



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y TRAUMATOLOGÍA BUCAL Y MÁXILO
FACIAL

**EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA DE PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL
(PENTO) EN PACIENTES CON OSTEORADIONECCROSIS (ORN) DE
LOS MAXILARES.**

RESUMEN ESTRUCTURADO DE EVIDENCIA.

Patricia Michelle Montalva Del Pozo.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE CIRUJANA-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Julio Villanueva Maffei

TUTOR ASOCIADO

Dr. Matías Dallaserra Albertini

Santiago - Chile

Adscrito a Proyecto FIOUCH S-19-04.

2023

DEDICATORIA:

Para toda persona a la que le pueda ser de utilidad científica este trabajo de investigación. Más que dedicado a mis padres y sobre todo a mí misma, luego de tanto esfuerzo, perseverancia y dedicación en esta bonita y desafiante carrera.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer a los doctores Julio Villanueva Maffei y Matías Dallaserra Albertini, por guiarme en este proceso, por orientarme, acompañarme y por la paciencia en esta última etapa del pregrado, donde siempre obtuve un consejo, una sonrisa y una ayuda por parte de cada uno.

No puedo dejar de agradecerles a mis padres, Salustio y Patricia; pilares fundamentales en mi vida y a quienes les debo en parte mis logros de hoy, ya que sin ellos no hubiese sido posible estudiar y desenvolverme desde el primer día en esta carrera.

Y por último agradecer a mi pololo Julio, por ser mi partner de vida, por estar conmigo durante todo el proceso, alentarme a conseguirlo y a nunca rendirme.

Gracias infinitas.

ÍNDICE:

RESUMEN	5-6
MARCO TEÓRICO.....	6-9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS.....	10
METODOLOGÍA.....	10-14
RESULTADOS.....	14-37
DISCUSIÓN.....	38-43
MENSAJES CLAVES	44
CONCLUSIONES.....	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46-49

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: Un gran número de personas son expuestas diariamente a altas dosis de radiación para tratar neoplasias malignas de cabeza y cuello sin saber que una de sus muchas consecuencias futuras corresponde a la osteorradionecrosis (ORN) de los maxilares. Esta enfermedad, corresponde a una exposición ósea que no cicatriza por más de 3 meses sin un tumor residual, clasificándose según el grado y compromiso de la necrosis ósea, junto a la ulceración de los tejidos blandos adyacentes, afectando tanto la funcionalidad de la persona como su calidad de vida. Según esto, durante el transcurso de los años se han buscado soluciones para tal compleja patología, destacándose entre sus opciones de tratamientos quirúrgicos, la secuestrectomía o bien dentro de los tratamientos conservadores, la terapia de oxígeno hiperbárico (HBOT), el uso de antibióticos (ATBs), concentrados plaquetarios y la terapia farmacológica de pentoxifilina y tocoferol (PENTO), que actuaría de manera sinérgica según sus propiedades anti fibróticas y antioxidantes respectivamente. Siendo esta última una alternativa llamativa, tras ser una opción bien tolerada y más económica en comparación a otras intervenciones no quirúrgicas, que pudiese otorgar al clínico y al paciente una posibilidad más accesible y menos invasiva para la resolución y alivio de esta enfermedad. Sin embargo, la certeza de la evidencia es incierta según la escasa calidad metodológica descrita en la literatura actual, por lo que sigue siendo un tema controversial. **MÉTODOS:** Se realizó un FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), correspondiente a un resumen estructurado de evidencia, por medio de una búsqueda en la base de datos Epistemonikos, que recluta fuentes de información de MEDLINE, EMBASE, COCHRANE entre otras, ofreciendo un gran número de revisiones sistemáticas (RS) y diversas modalidades de estudios sobre diversos temas científicos. Se recopiló todas las RS que respondieran la pregunta de investigación planteada con respecto a la efectividad de resolución de la terapia PENTO sobre la ORN de los maxilares. Posteriormente se linkearon los estudios primarios, siendo analizados y descritos a lo largo del presente trabajo de investigación, pero sin poder realizar un metaanálisis tras la muy baja calidad de evidencia reportada, debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados (ECAS) que aumentarían la validez y certeza de la evidencia. Así mismo, se elaboró una tabla de resumen de los desenlaces reportados, junto a la

confección de mensajes claves que tuvieron como objetivo ayudar al clínico a tomar una decisión basada en la evidencia de una manera rápida y sencilla de entender, basada en la metodología GRADE. **RESULTADOS:** Se identificaron 4 revisiones sistemáticas y 12 estudios primarios, de los cuales se reportaron 2 ensayos clínicos no aleatorizados y 10 estudios observacionales. De estos últimos, 6 fueron de tipo cohorte, 2 fueron series de casos y controles y otros 2 reportes de casos. **CONCLUSIONES:** Se concluyó que no fue posible determinar que la terapia PENTO en pacientes con ORN de los maxilares, fuese efectiva y resolutive en etapas tempranas de la enfermedad, ya que el nivel de certeza de la evidencia fue incierto. Del mismo modo, no fue posible determinar que dicha terapia farmacológica pudiera disminuir el dolor, aliviar el trismus e impotencia funcional, debido a que el nivel de certeza de la evidencia es muy bajo. Así mismo no fue posible determinar que fuese una intervención segura, bien tolerada y que provocase efectos adversos leves, ya que el nivel de certeza de la evidencia fue incierto. Tampoco fue posible determinar que fuese un tratamiento resolutive para estadios avanzados de la enfermedad, debido a que el nivel de certeza de la evidencia fue incierto. Por lo que se espera exista un mayor estudio sobre el tema y que surjan nuevas y más completas investigaciones basadas en ECAS y metaanálisis que permitan establecer si es que la terapia PENTO es realmente un tratamiento efectivo y resolutive para la ORN de los maxilares.

MARCO TEÓRICO:

La radioterapia (RT), es utilizada como terapia primaria o complementaria para neoplasias malignas en cabeza y cuello; sin embargo, dosis altas de RT en áreas de la cavidad oral como el maxilar, la mandíbula y glándulas salivales, puede resultar en varias consecuencias no deseadas, siendo una de estas la osteorradionecrosis (ORN) (Madrid y cols, 2010). Esta, es definida como hueso irradiado expuesto que no cicatriza durante un periodo de tres meses, sin un tumor residual o recurrente. Este concepto fue descrito por primera vez por Regaud en 1922 y sigue siendo motivo de estudios clínicos (Krasin y cols, 2010). Si bien, actualmente no existe un consenso acerca del origen de la ORN de los maxilares ya que sigue siendo un tema controversial, a lo largo de la historia varios autores han reportado ciertas aproximaciones a la posible causa y mecanismo de acción de

la enfermedad. Dentro de las hipótesis aceptadas, se destacan la de Meyer en 1970, quien asoció la ORN como producto de un evento traumático en tejidos que fueron previamente expuestos a terapia de irradiación, lo que afectaría la microflora creando un ambiente propenso al desarrollo de infecciones. Otro personaje fue Marx en 1983, quien propuso que posterior a esta ORN se obtiene un tejido hipóxico, hipo vascular e hipo celular producto de cambios homeostáticos y metabólicos tras los que se desencadenaría una muerte celular. Mientras que la hipótesis más aceptada en la actualidad corresponde a la de Delanian y Lefaix, quienes propusieron a la ORN como producto de un proceso fibroatrófico inducido por una radiación que produciría una alteración progresiva consecuente al estrés oxidativo, afectando el funcionamiento y expresión de tanto células endoteliales como de fibroblastos, componentes fundamentales de la matriz extracelular, ocasionando una necrosis a nivel vascular y alterando por otro lado el metabolismo del colágeno (Arqueros-Lemus y cols, 2023). Existiendo por ende un desequilibrio entre la producción y la eliminación de tejido celular desencadenando una hialinización progresiva, es decir una alteración en las paredes vasculares debido a acumulación de proteínas plasmáticas y restos celulares con formación de tejido cicatricial fibroso inducido por esta misma irradiación (Martos Fernández y cols, 2018).

Dentro de los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de ORN, se encuentran las características tanto del cáncer primario como de su tratamiento, se incluye la higiene del paciente y posibles malos hábitos asociados a este. Por un lado, el sitio de origen del tumor primario influye de gran manera en el tipo de abordaje quirúrgico posterior y en la cantidad de radiación necesaria para tratarlo, siendo los tumores de lengua oral, piso de boca, trigono retromolar, cresta alveolar y amígdalas, los más asociadas a ORN (O'Dell & Sinha, 2011), donde el estadio del cáncer también determinará el desarrollo de esta patología, presentándose en mayor porcentaje en estadios más avanzados de la enfermedad. Del mismo modo, ciertos procedimientos quirúrgicos más invasivos cómo lo son las mandibulectomías o mandibulotomías, se han visto relacionadas con una mayor probabilidad de desarrollar ORN (Lee IJ y cols, 2009). Sumado a lo anterior, ciertas enfermedades bucales y principalmente extracciones dentales tempranas luego de una terapia de RT han sido también reportadas como factores relevantes que desencadenarían esta patología. (Kluth E y cols, 1988). Por otro lado, es importante mencionar otras

condiciones que se asocian directamente al paciente en cuestión; por una parte, la relación entre la higiene bucal del paciente y la presencia de caries, tendrán participación directa en el éxito del tratamiento (Oh HK y cols, 2009). A su vez, tanto su estado nutricional (Jacobson A y cols, 2010), como los hábitos que presente en su vida diaria, tales como el tabaquismo y el consumo de alcohol durante y después de la RT serán factores predisponentes para generar ORN (Kluth E y cols, 1988). Se ha notificado que la mayoría de los casos transcurren desde los 6 meses hasta los 2 años posterior a la RT. Sin embargo, se han reportado casos hasta luego de diez años con una incidencia que oscilaría entre 4.74% a 37.5% (Nabil & Samman, 2012).

Schwartz y Kagan, propusieron un sistema de clasificación de la ORN basado en una evaluación clínica y los hallazgos físicos encontrados, donde los estadios de la ORN se van a clasificar según el grado de necrosis y compromiso tanto de la cortical ósea como de los tejidos blandos adyacentes. El estadio clínico I corresponde a una necrosis ósea de carácter superficial, con una mínima ulceración de los tejidos blandos concomitantes, donde el tratamiento sería más bien conservador. El estadio II, implica un compromiso necrótico localizado del hueso cortical expuesto, pero también de parte del hueso medular, dividiéndose en IIa y IIb según el grado de necrosis de los tejidos blandos adyacentes, con un compromiso mínimo o una necrosis ya establecida correspondientemente. En este caso, se podría resolver mediante un tratamiento conservador o bien según procedimientos quirúrgicos menores. En el estadio III, ya existe un compromiso de necrosis difusa que involucra tanto la totalidad del espesor óseo como parte del borde inferior mandibular, existiendo una posibilidad de fractura patológica. Del mismo modo este estadio se divide en IIIa o III b según el grado de ulceración de los tejidos blandos. Con este compromiso estaría indicada una intervención quirúrgica propiamente tal (O'Dell, K & Sinha, U, 2011).

Dentro de las alternativas conservadoras para el tratamiento de la ORN, se describe el uso de antibióticos, terapia con oxígeno hiperbárico (HBO), uso de concentrados plaquetarios y la terapia combinada de Pentoxifilina y Tocoferol (PENTO), esta última recomendada cuando el manejo quirúrgico no es el más apropiado. Mientras

que, en estadios más avanzados de la enfermedad, se requiere de una intervención más invasiva, donde se destaca la resección quirúrgica (Kolokythas y cols, 2018).

Esta combinación farmacológica de PENTO resulta importante en la actualidad, ya que, Delanian y Lefaix sugirieron que el proceso de ORN podría revertirse mediante esta terapia. La Pentoxifilina, es un derivado de la metilxantina, la cual aumenta la flexibilidad de los eritrocitos, produce vasodilatación e inhibe reacciones inflamatorias. In vitro, se ha demostrado que reduce la proliferación de fibroblastos y aumenta la actividad de la enzima colagenasa, mejorando el flujo sanguíneo periférico, reduciendo la viscosidad de la sangre, aumentando la flexibilidad de las membranas de los glóbulos rojos, mejorando la microcirculación y aumentando la oxigenación de los tejidos. El Tocoferol (vitamina E), consiste en una clase de compuesto químico orgánico formado por varios fenoles metilados, que tienen un efecto protector antioxidante sobre las membranas celulares, captando los radicales de oxígeno, reduciendo el daño causado por los radicales libres durante el estrés oxidativo, favoreciendo por ende la cicatrización y evitando la inflamación (Martos-Fernández y cols, 2018). Estos fármacos actuarían de forma sinérgica. Su uso en conjunto se explica debido a la patogénesis de la ORN, donde existe una fibrosis inducida por RT, planteándose por ende como propuesta terapéutica la combinación de antioxidantes y anti fibróticos (Patel y cols, 2016), siendo la prescripción de este protocolo PENTO bien tolerada, con efectos secundarios mínimos y no costosa en comparación con otras modalidades de tratamiento no quirúrgico como oxígeno hiperbárico.

