;12:927685. doi:10.3389/fonc.2022.927685

16. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v139-51. doi:10.1093/annonc/mdv202

17. Kauark-Fontes E, Migliorati CA, Epstein JB, et al. Twenty-year analysis of photobiomodulation clinical studies for oral mucositis: a scoping review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023;135(5):626-641. doi:10.1016/j.oooo.2022.12.010

18. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053

19. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group the C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*. 2010;8(1):18. doi:10.1186/1741-7015-8-18

20. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(7):40. doi:10.1007/s11864-017-0484-y

21. Alvarez PB, Perez-Sayáns M, Alves MGO, et al. Dental management prior to radiation therapy in patients with head and neck cancer. *Indian J Cancer*. 2018;55(3):251-256. doi:10.4103/ijc.IJC_20_18

22. Organization WH. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*. World Health Organization; 1979. https://iris.who.int/handle/10665/37200

23. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(4):244-248. doi:https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00411.x

24. Boñar-Álvarez P, Padin-Iruegas E, Chamorro-Petronacci C, et al. Assessment of saliva and oral candidiasis levels 12, 24 and 36 months after radiotherapy in patients with head and neck cancer. *J Stomatol oral Maxillofac Surg*. 2021;122(6):566-572. doi:10.1016/j.jormas.2020.09.016

25. Serrano C, Farina MP, Perez C, Fernandez M, Forman K, Carrasco M. Translation and validation of a Spanish version of the xerostomia inventory. *Gerodontology*. 2016;33(4):506-512. doi:10.1111/ger.12196

26. Pérez-Jardón A, Pérez-Sayáns M, Peñamaría-Mallón M, et al. Xerostomia, the perception of general and oral health and health risk behaviours in people over 65 years of age. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):982. doi:10.1186/s12877-022-03667-3

27. Watters AL, Cope S, Keller MN, Padilla M, Enciso R. Prevalence of trismus in patients with head and neck cancer: A systematic review with meta-analysis. *Head Neck*. 2019;41(9):3408-3421. doi:10.1002/hed.25836

28. Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, et al. Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis. *J Dent Res*. 2016;95(7):725-733. doi:10.1177/0022034516641890

29. Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):4023-4033. doi:10.1007/s00520-019-04893-z

30. Oton-Leite AF, Silva GBL, Morais MO, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med*. 2015;47(4):296-305. doi:10.1002/lsm.22349

31. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):297-302. doi:10.1016/j.radonc.2013.08.010

32. Wardill HR, Sonis ST, Blijlevens NMA, et al. Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. *Support Care Cancer*. 2020;28(11):5059-5073. doi:10.1007/s00520-020-05579-7

33. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*. 2017;4(3):337-361. doi:10.3934/biophy.2017.3.337

34. Thieme S, Ribeiro JT, Dos Santos BG, et al. Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. *Support Care Cancer*. 2020;28(2):867-876. doi:10.1007/s00520-019-04889-9

35. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013;21(7):2075-2083. doi:10.1007/s00520-013-1810-y

36. Liu Q, Wu H, Zhang H, et al. Heat Shock Protein Is Associated with Inhibition of Inflammatory Cytokine Production by 630 nm Light-Emitting Diode Irradiation in Fibroblast-Like Synoviocytes Based on RNA Sequencing Analysis. *Photobiomodulation, photomedicine, laser Surg*. 2022;40(11):751-762. doi:10.1089/photob.2022.0041

37. Louzeiro GC, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Salum FG. Effect of photobiomodulation on salivary flow and composition, xerostomia and quality of life of patients during head and neck radiotherapy in short term follow-up: A randomized controlled clinical trial. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2020;209. doi:10.1016/j.jphotobiol.2020.111933

38. Gonnelli FAS, Palma LF, Giordani AJ, et al. Low-Level Laser for Mitigation of Low Salivary Flow Rate in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiochemotherapy: A Prospective Longitudinal Study. *Photomed Laser Surg*. 2016;34(8):326-330. doi:10.1089/pho.2016.4104

39. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R-J, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*. 2017;6(12):2918-2931. doi:10.1002/cam4.1221

40. Bomfin LE, Braga CM, Oliveira TA, et al. 5-Fluorouracil induces inflammation and oxidative stress in the major salivary glands affecting salivary flow and saliva composition. *Biochem Pharmacol*. 2017;145:34-45. doi:10.1016/j.bcp.2017.08.024

41. Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog*. 2019;15(11):e1008058. doi:10.1371/journal.ppat.1008058

42. de Carvalho E Silva RM, Mendes FM, Degasperi GR, Pinheiro SL. Photobiomodulation for the management of xerostomia and oral mucositis in patients with cancer: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):101. doi:10.1007/s10103-023-03760-y