Es por esto, que resulta interesante revisar la literatura en búsqueda de la evidencia existente sobre el tema que logre clarificar y demostrar la posible eficacia de esta terapia conjunta, pudiendo de ser eficaz en la resolución de la ORN, ser una alternativa conservadora no invasiva que logre curar la enfermedad, estabilizarla y/o evitar la progresión a un estadio mayor. Fundamentándose en una forma más económica en comparación a otras intervenciones no quirúrgicas mencionadas anteriormente y de una manera más accesible para la población, evaluando el grado de seguridad tanto para el clínico como para el paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

En pacientes que sufren Osteorradionecrosis (ORN) de los maxilares; el uso de Pentoxifilina y Tocoferol (PENTO); ¿Es un tratamiento resolutivo de la enfermedad?

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la efectividad y seguridad del uso de PENTO en el tratamiento de pacientes con ORN de los maxilares.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Recopilar y analizar las revisiones sistemáticas (RS) existentes que respondan la pregunta clínica de investigación.
2. Obtener la mayor cantidad de evidencia científica a partir de la búsqueda en la base de datos Epistemonikos.
3. Analizar, sintetizar y clasificar su nivel de certeza según la metodología Grade.

METODOLOGÍA:

El diseño de este estudio correspondió a un resumen estructurado de evidencia FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), donde como sus siglas mencionan se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de evidencia en salud, en la base de datos Epistemonikos, la que incluyó fuentes de gran información como Embase, MEDLINE, Cochrane, entre otras, siguiendo un formato preestablecido, que incluyó mensajes claves, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión (Rada, 2014).

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

Los estudios que se utilizaron en este FRISBEE fueron seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios:

Tipo de estudio: Exclusivamente RS atinentes a la pregunta de investigación donde se reanalizaron sus estudios primarios. En un inicio el objetivo era reanalizar ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que evaluaran la terapia PENTO.

Pero debido a la ausencia de ECAS y que solo se evidenciaron ensayos clínicos no aleatorizados y estudios observacionales presentes en las RS, sólo se seleccionaron aquellos de tipo comparativo.

Tipo de participantes: Individuos adultos con diagnóstico de ORN de los maxilares.

Tipo de intervención: Uso de la terapia Pentoxifilina-Tocoferol como tratamiento no quirúrgico (conservador) en paciente con ORN.

Tipo de desenlace: Los desenlaces fueron obtenidos a partir de los *outcomes* reportados por las mismas revisiones sistemáticas encontradas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Revisiones sistemáticas que evaluaran el uso terapéutico de la terapia PENTO y su efecto en pacientes con ORN por medio de la recolección de estudios primarios experimentales u observacionales

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Estudios de tipo no comparativos.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS:

Se realizó una búsqueda avanzada en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas. Al ser una base de datos gratuita y multilingüe permitió acceder con facilidad a revisiones sistemáticas, estudios primarios involucrados, overviews y resúmenes estructurados (Dallaserra y cols, 2019). La estrategia de búsqueda fue confeccionada utilizando las siguientes palabras claves “osteoradionecrosis”, “pentoxifylline”, “tocopherol” y los términos booleanos “AND”, “OR” y “Not”.

SELECCIÓN DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS:

El título y resumen de cada artículo obtenido en la búsqueda fue evaluado de forma individual por dos revisoras (PM) y (PA). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso, y en caso de perdurar, se consultó a un revisor que actuó como árbitro: (Dr. Villanueva). La búsqueda y selección de las RS fue actualizada hasta la finalización del trabajo en curso.

GENERACIÓN DE MATRIZ DE EVIDENCIA:

Una vez identificadas todas las RS que respondieron la pregunta de investigación, mediante la herramienta linker de Epistemonikos, se realizó una vinculación de los estudios primarios incluidos por cada una de ellas. Posteriormente se generó una matriz de evidencia en Epistemonikos a partir de la RS que cumplió con las siguientes características: 1) respondió de manera más exacta la pregunta de investigación; 2) fue la más reciente; 3) incluyó la mayor cantidad de estudios primarios. De este modo la matriz de evidencia fue creada a partir de la revisión sistemática más completa o actualizada, facilitando el análisis posterior ya que se contó con la mayor parte de los estudios primarios incorporados. Por último, se realizó una ampliación de la matriz a través de Google Scholar, para incluir las posibles revisiones sistemáticas que no fueron identificadas en la estrategia de búsqueda inicial o bien que no estuvieron en la base de datos Epistemonikos, las que se fueron agregadas manualmente a la misma matriz.

EXTRACCIÓN DE DATOS:

Una vez confeccionada la matriz e identificadas las revisiones sistemáticas incluidas, se extrajeron los datos reportados de los estudios primarios que se encontraron incluidos utilizando una planilla de extracción de datos desarrollada para la elaboración de este FRISBEE, la cual incluyó los siguientes elementos:

1. Desenlaces reportados por las RS.
2. Descripción de los estudios primarios desde las RS: Criterios de inclusión, exclusión, características de los pacientes (número de pacientes, rango etario, tiempo de seguimiento), descripción de la intervención y la comparación.
3. Evaluación del sesgo en base a los reportado por las RS.
4. Extracción de los desenlaces reportados por las RS.

METAANÁLISIS (M-A):

El objetivo inicial fue que, en caso de ser factible, se reanalizarían los datos mediante la confección de un metaanálisis (M-A) para cada desenlace reportado por las RS, utilizando el programa estadístico RevMan 5 (*Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020*). Todos los M-A serán elaborados mediante el modelo de efectos aleatorios (método *Dersimonian-Laird en variables categóricas o de Varianza inversa en variables continuas*). Sin embargo, tras no existir ECAS sobre este tema que permitieran realizar un metaanálisis con posterior confección de gráficos Forest plot y aumentar la certeza de esta evidencia, se hizo un análisis cualitativo de los resultados reportados. Como los datos provinieron de estudios observacionales el efecto del tratamiento fue expresado en términos de odds ratio (OR), y en ambos casos se consideraron intervalos de confianza (IC) al 95%.

EVALUACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD:

Para la evaluación cuantitativa de la heterogeneidad se utilizó el índice de inconsistencia I² (0% a 40%: heterogeneidad no relevante, 30% a 60% heterogeneidad moderada, 50% a 90%: heterogeneidad sustancial, 75% a 100% heterogeneidad considerable) (Higgins y cols, 2011).

GRADUACIÓN DE LA CERTEZA DE EVIDENCIA:

La certeza de la evidencia para cada desenlace fue evaluada mediante el método GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, Atkins y cols, 2004). Se analizaron los dominios de “Riesgo de sesgo”, “Inconsistencia”, “Imprecisión”, “Evidencia indirecta” y “Otras consideraciones (sesgo de publicación, efecto grande, factores de confusión plausibles, gradiente dosis-respuesta)”. La certeza fue clasificada como alta (confianza alta en que el verdadero efecto está cercano del estimativo del efecto), moderada (el verdadero efecto es probable que esté cercano al estimativo del efecto, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente), baja (verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto) y muy baja (verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto).

El producto del método GRADE correspondió a una tabla SoF (*summary of findings*), que reportó de manera resumida como su nombre lo dice, la magnitud del efecto en cada desenlace en la intervención, demostrado tanto en medidas absolutas como relativas, donde al mismo tiempo se permitió clasificar el nivel de certeza de dicha evidencia (Neumann, 2014), esta se elaboró con el software GRADEpro (McMaster University, 2014) y se preparó tablas SoF interactivas, iSoF (DECIDE Consortium, 2015).

ELABORACIÓN DE MENSAJES CLAVES:

Una vez revisados los estudios, se generaron mensajes claves que lograran recopilar la información más importante de los resultados, con el objetivo de entregar la información en un lenguaje claro y rápido de entender para los clínicos y pacientes, favoreciendo la toma de decisiones basada en evidencia. La elaboración de estos mensajes claves se realizó de acuerdo con su nivel de evidencia calculado y fue entregado en lenguaje condicional de GRADE.

RESULTADOS:

La matriz de evidencia presente en este FRISBEE, incluyó un total de **4 revisiones sistemáticas** (Arqueros-Lemus 2023, Zhang Z 2020, Martos Fernández 2018 y Kolokythas A 2019) las que incluyeron un total de **12 estudios primarios disponibles** (Delanian S 2005, Delanian S 2011, Patel V 2016, Patel S 2021, D'Souza J 2014, Robard L 2014, Mcleod NM 2012, Hayashi M 2015, Khaenasa 2012, Dos'Anjos RS 2021, Dissard 2019 y Bhon JC 2016). Del total de estudios primarios, **no existieron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs)**, correspondiendo dos a ensayos clínicos controlados no aleatorizados, los cuales son los de Delanian S 2005 y Delanian S 2011. Dentro de los estudios observacionales se encontraron **6 estudios de tipo cohorte**, siendo 4 de estos de tipo no concurrentes; (Patel V 2016, Patel S 2021, D'Souza 2014, Hayashi M 2015) con los otros 2 concurrentes (Dissard 2019, Robard L 2014,).

Se recopilaron **2 series de casos y controles** (Mcleod NM 2012, Dos'Anjos RS 2021) y **2 reportes de casos** (Khaenasa 2012, Bhon JC 2016).

La matriz de evidencia final (ordenada por número de conexiones) se encuentra ilustrada en la figura 1.



FIGURA 1 - Matriz de evidencia filtrada, conformada por las 4 revisiones sistemáticas y los 12 estudios primarios incluidos.

ACERCA DEL CONJUNTO DE EVIDENCIA PARA ESTA PREGUNTA:

Este trabajo de investigación tiene como objetivo evaluar y determinar la efectividad de la terapia PENTO según la evidencia reportada, como tratamiento conservador no quirúrgico para la resolución de ORN maxilar y/o mandibular, reconociendo si mediante esta intervención la enfermedad mejoró, se mantuvo estable o empeoró. Se realizó un análisis de tipo descriptivo y no comparativo, ya que los estudios primarios incluidos no presentaron datos comparables entre grupos de individuos. Del mismo modo, al no existir ECAs, no fue posible realizar un metaanálisis para cada desenlace obtenido debido al muy bajo nivel de evidencia de los estudios primarios.

Dentro de las co-intervenciones de PENTO, se encuentran la terapia de oxígeno (HBO), el uso de antibióticos (ATBs) previo a la terapia o junto a esta para tratar fístulas activas o infecciones, el uso de corticoides o bien la necesidad de un desbridamiento quirúrgico, cirugía local o secuestrectomía en los casos de ORN de mayor complejidad.

Dentro de los *outcomes* reportados, se evaluó la **resolución de ORN** por medio del nivel de exposición ósea y el grado de cicatrización junto a la recuperación y epitelización de la mucosa comprometida, pudiendo observarse una recuperación

parcial o total en la mayoría de los casos a través de la reducción de la **longitud media de hueso expuesto** y por medio de diferentes puntuaciones detalladas en los estudios primarios, tales como la **escala de evaluación subjetiva, objetiva, de gestión y analítica de la lesión (SOMA)** y la **escala de Epstein**. Ambas especificadas más adelante en la discusión del trabajo, pudiendo evaluar por ende si la ORN había logrado estabilizarse o si había progresado de estadio y avanzado en complejidad. Otro desenlace reportado fue **la presencia de dolor, trismus y limitación funcional** que fueron resueltos en la totalidad de los pacientes, evaluándose por medio del **alivio del dolor, desaparición de sintomatología asociada a ORN junto a la mejora en la apertura bucal e impotencia funcional** tanto en el trascurso de la enfermedad como al final del tratamiento. Del mismo modo, se evaluó clínicamente la presencia o ausencia de fístula activa o supuración que indicase infección y la subsecuente necesidad de antibioterapia previo o junto a la intervención PENTO.

Otro *outcome* reportado fue el desarrollo de **efectos adversos** frente a los medicamentos Pentoxifilina y Tocoferol, evaluando si se presentaron o no en intervalos de tiempo durante y posterior a la intervención, **clasificándose en efectos leves, moderados o graves**. En la totalidad de los estudios se observaron reacciones adversas de carácter leve (efectos gastrointestinales, diarrea o náuseas) siendo por ende la intervención PENTO bien adherida por parte de los pacientes, pudiendo ser una terapia segura y bien tolerada. Si bien en casos puntuales se presentaron efectos adversos graves, estos fueron debido a presencia de comorbilidades de los pacientes o bien por presentar malos hábitos de salud asociados; tales como tabaco y alcohol concomitantes al tratamiento farmacológico.

La **necesidad de secuestrectomía o cirugía local** fue otro desenlace importante a considerar, siendo este el tratamiento quirúrgico de ORN en etapas avanzadas, tras no lograr estabilizar la enfermedad o bien debido a un mayor compromiso de esta por un estadio de mayor de complejidad, siendo necesaria por ende una intervención que no fuese solamente farmacológica, sino más bien una resección quirúrgica del hueso afectado. La resolución clínica se evaluó según **el resultado del manejo médico objetivo subjetivo y evaluación analítica de lesiones (SOMA)** tanto al inicio como posterior a la intervención de PENTO. Se midió su valor para determinar si existían síntomas menores que no requerirían tratamiento, síntomas moderados que solo necesitarían de un tratamiento conservador o bien si hubiera síntomas graves que requerirían de un tratamiento más agresivo, debido al impacto negativo y significativo en las actividades diarias del paciente.

Se evaluó también la presencia de un daño funcional irreversible que necesitaría de una intervención importante de resolución o la probabilidad de muerte o pérdida de un órgano. Así mismo, la **exposición ósea** se estadió según la escala **Epstein**, para establecer la regresión exponencial de la exposición y por ende estimar el posible efecto de PENTO hasta la curación completa de la enfermedad, con la posterior recuperación de la mucosa, pudiendo dictaminar una **ORN resuelta, una enfermedad crónica no progresiva o** si correspondiese a una **enfermedad activa y progresiva**, evaluando de existir la necesidad, la reconstrucción quirúrgica u otras intervenciones menos conservadoras.

Toda la información recogida proviene de los doce estudios primarios incluidos, los que evaluaron un total de 482 pacientes adultos, con un rango etario entre 30 y 80 y cuatro años, diagnosticados con ORN de maxilar, mandíbula o ambos, posterior a una irradiación de cabeza y cuello por tratamiento oncológico. Entre las principales características de los estudios primarios, se puede mencionar que solo se obtuvieron estudios de tipo observacional. No existieron estudios clínicos controlados aleatorizados (ECAS) siendo como se mencionaba anteriormente solo 2 de estos estudios, ensayos clínicos no aleatorizados (Delanian S 2005 y Delanian S 2011), 6 estudios cohortes (Patel V 2016, Patel S 2021, D'Souza 2014, Robard L 2014, Hayashi M 2015, Dissard 2019), 2 series de casos y controles (Mcleod NM 2012, Dos'Anjos RS 2021) y 2 reportes de casos (Khaenasa 2012, Bhon JC 2016).

Los criterios de inclusión de las revisiones sistemáticas recopiladas fueron; pacientes adultos, sin importar el sexo, con diagnóstico de ORN del maxilar, mandíbula o ambos bajo el uso de la terapia PENTO como tratamiento farmacológico conservador. Excluyendo estudios, artículos de revisión, comentarios o guías basados en animales o "in vitro" y el uso de terapia PENTO en condiciones diferentes a una ORN como tal, siendo ejemplo de esto, casos de Osteomielitis u Osteonecrosis de maxilares inducida por medicamentos como son los bifosfonatos.

La metodología de los estudios fue variable, ya que si bien la administración del protocolo PENTO fue en base a los mismos fármacos (Pentoxifilina y Tocoferol) la dosificación detallada entre estos fue distinta. En 5 estudios primarios incluidos, (Mcleod NM 2012, Hayashi M 2015, Bhon JC 2016, Khaenasa 2012 y Patel V 2016) se observó una **administración diaria de 800 mg de Pentoxifilina, repartidos entre 2 veces al día, junto a 1000 UI de Tocoferol**, mientras que el estudio de D'Souza 2014, agregó **100 mg de Doxiciclina diarios** y Dos'Anjos RS 202, modificó la dosis de **Tocoferol a 400 mg repartidas en 3 veces al día**.

Del mismo modo, en los estudios primarios donde se utilizó el **protocolo PENTOCLO**, (adición de Clodronato) se difirió relativamente en las dosis de los tres medicamentos en conjunto; Delanian S 2005 y Delanian S 2011 administraron a sus pacientes **800 mg de Pentoxifilina, 1000 UI de Tocoferol una vez al día junto a 1600 mg de Clodronato** diarios de lunes a viernes. Robard L 2014, se diferenció del anterior en que este administró **1 gramo de Tocoferol diario**, Patel S 202, utilizó **800 mg de Clodronato 2 veces al día**, mientras que Dissard 2019, administró **500 mg de Tocoferol cada 12 horas junto a 800 mg de Clodronato 2 veces al día** de lunes a viernes.

Para el **protocolo PENTO**, (con o sin Clodronato) el tiempo de seguimiento de los estudios, varió desde 1 a 119 meses, pensando que debía administrarse por al menos 6 meses para obtener resultados efectivos. Otra de las diferencias metodológicas a destacar entre los estudios incluidos, fue la **administración de antibioterapia**, debido a presencia de infección o fístula extraoral activa, donde se administró en varios estudios primarios (Patel V 2016, Delanian S 2005, Robard L 2014, Delanian S 2011, D'Souza J 2014, Dissard 2019, Patel S 2021, Bhon JC 2016) el uso de antibióticos y/o corticoides en una etapa previa al protocolo PENTO.

Lo anterior junto a las características detalladas de tanto las revisiones sistemáticas como los estudios primarios incluidos en cada una de ellas se describen en las **tablas 1 y 2**.

Tabla 1. Características de las RS incluidas.

Autor	N° estudios incluidos	Criterios de inclusión y exclusión	Población e Intervención	Comparación	Desenlaces evaluados	Evaluación de Sesgo	Metaanálisis
Arqueros y Lemus, 2023	11	<p>Criterios de inclusión: Artículos en inglés, que informen PENTO como tratamiento para la ORN en maxilar, mandíbula o ambos.</p> <p>Sólo estudios cohortes, series de casos (con n > 10) y estudios clínicos aleatorizados o no aleatorizados.</p> <p>Criterios de exclusión: Estudios en animales o in vitro, uso de PENTO en condiciones diferentes a la ORN propiamente tal, como osteomielitis y osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos.</p>	<p>480 pacientes adultos con diagnóstico de ORN de los maxilares, expuestos previamente a radiación, que recibieron PENTO como tratamiento, entre 1 a 119 meses.</p> <p>Terapia PENTO.</p>	<p>PENTO como terapia única, con respecto a otras alternativas de tratamiento como:</p> <p>PENTO + antibióticos (Atbs), oxígeno hiperbárico (HBO) o manejo quirúrgico.</p> <p>PENTO con HOB y desbridamiento local.</p> <p>PENTO con clodronato (+ secuestrectomía en casos más avanzados)</p> <p>Atbs + antiinflamatorios no esteroideos (AINES), previo a PENTO.</p>	<p>Resolución de ORN de maxilares con PENTO como tratamiento no quirúrgico conservador.</p> <p>Cobertura completa de la mucosa, sin exposición ósea. (Considerado sano)</p> <p>Mejoría clínica, estabilización o progreso de la enfermedad.</p> <p>Necesidad de Atbs, AINES y/o clodronato previos o coadyuvantes a PENTO.</p> <p>Presencia de efectos adversos leves</p>	<p>La evaluación de la calidad metodológica de los estudios de cohortes incluidos fue utilizando el Sistema “Newcastle-Ottawa” (NOS).</p> <p>Para artículos que no eran estudios analíticos, se usó la “Lista de verificación de evaluación crítica” del Instituto Joanna Briggs (JBI), determinando calidad metodológica de estudios experimentales no aleatorios y series de casos</p>	NO
Martos Fernández, 2018	10	<p>Criterios de inclusión: Todos los artículos disponibles en inglés o español, sin limitaciones en la fecha de publicación.</p> <p>Criterios de exclusión: artículos e informes de estudios no humanos.</p>	<p>344 pacientes adultos con diagnóstico de ORN de los maxilares, expuestos previamente a radiación, entre un mes a diez años.</p> <p>Terapia PENTO o PENTOCLO.</p>	<p>PENTO con o sin clodronato como tratamiento para ORN.</p> <p>PENTO con doxiciclina como tratamiento para ORN.</p> <p>Tratamiento antibiótico con AINES, previos o junto a PENTO.</p>	<p>Resolución de ORN de maxilares con PENTO con o sin clodronato, como tratamiento no quirúrgico conservador.</p> <p>Cantidad de hueso expuesto, tamaño de lesión, recuperación clínica parcial y/o total de mucosa.</p>	Mediante una lista (tabla) de verificación de criterios de calidad.	NO

Kolokythas, 2019	7	<p>Criterios de inclusión: Estudios completos, limitados a ensayos clínicos y estudios cohortes.</p> <p>Criterios de exclusión: Resúmenes, artículos de revisión, editoriales, comentarios y guías.</p>	<p>211 pacientes adultos en casos avanzados y refractarios de ORN de los maxilares, que fueron expuestos previamente a radiación, entre 30 a 87 años.</p> <p>Terapia PENTO con o sin clodronato.</p>	<p>PENTO como terapia única con respecto a otras alternativas de tratamiento como; HBO, antibióticos o desbridamiento quirúrgico para resolución de ORN de los maxilares.</p>	<p>Resolución de ORN de maxilares con PENTO con o sin clodronato, como tratamiento no quirúrgico conservador.</p> <p>Recuperación completa o mejoría significativa de mucosa que no requirió de mayor intervención.</p> <p>Reducción de exposición ósea, evaluada mediante puntuación SOMA y Epstein.</p> <p>Estabilización o progresión de la ORN.</p>	<p>Evaluación de riesgo de sesgo de forma independiente y por duplicado como parte de los datos, proceso de extracción y de acuerdo con el enfoque basado en el Centro de Medicina Basada en la Evidencia; (<i>Centre for Evidence-Based Medicine, Critical Appraisal of Prognostic Studies worksheet</i>)</p>	SI
Zhang, 2020	5	<p>Criterios de inclusión: Suficientes datos para determinar dosis de diferentes terapias para ORN.</p> <p>Estudio controlado, independiente de si se trataba de un ensayo controlado aleatorio (ECA), un ensayo clínico controlado o un estudio de cohorte.</p> <p>Al menos 10 pacientes con ORN, tratados con PENTO y otras terapias.</p> <p>Criterios de exclusión: Estudios con datos de la literatura poco claros y/o informes repetidos.</p>	<p>184 pacientes adultos con diagnóstico de ORN de los maxilares que fueron previamente expuestos a radiación.</p> <p>Terapia PENTO con o sin clodronato</p>	<p>PENTO como terapia única con respecto a otras alternativas de tratamiento como; HBO, antibióticos o cirugía local, para resolución de ORN de los maxilares.</p>	<p>Resolución de ORN de maxilares con PENTO con o sin clodronato, como tratamiento no quirúrgico conservador.</p> <p>Se evaluó la cantidad de hueso expuesto, como índice para analizar los efectos de los diferentes métodos de tratamiento.</p>	<p>Debido a que todos los estudios incluidos no fueron ECAs, se utilizaron los criterios "MINORS" (índice metodológico para estudios no aleatorios) para la evaluación de la calidad metodológica.</p>	SI

Tabla 2. Características de los estudios primarios incluidos.

Estudio	Diseño	Criterios de inclusión y exclusión	Grupo	Intervención	Desenlaces evaluados	Seguimiento
Patel V, 2016	Estudio cohorte	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>Pacientes con ORN; en mandíbula o maxilar que ha estado expuesto durante más de 2 meses, junto con un historial previo de radio terapia de cabeza y cuello.</p> <p>Criterios de exclusión: No se menciona</p>	62 pacientes (45 hombres y 17 mujeres) de edad media de 60 años, identificados con ORN.	<p>Terapia PENTO:</p> <p>400 mg de pentoxifilina 2 veces al día con 1000 IU de tocoferol una vez al día.</p> <p>Antibióticos solo en caso de infección.</p> <p>Desbridamiento quirúrgico, HBO o resección quirúrgica en caso de que las terapias previas no hayan dado resultado.</p>	<p>Criterios de valoración primarios:</p> <p>Cobertura mucosa estable sobre el hueso previamente expuesto junto con la ausencia de síntomas clínicos.</p> <p>Criterios de valoración secundaria:</p> <p>progresión y persistencia de la ORN con mejoría de síntomas.</p>	237 días
Delanian S, 2005	Ensayo clínico no aleatorizado	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>Pacientes con criterios clínicos y radiográficos de ORN de la mandíbula que no pudieron controlarse después de al menos 2 meses de tratamiento convencional, post radioterapia por tumores malignos de cabeza y cuello, sin metástasis.</p> <p>Criterios de exclusión: No se menciona</p>	<p>18 pacientes entre 35 y 70 años, previamente irradiados por cáncer de cabeza y cuello, que habían exteriorizado ORN mandibular.</p> <p>Los pacientes actuaron como sus propios controles y se compararon consigo mismos en cada consulta.</p>	<p>Terapia PENTOCLO:</p> <p>800 mg de pentoxifilina con 1000 IU de tocoferol diarios.</p> <p>A los 8 pacientes más afectados se les administraron 1600 mg diarios de clodronato, de lunes a viernes.</p> <p>Previamente, 9 pacientes recibieron antibioterapia, 6 individuos oxígeno hiperbárico y otros 6 pacientes secuestrectomía, ninguno con efectos sobre ORN, pero en algunos casos con ciertas mejorías en la inflamación. En casos de infección se administraron 2 gr de amoxicilina, 50 mg de ácido clavulánico, 50 mg de fluconazol y 16 mg de metilprednisona.</p>	<p>Criterio de valoración primaria: Longitud media de hueso expuesto (EBA)</p> <p>Criterios de valoración secundaria:</p> <p>Regresión relativa, expresada en estadios de Epstein y puntajes de manejo médico objetivo subjetivo y evaluación analítica de lesiones (SOMA)</p> <p>Se evaluó la disminución de dolor local, cierre de fístula, osteítis y trismus hasta su desaparición</p>	6-24 meses