43. Hamblin MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem Photobiol*. 2018;94(2):199-212. doi:10.1111/php.12864

44. de Pauli Paglioni M, Alves CGB, Fontes EK, et al. Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cancer treatment? A systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(11):4043-4054. doi:10.1007/s00520-019-04939-2

45. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraja BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2012;104(3):349-354. doi:10.1016/j.radonc.2012.06.011

46. Epstein JB, de Andrade e Silva SM, Epstein GL, Leal JHS, Barasch A, Smutzer G. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. *Support Care Cancer*. 2019;27(12):4587-4595. doi:10.1007/s00520-019-04758-5

47. Nguyen HM, Reyland ME, Barlow LA. Mechanisms of taste bud cell loss after head and neck irradiation. *J Neurosci*. 2012;32(10):3474-3484. doi:10.1523/JNEUROSCI.4167-11.2012

48. da Silva TG, Ribeiro RS, Mencalha AL, de Souza Fonseca A. Photobiomodulation at molecular, cellular, and systemic levels. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):136. doi:10.1007/s10103-023-03801-6

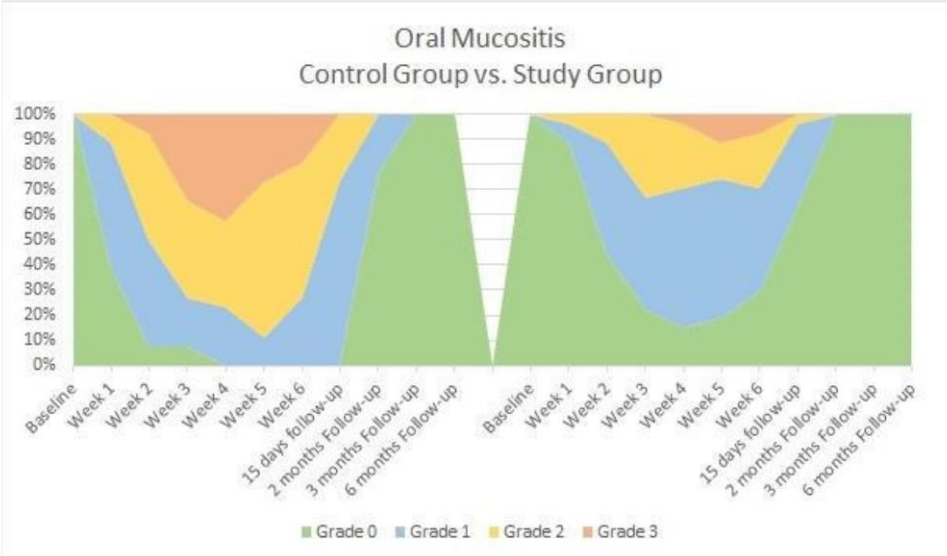


Figura 1. Graphic of the variation of assessment of outcome OM over the time of treatment and follow-up.

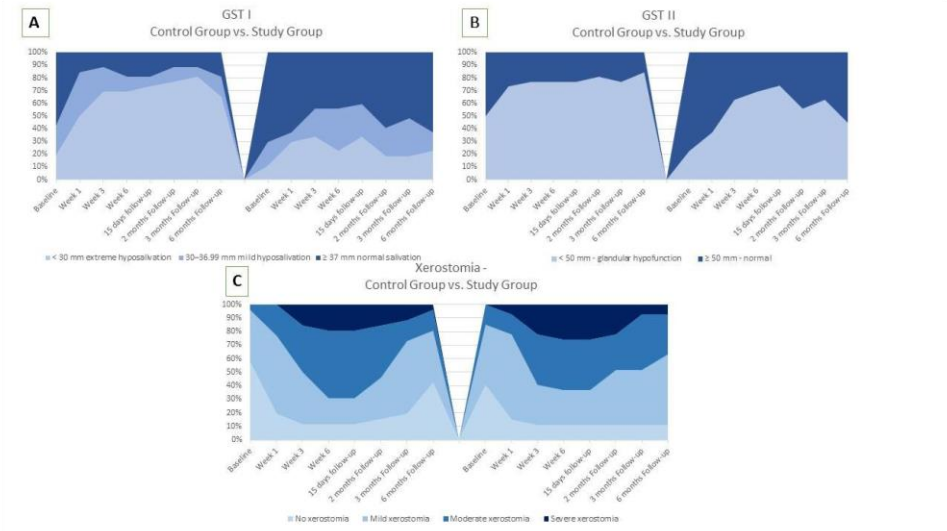


Figura 2. Graphic of the variation of assessment of outcomes over the time of treatment and follow-up. **2a.** TSG I **2b.** TSG II **2c.** Xerostomia.