Robard L, 2014	Estudio cohorte	<p>Criterios de inclusión: Pacientes con ORN de la mandíbula, secundario a irradiación de cabeza y cuello.</p> <p>Criterios de exclusión: No se menciona.</p>	27 pacientes con ORN de una edad media de 65 años.	<p>Terapia PENTOCLO: Primera fase de 4 a 6 semanas: Se les administraron; 2 g de amoxicilina-clavulánico, 1 g de ciprofloxacino, 50 mg de fluconazol, 20 mg de prednisona y 20 mg de omeprazol. 4 pacientes habían sido tratados quirúrgicamente (resección mandibular con o sin reconstrucción). En ninguno de los pacientes de esta serie se había realizado oxigenoterapia hiperbárica.</p> <p>Segunda fase con PENTOCLO hasta cicatrización completa: Se les administraron; 800 mg de pentoxifilina, 1 g de tocoferol con 1600 mg de clodronato, de lunes a viernes, sumando 20 mg de prednisona los sábados y domingos.</p>	<p>Cicatrización de mucosa oral sobre zona de hueso expuesto.</p> <p>Evaluación tanto clínica (medición de la ulceración de la mucosa) como radiológica (radiografías dentales panorámicas) antes del tratamiento, después de la terapia de combinación de antibióticos y corticosteroides durante un mes y luego después de 3, 6 y 12 meses de PENTOCLO.</p> <p>La seguridad y eficacia del tratamiento se evaluó mediante examen clínico intraoral y valoración de la alimentación, peso y consumo de analgésicos.</p>	14 meses
Delanian S, 2011	Ensayo clínico no aleatorizado	<p>Criterios de inclusión: Pacientes con ORN que fueron irradiados previamente en cabeza y cuello.</p> <p>Criterios de exclusión: No se menciona.</p>	54 pacientes previamente irradiados por cáncer de cabeza y cuello, con ORN mandibular refractaria exteriorizada, principalmente después de que la cirugía local y el oxígeno hiperbárico habían sido ineficaces.	<p>Terapia PENTOCLO: 800 mg de Pentoxifilina, 1000 UI de tocoferol diarios, con 1600 mg de clodronato de lunes a viernes, alternando 20 mg prednisona y 1000 mg de ciprofloxacino, los sábados y domingos.</p> <p>Un mes antes de la inclusión, todos los pacientes recibieron 4 semanas de tratamiento des infiltrante oral con 20 mg de prednisona, 2 gr de amoxicilina-clavulánico, 1 gr de ciprofloxacino y 50 mg de fluconazol.</p>	<p>Criterio de valoración primaria: Longitud media de hueso expuesto (EBA)</p> <p>Criterios de valoración secundaria: Puntuación subjetiva, objetiva, de manejo y de evaluación analítica de lesiones (SOMA)</p> <p>La mejoría clínica se midió en términos de suspensión de analgésicos, nueva fractura, fístulas cutáneas cerradas y mejoría radiológica tardía.</p>	Según cicatrización consolidada. Administración por 8 años.
D'Souza J 2014	Estudio cohorte	<p>Criterios de inclusión: Pacientes con ORN que fueron irradiados previamente en cabeza y cuello.</p> <p>Criterios de exclusión: No se menciona.</p>	71 pacientes tratados por ORN de la mandíbula en la unidad regional de cabeza y cuello, clasificados en 3 grados de ORN, utilizando la clasificación de Notani.	<p>Terapia PENTO + Doxiciclina: 400 mg de pentoxifilina 2 veces al día, 1000 UI de tocoferol y 100 mg de doxiciclina una vez al día.</p> <p>Los pacientes que no respondieron al tratamiento conservador inicial fueron analizados adicionalmente por la necesidad de reconstrucción a colgajo libre o HBO.</p>	<p>Cicatrización completa de mucosa sobre zonas de hueso expuesto (resolución de síntomas y sin progreso de la ORN)</p> <p>Estabilización o progresión de la ORN</p>	41-119 meses

McLeod NM, 201	Serie de casos	<p>Criterios de inclusión: Pacientes con ORN que fueron irradiados previamente en cabeza y cuello.</p> <p>Criterios de exclusión: No se menciona</p>	12 pacientes fueron identificados dentro del período especificado (3 mujeres y 9 hombres, con rango de edad entre 54 a 75 años).	<p>Terapia PENTO: 400 mg de pentoxifilina 2 veces al día con 1000 UI de tocoferol una vez al día.</p>	Resolución de ORN, por medio de puntuación Epstein y evaluación subjetiva, objetiva, de gestión y analítica de la lesión (SOMA)	4- 46 meses
Hayashi M 2015	Estudio cohorte	<p>Criterios de inclusión: Pacientes con ORN irradiados en cabeza y cuello</p> <p>Criterios de exclusión: No se menciona</p>	13 pacientes entre 45 a 79 años (1 mujer y 12 hombres)	<p>Terapia PENTO: 400 mg de pentoxifilina 2 veces al día y 1000 UI de tocoferol una vez al día</p>	Resolución y mejoría visual de ORN, con cicatrización de mucosa sobre hueso previamente expuesto.	1-33 meses
Khaenasa N, 2012	Reporte un de caso	<p>Criterio de inclusión: Paciente con ORN de mandíbula, con antecedentes de cáncer tratado con amigdalectomía, radioterapia de intensidad modulada y quimioterapia.</p> <p>Criterios de exclusión: No se menciona</p>	Hombre de 66 años con ORN.	<p>Terapia PENTO: 400 mg de pentoxifilina 2 veces al día y 1000 UI de tocoferol una vez al día</p>	<p>Cicatrización de mucosa sobre área ósea previamente expuesta.</p> <p>Completa resolución de síntomas.</p> <p>Radiográficamente, se observó un hueso homogéneo en el área del sitio de ORN anterior.</p>	6 meses

<p>Dos Anjos RS, 2021</p>	<p>Serie de casos</p>	<p>Criterios de inclusión: Pacientes adultos, con diagnóstico de ORN en maxilares según investigaciones clínicas y radiológicas relevantes, sometidos previamente a radioterapia de cabeza y cuello.</p> <p>Criterios de exclusión: individuos sometidos a irradiación de cabeza y cuello junto a aquellos que presentaban metástasis de maxilares.</p>	<p>25 pacientes con diagnóstico de ORN de los maxilares, con un rango de entre 30 a 84 años, siendo la mayoría de los pacientes hombres.</p>	<p>Terapia PENTO: 400 mg de pentoxifilina y 400 mg de tocoferol 3 veces al día.</p>	<p>Cicatrización completa de mucosa sobre área ósea expuesta previamente.</p> <p>Cicatrización parcial de mucosa sobre área ósea expuesta, con o sin necesidad de secuestrectomía posterior.</p>	<p>Mínimo de 45 días.</p>
<p>Dissard, 2019</p>	<p>Estudio cohorte</p>	<p>Criterios de inclusión: Pacientes con ORN mandibular, después de tratamiento de cáncer con radiación de las vías respiratorias superiores.</p> <p>Criterios de exclusión: ORN no mandibular, patología neoplásica activa en el momento de la inclusión y contraindicaciones para cualquiera de los medicamentos del estudio.</p>	<p>27 pacientes adultos con ORN mandibular.</p>	<p>Terapia PENTOCLO:</p> <p>Primera fase de 28 días: Se les administraron 500 mg de ciprofloxacino (mañana y noche); 300 mg de clindamicina (dos cápsulas en la mañana, mediodía y noche), 50 mg de fluconazol, 20 mg de prednisona y 20 mg de omeprazol de manera diaria.</p> <p>Segunda fase PENTOCLO: Se les administraron de lunes a viernes 400 mg de pentoxifilina (mañana y noche), 500 mg de tocoferol (mañana y tarde), 800 mg de clodronato, (mañana y tarde) junto a 20 mg de prednisona con 20 mg de omeprazol una vez al día, los sábados y domingos.</p>	<p>Criterio de evaluación principal: Medición clínica del área ósea expuesta (EBA) a través de la ulceración de la mucosa.</p> <p>Criterio de evaluación secundaria: Evaluación subjetiva, objetiva, de gestión y analítica de la lesión (SOMA) y Epstein.</p>	<p>24 meses</p>

Patel S, 2021	Estudio cohorte	<p>Criterios de inclusión: Pacientes con ORN, tratados mediante manejo médico.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes que recibieron alguna intervención adicional como cirugía u oxígeno hiperbárico.</p>	169 pacientes diagnosticados con ORN de maxilares, tratados mediante manejo médico.	<p>Terapia PENTOCLO:</p> <p>400 mg de pentoxifilina dos veces al día, 1000 UI de tocoferol diarios, junto a 800 mg de clodronato 2 veces al día.</p> <p>En caso de infección se administraron 500 mg de amoxicilina 3 veces al día. (Si es que eran alérgicos a la penicilina se les administraron 400 mg de metrodinazol 3 veces al día por una semana)</p> <p>En caso de existir supuración continua, se administraron 100 mg de doxiciclina diaria por 30 días.</p>	<p>Cicatrización curada y sostenida (con cobertura de la mucosa sobre el hueso previamente expuesto, sin ningún síntoma clínico durante más de seis meses).</p> <p>Estabilidad de ORN.</p> <p>Progresión de ORN determinada por imágenes radiográficas.</p>	12.9 meses
Bohn JC, 2016	Reporte de tres casos	<p>Criterios de inclusión: Pacientes con ORN de maxilares previamente con radioterapia de cabeza y cuello previa.</p> <p>Criterios de exclusión: No se menciona</p>	<p>Primer caso: Paciente femenino, 56 años, diagnosticada con carcinoma epidermoide (CCE) en suelo de boca.</p> <p>Segundo caso: Paciente masculino, 51 años fumador, bebedor, con CCE en el piso de la boca y en el labio inferior.</p> <p>Tercer caso: Paciente masculino, 64 años desdentado, fumador, ex bebedor, y diagnosticado de CCE en el borde de la lengua.</p>	<p>1. Terapia PENTO:</p> <p>400 mg de pentoxifilina 2 veces al día y 1000 UI de tocoferol una vez al día.</p> <p>2. Comenzó con 7 días de antibiótico para luego seguir con el mismo protocolo PENTO.</p> <p>3. Comenzó con antibióticos y luego siguió con el protocolo PENTO.</p>	<p>Mejoría clínica junto a alivio de síntomas.</p> <p>Cicatrización de mucosa y reducción de área ósea expuesta.</p> <p>Resolución de fístula extraoral.</p>	<p>1. 90 días 2. 120 días 3. 90 días</p>

En relación con los desenlaces informados por las revisiones sistemáticas, (Arqueros-Lemus 2023, Kolokythas A 2019, Martos Fernández 2018, Zhang Z 2020) **todas coincidieron en evaluar la eficacia de PENTO**, como tratamiento para ORN de los maxilares. Esto a través del análisis de la **medición clínica y visual del área ósea expuesta (EBA)**, mediante la **presencia de ulceración** y consecuente grado de resolución y/o **cicatrización parcial o total de la mucosa** sobre esta.

Por una parte, Kolokythas A 2019, hace énfasis en la importancia de SOMA, para establecer la eficacia de la terapia PENTO y reconocer si la enfermedad habría mejorado, si se habría estabilizado o empeorado. Mientras que Arqueros- Lemus 2023 y Zhang Z 2020, analizaron la comparación entre la efectividad de PENTO, como terapia única, frente a las otras alternativas de tratamiento como son la antibioterapia, HBO y/o manejo quirúrgico junto al protocolo PENTO. Del mismo modo, Martos Fernández 2018, plantea la necesidad del uso de ATBs y AINES en caso de infección, junto a la adición posterior de Clodronato a la terapia PENTO, sugiriendo a este como un buen coadyuvante para mejorar la resolución de la ORN. Lo último, fundamentado en que sería el único bifosfonato que presentaría una importante acción directa sobre las células osteoblásticas, aumentando la **formación ósea positiva sin propiedades anti angiogénicas características de los otros bifosfonatos**, pudiendo potenciar por ende el tratamiento de la ORN.

A nivel de los estudios primarios; 4 (Delanian S 2005, Delanian S 2011, Dissard 2019, Mcleod NM 2012) de los 12 estudios incluidos (Delanian 2005, Delanian S 2011, Patel V 2016, Patel S 2021, D´Souza J 2014, Robard L 2014, Mcleod NM 2012, Hayashi M 2015, Khaenasa 2012, Dos´Anjos RS 2021, Dissard 2019, Bhon JC 2016) midieron la efectividad de PENTO o PENTOCLO por medio de la evaluación de **SOMA**. 3 estudios (Delanian S 2005, Dissard 2019, Mcleod NM 2012), complementaron lo anterior con la evaluación de la puntuación de **Epstein** para estratificar el grado y compromiso de ORN, pudiendo determinar así su mejoría, estabilización o regresión. Mientras que los 2 ensayos clínicos no aleatorizados, (Delanian S 2005, Delanian S 2011) midieron la **longitud media de hueso expuesto (EBA)** como criterio de valoración primaria de la ORN entre sus pacientes. Así mismo, 3 estudios incluidos, (Robard L 2014, Kahenasa N 2012, Patel S 2021) además de realizar una evaluación clínica a través de la medición de la ulceración de la mucosa y el alivio de la sintomatología, **evaluaron radiológicamente la calidad del hueso** durante y posterior a la terapia farmacológica.

Cabe destacar que, si bien existieron efectos adversos posterior a la administración de PENTO en la mayoría de los estudios primarios incluidos, estos fueron de carácter leve, correspondiendo principalmente a **efectos gastrointestinales o presencia de náuseas, sin mayor complicación.**

El **ensayo clínico no aleatorizado de Delanian S 2005**, estudió a 18 pacientes entre 35 y 70 años previamente irradiados por cáncer de cabeza y cuello, que habían desarrollado ORN mandibular, siendo estos mismos sus propios grupos controles. Se les administró la terapia farmacológica **PENTOCLO** (Pentoxifilina-Tocoferol-Clodronato) para tratar dicha patología. Previo al comienzo del protocolo, a 6 pacientes se les realizó **secuestrectomía**, otros 6 recibieron **terapia antibiótica** y los 6 restantes fueron intervenidos mediante **HBO**, sin obtener resolución alguna para la ORN, pero sí contribuyendo a disminuir los síntomas asociados a esta. Cabe recalcar que los pacientes que presentaron infección fueron sometidos previo a iniciar la terapia PENTOCLO, a un tratamiento con ATBs y corticoides durante 2 a 4 semanas, por medio del uso de 2 gramos de amoxicilina/ácido Clavulánico, 50 mg de fluconazol y 16 mg de metilprednisona al día, logrando reducción del dolor y purulencia asociados. Posteriormente se llevó a cabo la terapia PENTO, consistente en 800 mg de pentoxifilina junto a 1000 UI de tocoferol diarios, durante al menos 6 meses. Luego de lo anterior, se les administró 1600 mg de clodronato (PENTOCLO) 5 días a la semana, junto a 5 mg de ciprofloxacino y 16 mg de metilprednisona diarios los días sábado y domingo, hasta completar los 6 meses restantes de tratamiento para lograr la cicatrización completa de la mucosa. El tratamiento fue bien tolerado, ya que no se presentaron efectos adversos severos ni interrupción del tratamiento en ningún paciente.

Dentro de los criterios de valoración primaria, se midió la **longitud media de hueso expuesto (EBA)**, mientras que los criterios de valoración secundaria correspondieron a la evaluación de la **regresión relativa de la ORN** expresada en estadios de Epstein y puntaje SOMA. Destacando que todos los pacientes mostraron mejorías en un rango de 6 meses, con un **84% de reducción de EBA y un 67% de reducción media de la puntuación SOMA**, logrando que 16 de 18 pacientes obtuvieran una recuperación completa de la mucosa que cubría la exposición ósea. Se evaluó del mismo modo la disminución del dolor local, presencia de fístula, osteítis y trismus hasta la desaparición completa de estos, en un rango de entre 6 a 24 meses. Donde destaca solo 1 paciente que presentó regresión de la enfermedad por causas de alcoholismo severo concomitante a la intervención, por lo que se fundamenta la teoría de que los malos hábitos asociados a la terapia conllevarían a un deterioro del pronóstico de la enfermedad.

El **ensayo clínico no aleatorizado de Delanian S 2011**, estudió por 3 años a 54 pacientes con ORN mandibular, a quienes se les administró terapia farmacológica de **PENTOCLO**. Un mes antes de la inclusión, todos los pacientes recibieron un tratamiento oral diario durante cuatro semanas, de 20 mg de prednisona junto a 2 gramos de amoxicilina/ácido clavulánico junto a 1 gramo de ciprofloxacino y 50 mg de fluconazol, para permitir una mayor penetración del protocolo PENTOCLO. Posteriormente, cada individuo recibió una combinación diaria de 400 mg de pentoxifilina junto a 500 UI de tocoferol 2 veces al día, sumado a 1600 mg al día de clodronato (PENTOCLO) solamente de lunes a viernes. Alternando 20 mg de prednisona con 1 gr de Ciprofloxacino los fines de semana.

Lo anterior logró una **mejoría de los síntomas de dolor y purulencia en una media del 20%** en todos los pacientes, por medio de la administración de 800 mg de pentoxifilina junto a 1000 UI de tocoferol diarios. Se observó en 37 pacientes, una rápida mejoría visual en la cicatrización de la mucosa sobre el área ósea expuesta, junto a una restauración total del tejido en una media de 9 meses. Mientras que los otros 36 individuos necesitaron de secuestrectomía ósea para la resolución de la ORN. 12 individuos manifestaron efectos adversos leves, sin embargo, en todos los pacientes incluidos, se observó una disminución exponencial del dolor local, presencia de fístula, osteítis y trismus hasta su total desaparición. Lo que pudo ser medido a través de mejoría clínica en términos de **suspensión de analgésicos, ausencia de nuevas fracturas, presencia de fístulas cutáneas cerradas, mejoría radiológica tardía** y del mismo modo sin **ningún efecto rebote posterior** a la suspensión de PENTOCLO. Del mismo modo, plantean que cuando se combina el protocolo farmacológico junto a secuestrectomías repetidas, se mejora el pronóstico de ORN notablemente, reservando la necesidad de cirugía para casos de celulitis, fracturas con desplazamientos o exposiciones óseas mayores a 1 cm. No obstante, 6 pacientes presentaron sepsis fatal, 3 individuos se perdieron antes del cuarto mes de seguimiento y hubo una pérdida por Ictus Vascular, debido a Hipertensión Arterial (HTA).

En el **estudio cohorte no concurrente de Hayashi M 2015**, se evaluaron a 13 individuos entre 45 y 79 años. 12 pacientes desarrollaron ORN en la mandíbula, uno en el maxilar. A todos se les administró la terapia farmacológica de **PENTO** durante un tiempo de seguimiento de entre 1 a 33 meses, por medio de 400 mg de pentoxifilina repartidos en 2 veces al día y 1000 UI de tocoferol diarios.

Se observó resolución visual en 11 pacientes, 1 individuo siguió en tratamiento y otro no demostró cura por más de 22 meses, optando finalmente por la resección mandibular. No se desencadenaron efectos adversos en ningún paciente. De los 11 pacientes que mostraron resolución, se observó un tiempo de tratamiento promedio de 13 meses, mostrando mejoría desde el primer mes, con una buena adherencia y seguridad para el paciente. Aunque aún no se ha determinado la duración total del tiempo de tratamiento, se cree que un **tiempo inferior a 12 meses demostraría un efecto de rebote parcial y que un tratamiento de más de 2 a 3 años parecería innecesario.**

En el **estudio cohorte no concurrente de D´Souza J 2014**, se analizaron a 71 individuos, entre 57 a 68 años con ORN mandibular, durante 9 a 11 meses. Se les administró la terapia **PENTO junto a doxiciclina**, distribuyéndoles 400 mg de pentoxifilina 2 veces al día, 1000 UI de tocoferol y 100 mg de doxiciclina diarios. 12 pacientes con ORN grado I, 3 con grado II y 10 con grado III recibieron este tratamiento médico. Estos últimos, correspondientes a 27 individuos, fueron tratados de forma conservadora con la intención de **estabilizar la condición** y controlar los síntomas, pero más no de curar. De estos, 3 con grado I y 2 con ORN de grado II se curaron y la progresión de la enfermedad se mantuvo estable, existiendo un control final satisfactorio de los síntomas en 8 pacientes con enfermedad de grado I y 4 con enfermedad de grado III. Los pacientes que no respondieron al tratamiento conservador se analizaron más a fondo en cuanto a la necesidad de **reconstrucción con colgajo libre**, correspondiendo a dieciocho pacientes con ORN grado III. Donde la media de tiempo desde el diagnóstico de ORN hasta la reconstrucción fue de 11 meses para el desbridamiento, 8 meses para la terapia de oxígeno hiperbárico y 17 meses para el tratamiento médico respectivamente.

El **estudio cohorte no concurrente de Patel V 2016**, analiza desde el año 2008 al 2014 a 62 pacientes, entre 40 a 83 años con ORN, 53 de ellos con ORN mandibular y los otros 9 con ORN maxilar. A todos se les administró la terapia **PENTO**, distribuidos en 400 mg de pentoxifilina 2 veces al día junto a 1000 UI de tocoferol diarios. Los antibióticos se administraron simultáneamente sólo si existía evidencia clínica de infección. Se utilizaron tratamientos adicionales, como desbridamiento quirúrgico, HBO o resección quirúrgica, en una fecha posterior al tratamiento conservador, tras considerar que ambos fármacos por sí solos eran insuficientes para resolver la ORN.

Como resultados tras la terapia PENTO, se observaron a 28 pacientes con cicatrización completa de la mucosa. Solo 6 personas requirieron de antibióticos concomitantes, mientras que de los 34 pacientes que no obtuvieron cura de la ORN, la mitad murió en el momento en que se recopilaban los datos. De los 17 individuos que quedaban, la ORN había progresado en 11, pero no en 4, mientras que otros 3 pacientes se perdieron durante el seguimiento sin explicar la razón. Se presentaron efectos adversos leves en todos los pacientes. Como se observa, los resultados fueron heterogéneos, sin embargo es posible destacar que en los casos donde PENTO complementó el desbridamiento quirúrgico local, se alcanzó el éxito del tratamiento. Por lo que se podría inferir que de manera conjunta se alcanzaría una resolución con mejor pronóstico de la enfermedad.

En el **estudio cohorte no concurrente de Patel S 2021**, se estudiaron a 169 pacientes, realizando un seguimiento por 12 años. Se les administró el tratamiento **PENTOCLO**, por medio de 400 mg de pentoxifilina 2 veces al día y 1000 UI de tocoferol una vez al día, junto a 800 mg de clodronato 2 veces al día. Los pacientes que presentaron una infección aguda recibieron un tratamiento antibiótico por 7 días, por medio de 500 mg de amoxicilina o bien si eran pacientes alérgicos a la penicilina se les administró 400 mg de metrodinazol cada 8 horas. Todo seguido de 100 mg de doxiciclina diarios por 30 días, frente a la presencia de supuración continua. Una de las intenciones del autor es plantear que la profilaxis jugaría un rol importante y complementario a la hora de evaluar la efectividad del protocolo PENTO. Dentro de los resultados obtenidos, hubo 92 pacientes con una cicatrización completa de la mucosa, curada y sostenida en el tiempo, después de un promedio de 12 meses de tratamiento, manteniéndose la ORN estable en 53 individuos. Mientras que en 23 pacientes hubo una progresión de la enfermedad, existiendo también un registro de 32 muertes con ORN no curada.

El **estudio cohorte concurrente de Robard L 2014**, evaluó entre enero de 2010 y marzo de 2011, a 27 pacientes entre 46 y 87 años con ORN en mandíbula bajo la terapia farmacológica de **PENTOCLO** durante 14 meses. Se les administró en una primera fase, 2 gramos de amoxicilina/ácido clavulánico, 1 gramo de ciprofloxacino, 50 mg de fluconazol, 20 mg de prednisona y 20 mg de omeprazol durante 4 a 6 semanas. En la segunda fase se llevó a cabo el protocolo PENTOCLO, hasta la cicatrización completa de la mucosa. Se les administró 800 mg de pentoxifilina, 1 gramo de tocoferol y 1600 mg de clodronato de lunes a viernes. Mientras que sábados y domingos se les administró 20 mg de prednisona. 16 pacientes recibieron el tratamiento completo mostrando total mejoría a los 13 meses, mientras que 2

individuos, iniciaron inmediatamente el tratamiento en la segunda fase ya que no presentaron signos de infección.

Como resultados, se obtuvo que todos los pacientes presentaron buena adherencia al tratamiento, ningún paciente interrumpió el tratamiento por efectos adversos graves. Sin embargo, hubo que ajustar las dosis en 6 individuos; 4 por toxicidad mínima, mientras que en otros 3 pacientes se presentaron náuseas tras consumir Clodronato. No obstante, 2 individuos tuvieron que suspender el tratamiento por causas médicas relacionadas a comorbilidades; muerte en un caso y desnutrición en otro. Un dato importante considerar fue que se obtuvo un **70% de mejoría clínica después de seis meses de administración PENTOCLO**, manteniendo un 60% de cicatrización de mucosa tras 110 días posteriores de tratamiento, pero de igual manera 12 pacientes requirieron de secuestro óseo para tratar la ORN.

En este estudio, la cicatrización clínica se definió por la **ausencia de ulceración de la mucosa o hueso expuesto** en el examen de la cavidad oral. Al momento de iniciar **PENTOCLO**, 11 pacientes presentaban limitación de apertura bucal, mejorando en 3 pacientes a los 6 meses, mientras que 9 de los 17 pacientes restantes ya no requirieron de ningún analgésico en el monitoreo final. De los 25 individuos evaluados al momento de iniciar la segunda fase de tratamiento, 14 obtuvieron mejoría clínica, sólo un paciente empeoró y los otros 10 permanecieron estables. Por lo que los resultados fueron alentadores con respecto a la efectividad de la intervención en la solución de la enfermedad o en su estabilización en la mayoría de los casos.