Time	Group	No pain	Mild pain	Moderate pain	Severe pain	Worst possible pain	*p*-value
Baseline	Control	15 (57.7%)	6 (23.1%)	5 (19.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.575
	Study	12 (44.4%)	6 (22.2%)	7 (25.9%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	
Week 1	Control	5 (19.2%)	9 (34.6%)	8 (30.8%)	4 (15.4%)	0 (0.0%)	0.816
	Study	4 (14.8%)	11 (40.7%)	10 (37%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	
Week 2	Control	1 (3.8%)	8 (30.8%)	13 (50%)	4 (15.4%)	0 (0.0%)	0.138
	Study	3 (11.1%)	2 (7.4%)	14 (51.9%)	6 (22.2%)	2 (7.4%)	
Week 3	Control	1 (3.8%)	2 (7.7%)	10 (38.5%)	12 (46.2%)	1 (3.8%)	0.645
	Study	2 (7.4%)	2 (7.4%)	15 (55.6%)	7 (25.9%)	1 (3.7%)	
Week 4	Control	1 (3.8%)	0 (0.0%)	9 (34.6%)	16 (61.5%)	0 (0.0%)	0.053
	Study	1 (3.7%)	3 (11.1%)	11 (40.7%)	9 (33.3%)	3 (11.1%)	
Week 5	Control	0 (0.0%)	1 (3.8%)	7 (26.9%)	16 (61.5%)	2 (7.7%)	0.101
	Study	0 (0.0%)	5 (18.5%)	11 (40.7%)	8 (29.6%)	3 (11.1%)	
Week 6	Control	0 (0.0%)	2 (7.7%)	6 (23.1%)	14 (53.8%)	4 (15.4%)	0.529
	Study	2 (7.4%)	3 (11.1%)	9 (33.3%)	11 (40.7%)	2 (7.4%)	
15 days Follow-up	Control	1 (3.8%)	6 (23.1%)	7 (26.9%)	10 (38.5%)	2 (7.7%)	0.114
	Study	3 (11.1%)	7 (25.9%)	13 (48.1%)	4 (14.8%)	0 (0.0%)	
2 months Follow-up	Control	3 (11.5%)	14 (53.8%)	8 (30.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0.137
	Study	9 (33.3%)	9 (33.3%)	8 (29.6%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	
3 months Follow-up	Control	9 (34.6%)	14 (53.8%)	2 (7.7%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0.792
	Study	13 (48.1%)	11 (40.7%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	
6 months Follow-up	Control	21 (80.8%)	5 (19.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.639
	Study	20 (74.1%)	5 (18.5%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Suplementario 1. Chi² and *p*-value to pain severity; no pain (0), mild pain (1 – 3), moderate (4 – 6), severe (7 – 10). * When the *p*-value was statistically significant.

	Outcome	Analgesics			Mucositis			Trismus			TSG II		
Time	Group	n (%)		*p*-value	n (%)		*p*-value	n (%)		*p*-value	n (%)		*p*-value
		No	Yes		No	Yes		No	Yes		No	Yes	
Baseline	Control	20 (76.9)	6 (23.1)	0.101	26 (100)	0 (0)	-	25 (96.2)	1 (3.8)	0.351	13 (50)	13 (50)	0.035*
	Study	15 (55.6)	12 (44.4)		27 (100)	0 (0)		23 (85.2)	4 (14.8)		6 (22.2)	21 (77.8)	
Week 1	Control	15 (57.7)	11 (42.3)	0.669	10 (38.5)	16 (61.5)	0.000*	24 (92.3)	2 (7.7)	0.669	19 (73.1)	7 (26.9)	0.008*
	Study	14 (51.9)	13 (48.1)		24 (88.9)	3 (11.1)		23 (85.2)	4 (14.8)		10 (37)	17 (63)	
Week 2	Control	11 (42.3)	15 (46.9)	0.695	2 (7.7)	24 (92.3)	0.002*						
	Study	10 (37)	17 (63)		12 (44.4)	15 (55.6)							
Week 3	Control	7 (26.9)	19 (73.1)	0.691	2 (7.7)	24 (92.3)	0.250	23 (88.5)	3 (11.5)	0.704	20 (76.9)	6 (23.1)	0.268
	Study	6 (22.2)	21 (77.8)		6 (22.2)	21 (77.8)		22 (81.5)	5 (18.5)		17 (63)	10 (37)	
Week 4	Control	6 (23.1)	20 (76.9)	0.941	0 (0)	26 (100)	0.111						
	Study	6 (22.2)	21 (77.8)		4 (14.8)	23 (85.2)							
Week 5	Control	4 (15.4)	22 (84.6)	0.525	0 (0)	26 (100)	0.051						
	Study	6 (22.2)	21 (77.8)		5 (18.5)	22 (81.5)							
Week 6	Control	3 (11.5)	23 (88.5)	0.478	0 (0)	26 (100)	0.004*	22 (84.6)	4 (15.4)	0.215	20 (76.9)	6 (23.1)	0.589
	Study	5 (18.5)	22 (81.5)		8 (29.6)	19 (70.4)		19 (70.4)	8 (29.6)		19 (70.4)	8 (29.6)	
15 days Follow-up	Control	8 (30.8)	18 (69.2)	0.630	0 (0)	26 (100)	0.000*	22 (84.6)	4 (15.4)	0.525	20 (76.9)	6 (23.1)	0.810
	Study	10 (37)	17 (63)		17 (63)	10 (37)		21 (77.8)	6 (22.2)		20 (74.1)	7 (25.9)	
2 months Follow-up	Control	21 (80.8)	5 (19.2)	0.026*	20 (76.9)	6 (23.1)	0.010*	25(96.2)	1 (3.8)	0.351	21 (80.8)	5 (19.2)	0.049*