En el **estudio cohorte concurrente de Alexis Dissard 2019**, se evaluaron a 27 pacientes entre 45 y 93 años durante 24 meses, a quienes se les administró la terapia **PENTOCLO** en dos fases: La primera, constó de 28 pacientes donde se administraron 500 mg de ciprofloxacino en suspensión oral, tanto en la mañana como en la noche, 2 cápsulas de 300 mg de clindamicina en la mañana, al medio día y en la noche junto a diariamente 50 mg de fluconazol en suspensión oral, 20 mg de prednisona y 20 mg de omeprazol los fines de semana. Después de la fase inicial de 28 días de terapia con antibióticos, antifúngicos y corticosteroides, recibieron la asociación PENTOCLO diariamente hasta la curación o por un máximo de 24 meses. Se obtuvo como resultados, que 15 de los 27 pacientes que siguieron el tratamiento completo, lograron una curación completa de la mucosa, mientras que 12 fueron retirados del estudio; 5 por razones neoplásicas, 2 de manera voluntaria y otros 2 por progresión de la ORN que requirieron de cirugía quirúrgica.

En este caso, la tasa de éxito fue satisfactoria, alcanzando una **curación de un 76,5% de los pacientes que siguieron el tratamiento completo** hasta la resolución de la ORN o por un periodo de 24 meses. Obteniendo **reducción en las puntuaciones de SOMA y EBA, evidenciándose a los 6 meses** una disminución del 23% y 28% respectivamente, mientras que a los 24 meses se alcanzó una reducción del 92% y 50% según cada escala. Solo 2 casos no obtuvieron cura después de este tiempo de tratamiento y otros 2 progresaron sin control, requiriendo por ende cirugía. Sin embargo, el protocolo fue bien tolerado, solo 4 pacientes manifestaron efectos adversos leves, siendo mayoritariamente gastrointestinales y asociados a insomnio.

En el **estudio de serie de casos y controles de Mcleod NM 2012**, se evaluó a 12 pacientes entre 54 a 75 años con ORN entre 4 a 46 meses de tratamiento con el protocolo **PENTO**. Se les administró 400 mg de pentoxifilina 2 veces al día con 1000 UI de tocoferol diarios.

Dentro de la evaluación clínica, se midieron las puntuaciones de Epstein y SOMA para evaluar la ORN. La primera había mejorado en 5 pacientes, se mantuvo sin cambios en otros 5 y empeoró solo en 2. Mientras que la segunda había mejorado en 8 pacientes, se mantuvo estable en 2 y empeoró en otros 2. Aunque el estadio final de Epstein y la puntuación SOMA mostraron bastante mejoría, **en algunos pacientes de estadios avanzados fue necesaria la resección radical y reconstrucción quirúrgica** después de lo cual la ORN mejoró notablemente. Por lo que se pudiese inferir que cuando PENTO se aplica concomitante a una intervención quirúrgica se obtiene un mejor pronóstico de la enfermedad. Correspondió a una terapia bien tolerada, en la que solo un paciente tuvo que suspender el tratamiento por malestar leve, mientras que 3 otros individuos manifestaron dificultad para tragar la tableta debido a su tamaño. Por lo que PENTO resolvió de manera efectiva o estabilizó el dolor y la cicatrización final de la mucosa dentro de los 6 meses de tratamiento, sin necesidad de adición de clodronato. Del mismo modo cabe recalcar que los autores manifestaron **cierta desconfianza frente al uso de este bifosfonato**, dejando en claro que sigue siendo un tema controversial que aún requiere de mayor estudio.

En el **estudio de Dos Anjos RS 2021**, correspondiente a una **serie de casos y controles**, se evaluaron a 25 pacientes entre 30 a 84 años con diagnóstico de ORN de los maxilares mediante el protocolo **PENTO**. Se les administró 400 mg de pentoxifilina y 400 mg de tocoferol 3 veces al día, hasta que hubo evidencia clínica de cicatrización parcial o completa de la mucosa o durante un mínimo de 45 días.

15 de los pacientes recibieron la terapia durante más de 6 meses, siendo generalmente bien tolerado, aunque 2 pacientes informaron palpitaciones y otro malestar gastrointestinal, pero sin mayores complicaciones. En este contexto, PENTO condujo a la **cicatrización completa de la mucosa en el 76%** de la muestra, siendo 6 pacientes en estadio I, los que respondieron por completo, recibiendo la intervención durante más de 3 meses, mientras que los 16 pacientes que presentaban ORN avanzada, solamente manifestaron cicatrización parcial, por lo que fueron por ende sometidos a secuestrectomía para la resolución de la ORN. Los presentes resultados sugieren que en los casos de ORN leve, el uso de PENTO indujo la cicatrización de la mucosa oral y pudo disminuir la necesidad de una secuestrectomía quirúrgica invasiva, mientras que en estadios más complejos fue necesaria la intervención quirúrgica.

En el **estudio de Khaensa N 2012**, correspondiente a un **reporte de caso** de un varón de 66 años con ORN mandibular, al que se le aplicó el protocolo **PENTO**. Se le administró 400 mg de pentoxifilina 2 veces al día con 1000 UI de tocoferol diario. Dentro de los parámetros evaluados durante el tratamiento, se midió la **cicatrización completa de la mucosa sobre el área ósea expuesta**, la **resolución absoluta de los síntomas y radiográficamente se observó mayor homogeneidad ósea** en el área en cuestión, sin necesidad de adición de clodronato. Por lo que se hace énfasis en la seguridad y efectividad de PENTO en la resolución de la enfermedad, recalcando la importancia de la prevención de la ORN.

En el **estudio de Bhon JC 2016** correspondiente a un **reporte de casos** de pacientes con ORN de los maxilares, se describen a 3 casos a los que se les administra **PENTO**; el primero una mujer de 56 años diagnosticada con carcinoma epidermoide (CCE) en suelo de boca, a quien se le administró 400 mg de pentoxifilina cada 12 horas y 1000 UI de tocoferol una vez al día. Presentó a los 30 días **curación completa de la fístula extraoral y el cese de los síntomas** que no habían sido resueltos previamente, siendo aplicado por 60 días más con un monitoreo constante. Su único efecto adverso manifestado fue xerostomía.

El segundo caso, correspondiente a un paciente masculino de 51 años fumador, bebedor, con CCE en el piso de boca y en labio inferior, comenzó con 7 días de antibiótico para luego seguir con el mismo protocolo descrito anteriormente. Presentó **mejoría clínica y regresión de aproximadamente el 20% de la exposición ósea**, mediante el protocolo farmacológico. Luego de esto, se eliminó el secuestro óseo y se reaplicó el protocolo PENTO por otros 90 días con seguimiento mensual donde la

exposición ósea tuvo una reducción progresiva hasta su curación total, sin presentar síntomas nuevamente.

Mientras que el tercer paciente, un hombre de 64 años desdentado, fumador, ex bebedor, y diagnosticado de CCE en el borde de la lengua, se manejó con **antibióticos** y luego aplicación del mismo protocolo **PENTO** posterior. En este caso, se programó una cirugía para reducir la fractura patológica después de este período. Cuando el paciente regresó antes de la cirugía, había **ausencia de movilidad mandibular** con las **áreas de exposición ósea cubiertas, sin signos clínicos de necrosis**, donde a nivel radiográfico se evidenció que la **fractura estaba sanando**. Luego se realizó un procedimiento quirúrgico para rellenar la depresión ósea con grasa de Bichat en el lado derecho de la mandíbula. El procedimiento fue exitoso y el paciente continuó en seguimiento.

RIESGO DE SESGO:

Las cuatro RS incluidas (Arqueros-Lemus 2023, Martos Fernández 2018, Kolokythas A 2019) en la matriz final de evidencia, presentaron una evaluación del riesgo de sesgo de sus 12 estudios primarios (Delanian 2005, Delanian S 2011, Patel V 2016, Patel V 2020, D´Souza J2014, Robard L 2014, Mcleod NM 2012, Hayashi M 2015, Khaenasa 2012, Dos´Anjos RS 2021, Dissard 2019, Bhon JC 2016). Este método de análisis se diferenció entre las revisiones, debido a que algunas evaluaron el **riesgo de sesgo** propiamente tal; como Arqueros-Lemus 2023 y Kolokythas A 2019, mientras que otras lo clasificaron según su **calidad metodológica**; como Martos Fernández 2018 y Zhang Z 2020.

Aqueros-Lemus 2023, clasificó el riesgo de sesgo de sus estudios de cohortes incluidos, (D´Souza J 2014, Robard L 2014, Hayashi M 2015, Patel V 2016, Patel V 2020, Dissard 2019) por medio de la herramienta "**Newcastle-Ottawa**" (**NOS**). Mientras que para artículos que no eran estudios analíticos, usó la "**Lista de verificación de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs**" (**JB**) determinando calidad metodológica de estudios experimentales no aleatorios y series de casos (Delanian S 2005, Delanian S 2011, Dos´Anjos RS 2021, Mcleod NM 2012).

Kolokythas A 2019, realizó una evaluación de riesgo de sesgo de sus estudios primarios, (Delanian S 2005, Delanian S 2011, Patel V 2016, Delanian S 2011, D´Souza J 2014, Robard L 2014, Mcleod NM 2012, Hayashi M 2015) de acuerdo con el **enfoque basado en el Centro de Medicina Basada en la Evidencia; (Centre for Evidence-Based Medicine, Critical Appraisal of Prognostic Studies worksheet)**

Martos Fernández 2018 por su parte evaluó sus estudios primarios incluidos (Delanian S 2005, Delanian S 2011, Patel V 2016, Delanian S 2011, D´Souza J2014, Robard L 2014, Mcleod NM 2012, Hayashi M 2015, Khaenasa 2012, Bhon JC 2016) por medio de una "**Lista (tabla) de verificación de criterios de calidad**" según cada diseño de estudio por medio de la **condición clínica evaluada**; tamaño de lesión o grado de recuperación junto al método de cada estudio ya sea cualitativo o cuantitativo.

En la revisión de Zhang Z 2020, se utilizó la escala "**MINORS**" para evaluar la calidad metodológica de sus estudios primarios incluidos (Delanian S 2005, Delanian S 2011, Patel V 2016, Delanian S 2011, D´Souza J2014, Robard L 2014).

TABLA 3. Summary of Findings Table (SoF) (GRADE)

TERAPIA DE PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL (PENTO) EN PACIENTES CON OSTEORRADONECROSIS (ORN) DE LOS MAXILARES.		
Pacientes	Con ORN en maxilar y/o mandíbula.	
Intervención Comparación	Terapia PENTO (con o sin Clodronato/PENTOCLO) Cualquier otra intervención no quirúrgica como HBO, ATBs, Cirugía Local o ninguna intervención	
Desenlaces	Descripción general	Certeza de la evidencia (GRADE)
Resolución de ORN SIN necesidad de intervención quirúrgica	Cicatrización parcial o total de mucosa sobre área ósea expuesta previamente, medida según la reducción de EBA, junto a escalas SOMA y/o Epstein.	
En etapas tempranas de ORN, los estudios primarios incluidos tienden a reportar un efecto positivo de PENTO en relación con la reducción de exposición ósea y mejora en la cicatrización de la mucosa, sin signos de regresión de la enfermedad, presencia de fistulas activas, fracturas patológicas o una mayor necesidad de intervención quirúrgica para controlar la enfermedad. Sin embargo, no fue posible realizar un metaanálisis, ya que no existieron ECAS en los estudios primarios recopilados, siendo todos estudios observacionales, cuya calidad metodológica es menor. Así mismo no existieron grupos comparativos para los desenlaces.		⊕○○○ ^a Muy baja
Alivio de dolor	Se mide la persistencia del dolor o la mejora de este hasta su desaparición total.	
Existió una resolución total de los síntomas asociados a ORN, traducidos en desaparición de dolor, trismus o limitación funcional posterior al tratamiento con PENTO. Por lo que se pudiese asociar un posible efecto positivo de la intervención respecto al desenlace. Sin embargo, debido a que la calidad de evidencia reportada fue muy baja, no permitió realizar un metaanálisis, ni comparaciones ya que correspondió a un análisis descriptivo de estudios observacionales, no fue posible establecer el verdadero efecto de la intervención mediante un análisis objetivo de los datos.		⊕○○○ ^a Muy baja
Seguridad y Tolerancia	Se evaluó la presencia o ausencia de efectos adversos durante y posterior a la intervención PENTO, clasificándolos en leves, moderados o severos.	
Los pacientes que sufrieron efectos adversos durante el tratamiento de PENTO, presentaron reacciones de carácter leve, asociados principalmente a trastornos gastrointestinales y náuseas, pudiendo estimar por ende una adecuada tolerancia y un posible efecto positivo frente a la seguridad del tratamiento. Los pacientes que necesitaron ajuste de dosis fue por causas asociadas a formato de tabletas del fármaco (Clodronato) mientras que los que presentaron algún efecto adverso de tipo grave, fueron individuos a los que se asociaron comorbilidades de salud y/o consumo de tabaco y alcohol concomitante a la intervención PENTO. Del mismo modo, al no existir ECAS, ni grupos experimentales que nos permitan establecer una comparación objetiva entre los participantes, por medio de un metaanálisis correspondiente, no es posible determinar dicha relación de manera certera.		⊕○○○ ^a Muy baja
Necesidad de Secuestrectomía o Cirugía Local	Se estableció la necesidad de Intervención quirúrgica según la etapa avanzada de ORN medida por los resultados de escalas de Epstein y SOMA y según las características del estadio de la enfermedad.	
Pareciese que la necesidad de intervención quirúrgica fue en casos donde existió fracturas patológicas, nula respuesta de PENTO y/o regresión de la enfermedad (aumento de exposición ósea o deterioro en la cicatrización de mucosa). Sin embargo, es difícil de establecerlo por medio de solo un análisis descriptivo, sin la participación de ECAS, grupos controles y experimentales, ni datos comparables en un metaanálisis que mejore la calidad metodológica y la certeza de evidencia.		⊕○○○ ^a Muy baja
GRADE: Grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante). HBO: Oxígeno Hiperbárico. ATBs: Antibióticos. EBA: Medición clínica del área ósea expuesta SOMA: Puntuación subjetiva, objetiva, de manejo y de evaluación analítica de lesiones. ORN: Osteorradionecrosis. PENTO: Pentoxifilina-Tocoferol. PENTOCLO: Pentoxifilina-Tocoferol-Clodronato.		

a. Se adjudicó un nivel de certeza de la evidencia muy bajo, debido a que la información extraída de los estudios primarios corresponde a un análisis descriptivo y no comparativo, ya que los estudios incluidos no realizaron comparaciones con un grupo control.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

DISCUSIÓN:

OTRAS CONSIDERACIONES PARA LA TOMA DE DECISIÓN.

A QUIÉN SE APLICA Y A QUIÉN NO SE APLICA ESTA EVIDENCIA:

La evidencia presentada en este FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*) se encuentra aplicada en pacientes adultos sin exclusión de sexo, con diagnóstico de ORN del maxilar y/o mandíbula expuestos previamente a una terapia de radiación. Es decir, **pacientes oncológicos que han sido sometidos posteriormente al uso de terapia PENTO o PENTOCLO, como tratamiento no quirúrgico conservador para la resolución de ORN.**

No aplica para pacientes con uso de PENTO o PENTOCLO en condiciones diferentes a una ORN propiamente tal; como lo son la Osteomielitis y Osteonecrosis de maxilares, **inducida por medicamentos asociados a Bifosfonatos** principalmente. Tampoco se incluyeron otras intervenciones para tratar la ORN, tales como; plasma rico en fibrina (PRF), HBO, Atbs o cirugía local, pese a que fue lo que se buscó comparar en un inicio, tras obtener un muy bajo nivel de evidencia presentado en los estudios primarios incluidos. Al ser la mayoría de estos, estudios observacionales, y según la ausencia de ECAS que permitiesen recopilar datos objetivos para la confección de un metaanálisis para cada desenlace obtenido, no se pudo estimar el posible beneficio de la intervención PENTO sobre la ORN. Dado lo anterior, se intentó ampliar el espectro de búsqueda para la pregunta inicial, junto a una inclusión más general de los tipos de tratamientos para ORN, sin embargo, tras investigar a profundidad, **tampoco existió evidencia científica de alta calidad metodológica al respecto.**

SOBRE LOS DESENLACES INCLUIDOS EN ESTE RESUMEN:

Dentro de los desenlaces reportados en las revisiones sistemáticas, que fueron seleccionados y priorizados tanto por su relevancia clínica para los pacientes como para los tratantes, se encontraron; la **resolución de ORN por medio PENTO, sin necesidad de intervención quirúrgica** (con o sin la adición de clodronato). Esta fue medida a través de la cicatrización parcial o total de la mucosa sobre el área ósea expuesta, como consecuencia de la radiación oncológica. Evidenciándose por medio de una reducción en la longitud de hueso expuesto y mediante diferentes escalas como lo son la **puntuación subjetiva, objetiva, de manejo y de evaluación analítica de lesiones (SOMA) y Epstein.**

SOMA, evalúa de manera subjetiva, el **dolor** y también la **masticación** según la dificultad de esta frente a alimentos sólidos o blandos. Su evaluación objetiva mide la **cantidad de hueso expuesto presente**, clasificándolo según sea el nivel de ulceración o bien si existe fractura patológica. Así mismo, en esta parte se pesquisa la presencia de **trismus** según el rango de apertura mínimo. Del mismo modo se valora la **necesidad de manejo** según sea el caso, por medio de un baño bucal, uso de antibióticos o bien la necesidad de desbridamiento quirúrgico, HBO o si se requiere de una secuestrectomía. Mientras que, a **nivel radiográfico**, se evalúan cambios óseos, presencia de osteoporosis, secuestros óseos o fracturas. Catalogando así la ORN en diferentes grados. Se clasifica como grado I si es se presentan síntomas menores, que no requerirían de tratamiento. El grado II, hace referencia a síntomas moderados, que requerirían de un tratamiento conservador. En el grado III, los síntomas son graves, donde surge la necesidad de un tratamiento más agresivo debido al impacto negativo significativo en las actividades diarias del individuo. Mientras que un grado IV, significa un daño funcional irreversible que requiere una intervención importante. Un grado V, significa la muerte o pérdida de un órgano.

Otra de las maneras de estadificar la ORN, fue a través de la **puntuación de Epstein**, donde se mide la **regresión exponencial de la exposición ósea hasta su curación completa** con la posterior recuperación y epitelización de la mucosa. Pudiendo clasificar una **ORN resuelta** (con o sin fractura patológica), **una enfermedad crónica, no progresiva** (con o sin fractura patológica) o bien una **enfermedad activa y progresiva** (con o sin fractura patológica). Dictaminando un tratamiento basado en seguimiento y prevención, reconstrucción de fractura o mediante un cuidado local de heridas, HBO, antibióticos y antisépticos respectivamente.

Otro desenlace relevante para considerar fue el **alivio del dolor, junto a la resolución de trismus y limitación funcional** asociados a ORN. En la totalidad de los pacientes no existieron diferencias entre etapas tempranas y tardías de la enfermedad, siendo esto fundamental a la hora de estimar un posible efecto positivo de la intervención, pudiendo ser por ende una buena opción para utilizar.

La **seguridad de esta intervención**, con respecto a la **presencia de efectos adversos** a los medicamentos, fue otro *outcome* recopilado. En los estudios primarios se detallan reacciones de **carácter leve**, siendo por lo general una **terapia bien tolerada** por la mayoría de los pacientes, donde solo en casos puntuales fue necesario el ajuste de dosis. Asociándose molestias gastrointestinales y/o náuseas

en el transcurso de la intervención con PENTO. Donde si bien, se nombran individuos con reacciones graves, estas siempre fueron asociadas a una comorbilidad importante del propio paciente o bien a malos hábitos practicados, tales como consumo de alcohol o tabaco en paralelo a la terapia. Del mismo modo, **PENTO podría ofrecer una solución más económica** en comparación a otras intervenciones no quirúrgicas, por lo que la relación costo-beneficio podría evaluarse objetivamente en estudios futuros.

A su vez, otro desenlace importante, fue la **necesidad de secuestrectomía o cirugía local**, siendo esta requerida en etapas avanzadas de ORN, evaluada en la mayoría de los estudios según la **regresión o empeoramiento de la puntuación SOMA y Epstein** anteriormente mencionados. Independiente de que la sintomatología dolorosa hubiese desaparecido de manera exitosa en todos los pacientes, requiriendo de igual manera la resección quirúrgica, por el mayor compromiso y extensión de la necrosis ósea.

Sin embargo, cabe reiterar que, debido al **muy bajo nivel de evidencia de los estudios primarios** correspondientes a estudios observacionales y ensayos no aleatorizados, no fue posible estimar el verdadero efecto de la intervención sobre la ORN. Es imprescindible realizar una comparación detallada entre grupos controles y experimentales que permitan un análisis más complejo, **siendo esta la gran limitante durante el transcurso del trabajo**, ya que este se resume a un análisis más bien descriptivo, con ausencia de metaanálisis que permitan elevar el nivel de certeza.

BALANCE RIESGO/BENEFICIO Y CERTEZA DE LA EVIDENCIA:

Luego de obtener los resultados y según el nivel de metodología muy bajo de la evidencia expuesta, **no fue posible estimar el verdadero efecto de la intervención en relación la resolución de ORN**. No se pudo rescatar gran validez metodológica de los estudios incluidos, debido a que la **certeza de evidencia fue incierta**. Sin embargo, es trascendental recalcar, que pareciese haber una **tendencia positiva del efecto de PENTO en la resolución** de la mayoría de los casos expuestos, referentes a **etapas tempranas de la enfermedad**. Pudiendo observar recuperación y cicatrización exitosa de la mucosa sobre áreas óseas expuestas tras las consecuencias de la radiación oncológica. Del mismo modo, fue posible estimar un **posible efecto beneficioso frente al alivio del dolor e impotencia funcional de la ORN** en la totalidad de los pacientes, durante y posterior al tratamiento PENTO por al menos 6 meses, independiente del estadio

de la enfermedad. Con **efectos adversos leves sin mayores complicaciones**, pudiendo ser por ende un tratamiento conservador que otorgaría **seguridad** y lograría una **buena tolerancia** frente a los medicamentos, lo que se podría traducir en una **mejor adherencia al tratamiento**.

Por lo que, si bien la calidad metodológica y la evidencia clínica no fueron las óptimas ni esperadas al inicio del trabajo de investigación y sabiendo perfectamente que esto es fundamental a la hora de establecer un balance objetivo y real entre el riesgo beneficio y estimar el efecto positivo de la intervención, **esta corresponde a la evidencia existente en la actualidad frente al tema**. A su vez, se tiene en cuenta que la ausencia de ECAS y metaanálisis correspondientes fueron una gran limitación. Encontrando inconsistencias, heterogeneidad en relación con los intervalos de tiempo de tratamientos, dosis administradas y cantidad de individuos evaluados. Junto a un **alto riesgo de sesgo asociado**, traduciéndose por ende en una **muy baja calidad metodológica de evidencia con el subsecuente nivel certeza de evidencia incierto**.

IMPACTO EN CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN:

Si bien se podría estimar un posible efecto positivo de la intervención, lo que se podría traducir en una mejora en la calidad de vida de los pacientes con ORN tras la terapia PENTO según los desenlaces reportados, el **muy bajo nivel de evidencia no permite establecerlo**. Del mismo modo, es importante destacar que en ningún estudio incluido se realizó un **análisis objetivo del impacto en la calidad de vida y satisfacción** por parte de los pacientes, tras recibir la intervención. No hubo mediciones, ya sea por medio de encuestas, ni se aplicaron las herramientas estimadas para ello siendo justamente este tipo de encuestas, de suma relevancia para el monitoreo de personas con enfermedad crónica, que requieren de evaluaciones constantes para estimar mejoría o deterioro en su estado funcional y por ende cambio en la calidad de vida en su cotidianidad. Por lo que no fue posible estimar de manera objetiva el posible impacto positivo de la terapia PENTO en los individuos evaluados. Una aproximación válida para dicha medición se basa en el **uso de cuestionarios**, que ayudan a cuantificar los problemas de salud de las personas. Como algunos de los componentes de calidad de vida no pueden ser observados directamente, éstos se evalúan a través de cuestionarios que **contienen preguntas**, representando cada una, **variables** para un factor o dominio en sí. En teoría, se asume que hay un valor verdadero de la calidad de vida y que puede medirse indirectamente por medio de estas escalas, **donde en cada variable, se evalúa un concepto** y tras ser combinadas, **conforman una escala**

cuantificable para formar calificaciones de **dominios**. Cada uno de estos **dominios ya sean físico, mental o social**, que conforman el término de calidad de vida, puede ser medido en **dos dimensiones**; la primera compuesta por una **evaluación objetiva de la salud funcional** y la segunda, por una **percepción subjetiva de la salud** (Velarde-Jurado E, 2002).

Estos instrumentos disponibles actualmente para medir la calidad de vida son confiables y constituyen una herramienta complementaria para evaluar la respuesta al tratamiento, tanto en su **eficacia como en su efectividad**. Siendo fundamentales para incorporar de manera sistemática a la práctica clínica. Siendo preciso, investigar y conocer por ende su utilidad tanto en el diagnóstico, abordaje clínico y evaluación prospectiva de los pacientes en la vida misma (Llach, 2004). Sin esto, es difícil poder estimar el efecto verdadero de la intervención y de las consecuencias en concreto en la vida de los pacientes evaluados.

DIFERENCIA ENTRE ESTE RESUMEN Y OTRAS FUENTES:

La evidencia anteriormente recopilada y expuesta, a diferencia de otros trabajos de investigación y al corresponder a un resumen estructurado de evidencia (FRISBEE) fue recabada por medio de la base de datos “Epistemonikos”. Donde tras realizar una detallada búsqueda, con una subsiguiente ampliación de la evidencia, que no se encontraba en esta a través de Google Scholar, fue posible confeccionar una matriz de evidencia completa y específica. Que relacionara de manera visual y útil las revisiones sistemáticas y sus estudios primarios en común, de una manera actualizada y gráfica.