	Study	14 (51.9)	13 (48.1)		27 (100)	0 (0)		23 (85.2)	4 (14.8)		15 (55.6)	12 (44.4)	
3 months Follow-up	**Control**	23 (88.5)	3 (11.5)	0.181	26 (100)	0 (0)	-	25(96.2)	1 (3.8)	0.610	20 (76.9)	6 (23.1)	0.268
	Study	20 (74.1)	7 (25.9)		27 (100)	0 (0)		24 (88.9)	3 (11.1)		17 (63)	10 (37)	
6 months Follow-up	**Control**	23 (88.5)	3 (11.5)	1.000	26 (100)	0 (0)	-	25(96.2)	1 (3.8)	1.000	22 (84.6)	4 (15.4)	0.002*
	Study	24 (88.9)	3 (11.1)		27 (100)	0 (0)		25 (92.6)	1 (7.4)		12 (44.4)	15 (55.6)	

Suplementario 2. Chi² and *p*-value to dichotomic evaluation (yes / no) for Analgesic use, Mucositis, Trismus and Salivary Global Test II (GST , grupo control vs. grupo estudio. * When the *p*value was statistically significant.

Time	TSG I			TSG II		
	Covariate			Covariate		
		Univariate OR (95% CI)	*p* value		Univariate OR (95% CI)	*p* value
Baseline	normal salivation Vs. extreme hyposalivation	2.111 (0.433 – 10.284)	0.355	normal glandular function Vs. glandular hypofunction	3.500 (1.066 – 11.495)	0.039*
	normal salivation Vs. mild hyposalivation	1.520 (0.388 - 5.960)	0.548			
Week 1	normal salivation Vs. extreme hyposalivation	6.906 (1.702 – 28.026)	0.007*	normal glandular function Vs. glandular hypofunction	4.614 (1.437 - 14.817)	0.010*
	normal salivation Vs. mild hyposalivation	19.125 (2.919 - 125.319)	0.002*			
Week 3	normal salivation Vs. extreme hyposalivation	19.125 (2.919 - 125.319)	0.002*	normal glandular function Vs. glandular hypofunction	1.961 (0.590 - 6.517)	0.272
	normal salivation Vs. mild hyposalivation	3.333 (0.588 - 18.891)	0.174			
Week 6	normal salivation Vs. extreme hyposalivation	7.200 (1.787 - 29.011)	0.005*	normal glandular function Vs. glandular hypofunction	1.404 (0.410 - 4.805)	0.589
	normal salivation Vs. mild hyposalivation	0.800 (0.150 - 4.258)	0.794			
15 days Follow-up	normal salivation Vs. extreme hyposalivation	4.644 (1.239 - 17.413)	0.023*	normal glandular function Vs. glandular hypofunction	1.167 (0.333 - 4.089)	0. 810
	normal salivation Vs. mild hyposalivation	0.629 (0.095 - 4.177)	0.631			
2 months Follow-up	normal salivation Vs. extreme hyposalivation	0.267 (0.052 - 1.361)	0.112	normal glandular function Vs. glandular hypofunction	3.360 (0.976 - 11.563)	0.055
	normal salivation Vs. mild hyposalivation	0.991 (0.934 - 1.052)	0.769			
3 months Follow-up	normal salivation Vs. extreme hyposalivation	21.333 (4.416 – 103.066)	< 0.001*	normal glandular function Vs. glandular hypofunction	1.961 (0.590 – 6.517)	0.272
	normal salivation Vs. mild hyposalivation	2.667 (0.417 - 17.046)	0.300			
6 months Follow-up	normal salivation Vs. extreme hyposalivation	19.600 (4.025 - 95.449)	< 0.001*	normal glandular function Vs. glandular hypofunction	6.875 (1.858 - 25.432)	0.004*
	normal salivation Vs. mild hyposalivation	1.167 (0.160 – 8.526)	0.879			

Suplementario 3. The OR for to determine if the group was a predictor of the decrease in saliva produced was calculated. The statistical analysis for the univariate OR was performed using binary logistic regression analysis. For reference values, we used "normal salivation" for the GST I and "normal glandular function" for the GST II.

* When the *p*-value was statistically significant. OR = Odds Ratio; CI = confidence interval; GST I = no stimulated salivary global test; GST II = stimulated salivary global test.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8
Índice de figuras y tablas

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

8.1. FIGURAS

Figura 1. Protocolo de fotobiomodulación para ORN. 86

8.2. TABLAS

Tabla 1. Protocolo de FBM para control de los efectos adversos post-extración de terceros molares utilizado en el artículo 2 y desarrollado en base a los datos disponibles em la literatura y en los resultados del artículo 1. 73

Tabla 2. Protocolo de FBM para cicatrización del tejido óseo y peri-implantar, desarrollado en base a los datos disponibles em la literatura y utilizado en el artículo 3. 76

Tabla 3. Protocolo de FBM para SBA, desarrollado con base a los datos disponibles em la literatura y en los resultados del artículo 4. 79

Tabla 4. Protocolo de FBM para mucositis y otros efectos adversos al tratamiento antineoplásico para el CCC, desarrollado con base a los datos disponibles en la literatura y utilizado en el artículo no publicado. 87

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

9
Anexos

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

9.1. ANEXO 1. DICTÁMENES DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

SERVIZO GALEGO de SAÚDE | Xerencia do Servizo Galego de Saúde

galicia

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 21 de septiembre de 2021 el estudio:

Título: Efecto del láser de baja potencia en el tratamiento del dolor post-operatorio tras la extracción de cordales inferiores. Ensayo clínico a boca partida con aleatorización a simple ciego
Versión: v3
Promotor/a: Mario Pérez Sayáns García
Investigador/a: Mario Pérez Sayáns García
Código de Registro: 2021/277

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (30/09/2021 12:46)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SAOC-B4G4-BOAH-OF4O-TMCM-KKHX-C809-L163-2998-8110-18

NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
Xacobeo 21·22

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

SERVIZO GALEGO de SAÚDE | Xerencia do Servizo Galego de Saúde

galicia

Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidenta
Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Vicepresidenta
María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría.

Secretaria
Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia.

Vicesecretaria
Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria.

Vocales
Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Beatriz Bernardez Ferrán. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria
Cristina Blanco Freire. Enfermera.
Francisco Campos Pérez. Licenciado en Biología.
Jesús Fernández Álvarez. Miembro lego.
Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho.
Eva Marcos Doldán. Analista-programadora.
Jesús Prego Domínguez. Enfermero.
Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica.
Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (30/09/2021 12:46)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SAOC-B4G4-BOAH-OF4O-TMCM-KKHX-C809-L163-2998-8110-18

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Xacobeo 21·22

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

CEIm de Galicia
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
ceic@sergas.es

galicia

DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó la propuesta del estudio con producto sanitario:

Título: Comportamiento de los tejidos periimplantarios sobre el pilar multi-posición recto estético slim anti-rotacional Galimplant
Código del promotor:
Código de Registro: 2019/169
Promotor: NUEVA GALIMPLANT S.L.U
Versión/fecha del protocolo y Hoja de Información al Paciente: v2

Que este Comité ha realizado la evaluación del ensayo de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y considera que:

1. El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados.
2. Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
3. El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
4. El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 28/05/2019.

Que se llevará a cabo por el investigador Abel García García, Mario Pérez-Sayáns García del centro Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela.

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 - para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el Comité tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del mismo es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés, se ausentará durante la evaluación.

En Santiago de Compostela

Documento asinado dixitalmente por:
Paula López Vázquez (31/05/2019 09:01)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SAOC-X4C4-BOAH-OF4O-TSNT-K155-9286-0795-89

Xacobeo 2021

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

CEIm de Galicia
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
ceic@sergas.es

galicia

Anexo I : Composición del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.
Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula Mª López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Belen Pérez Marcos (Vicesecretaria). Farmacéutica de Atención Especializada
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana Mª Cruz del Río. Trabajadora Social.
Ana Belen Cruz Valiño. Licenciada en Derecho.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
Mª José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Jorge Prado Casal. Licenciado en CC. Físicas. Experto en Protección de Datos.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.
Juan Vázquez Lago. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Mª Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.