Las **conclusiones del presente trabajo de investigación son coincidentes con la mayoría de las expuestas en los estudios primarios**. Hay **convergencia**, respecto al posible efecto beneficioso en el tratamiento y mejora de la ORN temprana, basándose en una **reducción de la exposición ósea con la consecuente cicatrización de la mucosa**, plasmadas según mejoras en las puntuaciones de SOMA y Epstein. Otras de las coincidencias, es que PENTO podría ser efectivo para **aliviar dolor, trismus y limitación funcional** de los pacientes, en cualquier etapa de la enfermedad. Así mismo, se hace énfasis en la **seguridad, buena tolerancia y adherencia** al tratamiento, con **ausencia de efectos adversos graves**, siendo a su vez una **opción económica** en comparación a HBO, principalmente mencionada en los estudios incluidos.

Del mismo modo, fue posible **identificar ciertas diferencias expresadas**; Patel 2020, plantea la importancia y el posible efecto positivo del uso de **profilaxis antibiótica previo y conjunto a la terapia PENTO**, para una mejor resolución de la enfermedad. Mientras que, únicamente Robard 2014, menciona la necesidad de realizar **estudios que evalúen la calidad de vida de los pacientes de manera objetiva y adecuada**. Mcleod 2012, por su parte, **pone en duda la adición de Clodronato a PENTO**, haciendo énfasis en que existe poca evidencia respecto al tema, apoyando por ende la idea de una mayor investigación sobre esto, siendo algo sumamente controversial aún.

Es importante mencionar que todos los estudios primarios sin excepción alguna **concordaron en que se debe seguir investigando la acción de PENTO en la ORN**, planteando la necesidad de **ensayos clínicos controlados aleatorizados** que otorguen mayor validez y certeza a la evidencia. Junto a una adecuada evaluación y comparación entre grupos controles y experimentales con el objetivo de alcanzar a desarrollar una alta calidad metodológica, para una completa y segura toma de decisión clínica posterior. Del mismo modo, toda la información recopilada, en la presente tesis, **puede modificarse en un futuro próximo**, debido al muy bajo nivel de certeza de la evidencia. Así mismo, teniendo en cuenta que los doce estudios primarios incluidos, fueron realizados entre los años 2005 al 2021, por lo que es muy probable que sigan desarrollándose nuevas investigaciones y revisiones sistemáticas actualizadas, que aporten más información y relevancia metodológica sobre el tema. Es por esto, que se realizó una **búsqueda en las bases de datos PRÓSPERO y CLINICAL TRIALS**, encontrando 3 revisiones sistemáticas y 3 estudios clínicos en pleno proceso de confección. Los que hablan del rol de PENTO en la ORN maxilar, mandibular y/o ambas, pero siempre en relación con una ORN asociada a medicamentos, donde destacan los bifosfonatos principalmente, parámetro que fue uno de los criterios de exclusión inicial, para la confección del actual trabajo de investigación.

MENSAJES CLAVES:

No es posible determinar que la terapia PENTO en pacientes con ORN de los maxilares, sea efectiva y resolutive en etapas tempranas de la enfermedad, ya que el **nivel de certeza de la evidencia es incierto**.

No es posible determinar que la terapia PENTO en pacientes con ORN de los maxilares, pueda disminuir el dolor, aliviar trismus e impotencia funcional, debido a que el **nivel de certeza de la evidencia es incierto**.

No es posible determinar que la terapia PENTO en pacientes con ORN de los maxilares, sea una intervención segura, bien tolerada y que provoque efectos adversos leves, ya que el **nivel de certeza de la evidencia es incierto**.

No es posible determinar que la terapia PENTO en pacientes con ORN de los maxilares sea un tratamiento resolutive para estadios avanzados de la enfermedad, siendo posiblemente necesaria secuestrectomía o cirugía local, debido a que el nivel de **certeza de la evidencia es incierto**.

CONCLUSIONES:

La intervención **PENTO** podría ser una alternativa terapéutica conservadora **resolutiva para ORN en estadios tempranos**, reduciendo el área ósea expuesta y favoreciendo la cicatrización de la mucosa. No obstante, en **estadios avanzados**, **PENTO** pareciese **no ser el tratamiento resolutivo**, siendo necesaria una intervención quirúrgica. **Podría disminuir los síntomas asociados a ORN**, resolver el dolor independiente del estadio de la enfermedad, favorecer el **cierre de fístulas activas** y **disminuir** la consecuente **limitación funcional y trismus**. Así mismo, podría ser un **tratamiento eficaz y económico** en comparación a otras intervenciones no quirúrgicas. Presentaría **efectos adversos leves** y pudiese por ende estimarse como una alternativa accesible, al ser fármacos fácilmente disponibles, bien tolerados y que pudiesen ofrecer seguridad tanto para el clínico como para el paciente.

Sin embargo, debido a que los estudios primarios incluidos en las revisiones sistemáticas fueron en su totalidad estudios observacionales o ensayos clínicos no aleatorizados, la **calidad metodológica recopilada fue muy baja, no pudiendo estimar un real efecto de la intervención PENTO sobre la ORN**. No existieron ECAS y según la ausencia de comparaciones entre grupos controles y experimentales, **no fue posible confeccionar metaanálisis**, que permitiera establecer que la intervención fuese realmente un tratamiento efectivo para la resolución de la enfermedad, **siendo la certeza de la evidencia incierta**. Por lo que es necesario enfrentar el **gran desafío** de seguir investigando sobre el tema y confeccionar idealmente ECAS que aporten una mejor calidad metodológica de evidencia. Los que permitan **respaldar los resultados** y que estos **sean confiables** a la hora de tomar la decisión clínica, aumentando la certeza de la evidencia y estableciendo un posible efecto estimativo real de la resolución de PENTO sobre ORN.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Arqueros-Lemus M, Mariño-Recabarren D, Niklander S, Martínez-Flores R, Moraga V. (2023). Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. May; 28(3): e293–e300 doi:10.4317/medoral.25729

Atkins D, Mejor D, Briss PA, Eccles M y cols. (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *GRADE Working Group. BMJ*; 328 (7454): 1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.

Bléry P, Espitalier F, Hays A y cols. (2015). Development of mandibular osteoradionecrosis in rats: importance of dental extraction. *J Craniomaxillofac Surg*;43:1829-1836. doi: 10.1016/j.jcms.2015.08.016.

Bohn JC, Schussel JL, Stramandinoli-Zanicotti RT, Sassi LM. (2016). Tissue repair in osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol-report of three cases. *Oral Maxillofac Surg*.;20:97-101. doi: 10.1007/s10006-015-0522-5

Cavalcante, R. C., & Tomasetti, G. (2020). Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: *A systematic literature review. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*; 48(11), 1080–1086. doi: 10.1016/j.jcms.2020.09.008.

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. (1995). Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int Journal of Radiation Oncology Biology Physics*;31:1341-6 doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C

Dallaserra M, Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Villanueva, J. (2019). Resumen estructurado de Revisiones Sistemáticas (FRISBEE). *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*; 12(2): 113–115. doi:10.4067/S0719-01072019000200113

Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. (2005). Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: *a phase II trial*. *Head Neck*;27:114-23. doi: 10.1002/hed.20121

Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. (2011). 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.029

Dissard A, P Dang N, Barthelemy I, Delbet C, Puechmaille M, Depeyre A, y cols. (2020). Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope*.130:E559-66. doi: 10.1002/lary.28399.

Dos Anjos RS, de Pádua GN, de Hollanda RO, Guerios LA, Tavares AA, Patel P y cols. (2021). Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws-a case series. *Support Care Cancer*;29:3311-7. doi: 10.1007/s00520-020-05847-6

D'Souza J, Lowe D, Rogers SN. (2014). Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteo-radionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit. *Br J Oral Maxillofac Surg*;52:356-62. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.01.003

Epstein J, van der Meij E, McKenzie M, Wong F, Lepawsky M y cols. (1997). Postradiation osteonecrosis of the mandible: a long-term follow-up study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*; 83(6):657-62. doi: 10.1016/s1079-2104(97)90314-0.

Fonseca C, Von Bischoffshausen K, Teuber C y cols. (2020) .Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo, *Rev Med Chile*; 148: 983-991 doi: 10.4067/S0034

Hayashi M, Pellecer M, Chung E, Sung E. (2015). The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dentist* ;35:268-71. doi: 10.1111/scd.12124.

Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. (2010) Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol*;46:795-801 Doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.08.007

Kahenasa N, Sung EC, Nabili V, Kelly J, Garrett N, Nishimura I. (2012). Resolution of pain and complete healing of mandibular osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*.;113:18-23. doi: 10.1016/j.oooo.2011.10.014

Kluth E, Jain PR, Stuchell RN y cols. (1988). A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent*;59(2): 194–201. DOI: 10.1016/0022-3913(88)90015-7

Kolokythas, A., Rasmussen, J., Reardon, J., & Feng, C. (2019). Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(2), 173–180. doi: 10.1016/j.ijom.2018.08.007

Krasin M, Constine L, Friedman D, Marks L. (2010). Radiation-Related Treatment Effects across the Age Spectrum: Differences and Similarities or What The Old and Young Can Learn From Each Other. *Semin Radiat Oncol*.; 20(1): 21–29. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.09.001

Lee IJ, Woong SK, Chang GL y cols. (2009). Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;75(4):1084–91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.052

Lefaix JL, Daburon F. (1998). Diagnosis of acute localized irradiation lesions: review of the French experimental experience. *Health Phys*; 75: 375-384. DOI: 10.1097/00004032-199810000-00003

Lyons A, Ghazali N. (2008). Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal Oral Maxillofacial Surgery*; 46(8):653e60. doi: 10.1016/j.bjoms.2008.04.006

Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. (2010). Osteoradionecrosis: An update. *Oral Oncology*, 46(6), 471–474. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.017

Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibreadel-Castillo J.M y cols. (2018). Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(5), 431–439. doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.004

Marx RE. (1983). Osteoradionecrosis; a new concept of its pathophysiology. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*; 41: 283–288. DOI: 10.1016/0278-2391(83)90294-x

McLeod NM, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. (2012). Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 50:41-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.11.017.

Nabil S, & Samman N. (2012). Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*; 113(1): 54–69. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.07.042

Neumann I, Pantoja T, Peñaloza B, Cifuentes L, Rada G. (2014). El sistema GRADE: un cambio en la forma de evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendaciones. *Rev Med Chile*; 142: 630-635. Doi: 10.4067/S0034-98872014000500012

O.Breik S, Tocaciu K, Briggs S, Tasfia Saief S, Richardson. (2019). Is there a role for pentoxifylline and tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with pathological fractures? Case reports and review of the literature. *Int. Journal Oral Maxillofacial Surgery*; 48: 1022–1027. doi: 10.1016/j.ijom.2019.03.894

O'Dell, K., & Sinha, U. (2011). Osteoradionecrosis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 23(3), 455–464. doi: 10.1016/j.coms.2011.04.011

Oh HK, Chambers M, Martin J y cols. (2009). Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influences the progress of osteoradionecrosis. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*; 67:1378–86. doi: 10.1016/j.joms.2009.02.008.

Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J y cols. (2016). Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(3), 342–345. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.11.027

Patel S, Patel N, Sassoon I, Patel V. (2021). The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in the management of osteoradionecrosis of the jaws. *Radiother Oncol*;156:209-16. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.12.027

Rada G, Pérez D, Capurro D. (2013). Epistemonikos: a free, relational, collaborative, multilingual database of health evidence. *Stud Health Technol Inform*; 192:486-90. DOI10.3233/978-1-61499-289-9-486

Rada, G. (2014). Quick evidence reviews using Epistemonikos: a thorough, friendly and current approach to evidence in health. *Medwave*; 14(06): e5997–e5997. doi: 10.5867/medwave.2014.06.5997

Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I y cols. (2016). Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*; 121: 215-221. doi: 10.1016/j.oooo.2015.10.006.

Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen, L.F. (2015). The management of osteoradionecrosis of the jaws. A review. *The Surgeon*, 13(2), 101–109. doi: 10.1016/j.surge.2014.07.003

Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. (2014). Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO:preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*.;131:333-8. doi: 10.1016/j.anorl.2013.11.006

Saka B, Wree A, Henkel KO, Anders L, Gundlach KK. (2002). Blood supply of the mandibular cortex: an experimental study in Göttingen minipigs with special reference to the condyle. *Journal Craniomaxillofacial Surgery*.;30:41-45. doi: 10.1054/jcms.2001.0257

Schwartz HC, Kagan AR. (2002). Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am Journal Clinical Oncology*; 25(2):168–71. doi: 10.1097/00000421-200204000-00013

Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huguenin P, Grätz KW y cols. (2006). Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol*;182(5):283–8. doi: 10.1007/s00066-006-1477-0.

Velarde-Jurado E, Avila-Figueroa C.Evaluación de la calidad de vida. *Salud Publica Mex* 2002;44:349-361.

X. Badia Llach Qué es y cómo se mide la calidad de vida relacionada con la salud *Health Outcomes Research Europe*. Barcelona. España. 1-5

Zhang Z, Xiao W, Jia J, Chen Y, Zong C, Zhao L y cols. (2020) The effect of combined application of pentoxifylline and vitamin E for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*;129:207-14. doi: 10.1016/j.oooo.2019.08.005.