Documento asinado dixitalmente por:
Paula López Vázquez (31/05/2019 09:01)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SAOC-X4C4-BOAH-OF4O-TSNT-K155-9286-0795-89

Xacobeo 2021

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

SERVIZO GALEGO de SAÚDE | Xerencia do Servizo Galego de Saúde

galicia

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 21 de septiembre de 2021 el estudio:

Título: Efecto de la vitamina E Tópica (VeaOris) y la fotobioestimulación en la prevención de las lesiones orales provocadas por el tratamiento antineoplásico y la radioterapia. Ensayo clínico randomizado aleatorizado a simple ciego
Versión: Versión 2. 01/07/2021 y HIP/CI Versión: v.2º. fecha 14 /08/2021
Promotor/a: Pilar Gándara Vila
Investigador/a: Pilar Gándara Vila, Mario Pérez Sayáns García
Código de Registro: 2021/262

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (30/09/2021 12:46)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SAOC-D4G4-BOAH-OF4O-THFY-AS0W-7N5F-4163-2998-8103-07

NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
Xacobeo 21·22

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

SERVIZO GALEGO de SAÚDE | Xerencia do Servizo Galego de Saúde

galicia

Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidenta
Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Vicepresidenta
María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría.

Secretaria
Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia.

Vicesecretaria
Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria.

Vocales
Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Beatriz Bernardez Ferrán. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria
Cristina Blanco Freire. Enfermera.
Francisco Campos Pérez. Licenciado en Biología.
Jesús Fernández Álvarez. Miembro lego.
Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho.
Eva Marcos Doldán. Analista-programadora.
Jesús Prego Domínguez. Enfermero.
Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica.
Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (30/09/2021 12:46)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SAOC-D4G4-BOAH-OF4O-THFY-AS0W-7N5F-4163-2998-8103-07

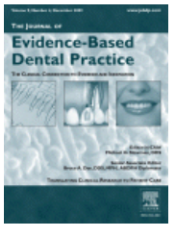
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Xacobeo 21·22

9.2. ANEXO 2. AUTORIZACIONES

9.2.1. Autorización artículo 1

RightsLink

Sign in/Register



IS THE PHOTOBIOMODULATION THERAPY EFFECTIVE IN CONTROLLING POST-SURGICAL SIDE EFFECTS AFTER THE EXTRACTION OF MANDIBULAR THIRD MOLARS? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Author:
GISELA CRISTINA VIANNA CAMOLESI,FÁBIO FRANÇA VIEIRA E SILVA,PATRICIA VERÓNICA AULESTIA-VIERA,XABIER MARICHALAR-MENDÍA,PILAR GÁNDARA-VILA,MARIO PÉREZ-SAYÁNS

Publication: Journal of Evidence Based Dental Practice

Publisher: Elsevier

Date: June 2024

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Inc.

Journal Author Rights

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights

BACK CLOSE WINDOW

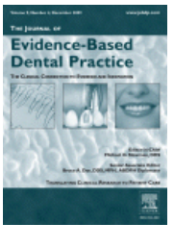
© 2025 Copyright - All Rights Reserved | Copyright Clearance Center, Inc. | Privacy statement | Data Security and Privacy | For California Residents | Terms and ConditionsComments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9.2.2. Autorización artículo 2

RightsLink

Sign in/Register



PAIN, OEDEMA AND TRISMUS RESPONSES FOLLOWING PHOTOBIOMODULATION THERAPY IMMEDIATELY AFTER LOWER THIRD MOLAR EXTRACTION: RESULTS OF A RANDOMIZED, DOBLE-BLIND AND SPLIT MOUTH CLINICAL TRIAL

Author:
GISELA CRISTINA VIANNA CAMOLESI,AHMED SAMIR EL KATTAN,JOSÉ LOPEZ-LOPEZ,ANDRÉS BLANCO-CARRIÓN,ABEL GARCÍA-GARCÍA,PILAR GÁNDARA-VILA,MARIO PÉREZ-SAYÁNS

Publication: Journal of Evidence Based Dental Practice

Publisher: Elsevier

Date: March 2025

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Inc.

Journal Author Rights

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights

BACK CLOSE WINDOW

© 2025 Copyright - All Rights Reserved | Copyright Clearance Center, Inc. | Privacy statement | Data Security and Privacy | For California Residents | Terms and ConditionsComments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

9.2.3. Autorización artículo 3

As a library, NLM provides access to scientific literature. Inclusion in an NLM database does not imply endorsement of, or agreement with, the contents by NLM or the National Institutes of Health.
Learn more: PMC Disclaimer | PMC Copyright Notice

WILEY Open Access Collection

Clin Oral Implants Res. 2022 Dec 28;34(2):137–147. doi: 10.1111/clr.14026

Photobiomodulation in dental implant stability and post-surgical healing and inflammation. A randomised double-blind study

Gisela C V Camolesi [1,2], José M Somoza-Martín [1,2], Maria D Reboiras-López [1,2], Fabio Camacho-Alonso [3], Andrés Blanco-Carrión [1,2], Mario Pérez-Sayáns [1,2,✉]

Author information Article notes ▾ Copyright and License information

© 2022 The Authors. *Clinical Oral Implants Research* published by John Wiley & Sons Ltd.

This is an open access article under the terms of the http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/ License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

PMC Copyright notice

PMCID: PMC10107821 PMID: 36541106

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9.2.4. Autorización artículo 4

As a library, NLM provides access to scientific literature. Inclusion in an NLM database does not imply endorsement of, or agreement with, the contents by NLM or the National Institutes of Health.
Learn more: PMC Disclaimer | PMC Copyright Notice



Lasers Med Sci. 2022 Feb 5;37(4):2123–2133. doi: 10.1007/s10103-022-03518-y

Efficacy of photobiomodulation in reducing pain and improving the quality of life in patients with idiopathic burning mouth syndrome. A systematic review and meta-analysis

Gisela Cristina Vianna Camolesi [1,2], Xabier Marichalar-Mendía [3], Maria Elena Padín-Iruegas [4,✉], Juliana Cassol Spanemberg [5], Jose López-López [6], Andrés Blanco-Carrión [2,7], Pilar Gándara-Vila [2,7], Mercedes Gallas-Torreira [2,7], Mario Pérez-Sayáns [2,7]

Author information Article notes ▾ Copyright and License information

© The Author(s) 2022, corrected publication 2022

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ .

PMC Copyright notice

PMCID: PMC9148274 PMID: 35122543

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9.2.5. Autorización artículo 5

As a library, NLM provides access to scientific literature. Inclusion in an NLM database does not imply endorsement of, or agreement with, the contents by NLM or the National Institutes of Health.
Learn more: PMC Disclaimer | PMC Copyright Notice

Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020 Oct 9;26(2):e195–e207. doi: 10.4317/medoral.24132

Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review

Gisela CV Camolesi [1], Karem L Ortega [2], Janaina Braga Medina [3,4], Luana Campos [5,6], Alejandro I Lorenzo Pouso [7], Pilar Gándara Vila [8], Mario Pérez Sayáns [8,✉]

Author information Article notes ▾ Copyright and License information

Copyright: © 2021 Medicina Oral S.L.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PMC Copyright notice

PMCID: PMC7980297 PMID: 33037800

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

9.3. ANEXO 3. LISTAS DE VERIFICACIÓN PARA EL CUMPLIMIENTO DE REQUISITOS FORMALES

Lista de verificación **análisis estadístico** referente a los **artículos 1, 4 y 5.**

	Sí/No		
Test utilizado	**1**	**4**	**5**
Se definen claramente las comparaciones de interés	Sí	Sí	Sí
Se nombran las pruebas estadísticas que se aplican	Sí	Sí	Sí
Los métodos estadísticos se describen adecuadamente	Sí	Sí	Sí
Se justifica el porqué de los tests que se utilizan	Sí	Sí	Sí
Los tests cumplen con las asunciones de aplicación (normalidad, muestras pequeñas)	Sí	Sí	Sí
Se explican los ajustes para pruebas múltiples	Sí	Sí	No
Test detalles			
Se reporta el tamaño muestral (n) al inicio y para cada uno de los análisis	Sí	Sí	Sí
Se justifica el tamaño muestral	No	Sí	Sí
Se describe el nivel de error alfa	Sí	Sí	Sí
Las pruebas se definen como uni o bilaterales	No	No	No
Se describen los procedimientos de aleatorización u otros para intentar eliminar sesgos	Sí	Sí	Sí
Resumen de la estadística descriptiva			
Se establece la n para cada paquete de datos	No	No	No
Se describen las medidas de tendencia central (media, mediana)	Sí	Sí	Sí
Se describen las medidas de variabilidad (desvío estándar, rango, percentiles ...)	Sí	Sí	Sí
Se identifica lo que viene a continuación del ± como error o desvío estándar	Sí	Sí	Sí
Extras			
Se define claramente cualquier método estadístico poco habitual o complejo	Sí	Sí	Sí
Se explican de forma clara la exclusión de observaciones	Sí	Sí	Sí
Se describen las discrepancias en el tamaño de los grupos	Sí	Sí	Sí
Se describen las transformaciones de los datos (logarítmica, ...)	Sí	Sí	Sí
Gráficos			
Se explica claramente cualquier distorsión o truncamiento de los datos	Sí	Sí	Sí
Se adjuntan barras de los errores o intervalos de confianza	Sí	Sí	Sí

Firma doctorando

VIANNA CAMOLESI GISELA CRISTINA - Y8253874Q

Assinado de forma digital por VIANNA CAMOLESI GISELA CRISTINA - Y8253874Q
Dados: 2025.01.15 09:19:55 +01'00'

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Lista de verificación para Tesis con ensayos clínicos aleatorizados. **ENSAYOS CLÍNICOS CONSORT** – referente a los **artículos 2, 3, y artículo no publicado (NP)**

Sí/no/NA				**página**		
2	**3**	**NP**		**2**	**3**	**NP**
Título y resumen						
Sí	Sí	Sí	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	115	129	173
Sí	Sí	NA	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	115	129	-
Introducción						
Sí	Sí	Sí	Antecedentes científicos y justificación	116	130	174
Objetivos						
Sí	Sí	Sí	Objetivos específicos o hipótesis	116	130	174
Material y métodos						
Diseño del studio						
Sí	Sí	Sí	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	116	131	174
NA	NA	NA	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	-	-	-
Participantes						
Sí	Sí	Sí	Criterios de selección de los participantes	116	132	174
Sí	Sí	Sí	Procedencia (centros e instituciones) en los que se recogieron los datos	116	130	174
Intervenciones						
Sí	Sí	Sí	Las intervenciones para cada grupo se detallan suficientemente como para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	117	132	175
Resultados						
Sí	Sí	Sí	Definición clara de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	117	132	175
NA	NA	NA	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificacion(es)	-	-	-
Tamaño muestral						
Sí	Sí	Sí	Cómo se determinó el tamaño muestral	116	132	174
NA	NA	NA	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	-	-	-
Aleatorización						
Sí	Sí	Sí	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	117	133	175
Sí	Sí	Sí	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	117	133	175

Sí	Sí	Sí	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	117	133	175
Sí	Sí	Sí	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	117	133	175
Sí	Sí	Sí	Si se realizó enmascaramiento, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	117	133	175
Sí	Sí	NA	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	117	132	-
Métodos estadísticos						
Sí	Sí	Sí	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	118	133	176
Sí	Sí	Sí	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	118	133	176
Resultados						
Participantes						
Sí	Sí	Sí	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	118	133	176
Sí	Sí	Sí	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	118	133	176
Sí	Sí	No	Considere el uso de un diagrama de flujo	119	131	-
Reclutamiento						
Sí	Sí	Sí	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	118	131	174
No	No	No	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	-	-	-
Datos basales						
Sí	Sí	Sí	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	120	-	176
Números analizados						
Sí	Sí	Sí	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados (“por intención de tratar”)	118	133	176
Resultados y estimación						
Sí	Sí	Sí	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	118	133	177 - 180
No	No	No	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo (p.ej. 10/20 – 50%)	-	-	-
Análisis secundarios						
Sí	Sí	Sí	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	118 Y 122	133	177 - 180
Acontecimientos adversos						

NA	Sí	NA	Todos los acontecimientos adversos o efectos colaterales importantes en cada grupo de intervención (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	-	134	-
Discusión						
Limitaciones						
Sí	Sí	Sí	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, los peligros asociados a la multiplicidad de análisis	123	136	182
Interpretación						
Sí	Sí	Sí	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	121 - 123	134 - 136	180 - 181
Generabilidad						
Sí	Sí	Sí	Generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	123	136	182
Otra información						
Sí	Sí	Sí	Número de registro y nombre del registro de ensayos	116	131	174
Sí	Sí	Sí	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	116	131	174
Sí	Sí	Sí	Fuentes de financiación y otro apoyo (como el suministro de fármacos), papel de los financiadores	115	136	182

Basado en "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para ensayos clínicos aleatorizados.

Firma Doctorando

VIANNA CAMOLESI GISELA CRISTINA - Y8253874Q

Assinado de forma digital por VIANNA CAMOLESI GISELA CRISTINA - Y8253874Q
Dados: 2025.01.15 13:17:15 +01'00'





Esta tesis aborda las afecciones de la cavidad oral que además de causar molestias alteran la calidad de vida. La literatura presenta sobre todo, tratamientos farmacológicos para las distintas afecciones. Se propone el uso de la fotobiomodulación que es un abordaje seguro y sin efectos adversos. Se evaluará cuatros afecciones. Los efectos adversos como el edema, el dolor, el trismo, post extracción de cordales. La inflamación y cicatrización en pacientes que van a recibir implantes dentales osteointegrados. Las que provienen de las alteraciones sensoriales, causadas por el dolor de origen neuropático, como es el síndrome de boca ardiente. Y los efectos adversos tardíos y tempranos del tratamiento antineoplásico en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, como la mucositis, la hiposalivación, la disgeusia.