



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

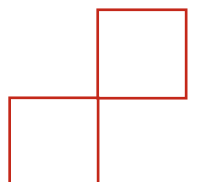
Trabajo Fin de Grado

Curso 2024-25

**PENTOXIFILINA Y VITAMINA E VS. OXÍGENO
HIPERBÁRICO: OPCIONES TERAPÉUTICAS DE
LA OSTEORRADONECROSIS MANDIBULAR Y
MAXILAR POST- RADIOTERAPIA EN CÁNCER
DE CABEZA Y CUELLO.
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Presentado por: [Beatrice CARLEVINI](#)

Tutor: [Marta María ROS VILLANUEVA](#)



AGRADECIMIENTO

Muchas gracias a mi tutora Marta, por acompañarme en este camino. Espero que este trabajo te enorgullezca.

Un immenso grazie alla mia famiglia, perché senza di voi tutto questo non sarebbe stato possibile.

A mamma e papà, colonne portanti della mia vita, i miei più grandi sostenitori: grazie per avermi insegnato cosa significa il sacrificio, l'impegno e la dedizione. Grazie per essermi sempre stati accanto, in ogni mia vittoria e sconfitta, tanto personale quanto universitaria. Vi sarò per sempre grata per il vostro immenso amore.

A Albi, mio fratello, il dono più bello che la vita potesse farmi: così diversi, eppure così complementari. Grazie per i sorrisi che hai sempre saputo regalarmi, per il tuo amore e per la costante voglia di sostenerci e aiutarci.

A nonna Anna, mia fan numero uno, fondamentale nella mia vita, praticamente una seconda mamma. Grazie per non essere mai mancata al nostro appuntamento: la videochiamata delle 18.30. Hai sfidato persino la tecnologia pur di vedermi, scambiarsi due chiacchiere e condividere mille risate. Spero che tu e nonno Gigi, il mio angelo custode, siate orgogliosi di vostra nipote. Vi sarò eternamente grata.

A Ale, la mia spalla e il mio porto sicuro in questo viaggio. Hai vissuto ogni mia ansia, ogni mia gioia e ogni mio piccolo traguardo come fossero tuoi. Tutto questo ha fatto la differenza. Non so cosa ci riservi il futuro, ma non vedo l'ora di scoprirlo insieme a te. Grazie per ogni singolo momento condiviso.

Alle mie migliori amiche: Chiara, Mati, Benny e Caro, grazie per avermi sempre fatto sentire a casa, per non aver mai trascurato la nostra amicizia, per aver condiviso tutto nonostante la distanza. Voi siete e sarete sempre la mia certezza.

A Luca, il mio migliore amico, entrato nella mia vita in punta di piedi e rimasto come una presenza costante e preziosa: grazie per aver sempre creduto in me, anche quando io facevo fatica a farlo.

Infine, le mie ultime parole sono per voi, Chiara e Isa, il regalo più grande che Valencia potesse farmi: siete state sempre al mio fianco, pronte a sostenermi, a consigliarmi, ad asciugare qualche lacrima di troppo e, soprattutto, a ridere insieme. Insieme siamo arrivate a questo traguardo e insieme ne raggiungeremo tanti altri. Siete speciali, vi voglio bene.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	3
3. PALABRAS CLAVES	5
4. INTRODUCCIÓN	7
4.1 Cáncer de cabeza y cuello	7
4.2 Epidemiología	7
4.3 Etiopatogenia	8
4.4 Tratamiento del cáncer	9
4.5 Complicaciones orales por radioterapia	11
4.6 Osteorradionecrosis.....	12
4.7 Tratamiento osteorradionecrosis.....	14
4.7.1 Oxígeno hiperbárico	15
4.7.2 Pentoxifilina y Vitamina E.....	16
5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	19
6. OBJETIVOS	23
7. MATERIALES Y MÉTODOS	25
7.1 Identificación de la pregunta PICO	25
7.2 Criterios de elegibilidad	26
7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda.....	27
7.4 Proceso de selección de los estudios.....	29
7.5 Extracción de datos.....	29
7.6 Valoración de la calidad.....	30
7.7 Síntesis de datos	30
8. RESULTADOS	33
8.1 Selección de estudios. Flow chart.....	33
8. 2 Análisis de las características de los estudios revisados	35

8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	39
8.4. Síntesis de resultados.....	40
8.4.1 Regeneración ósea	40
8.4.2 Duración del tratamiento	41
8.4.3 Efectos adversos.....	42
9. <i>DISCUSIÓN</i>	45
9.1 Regeneración ósea.....	45
9.2 Duración de los tratamientos	47
9.4 Limitaciones.....	50
9.5 Futuras líneas de investigación	51
10. <i>CONCLUSIÓN</i>	55
11. <i>BIBLIOGRAFÍA</i>	57
12. <i>ANEXOS</i>	65

LISTADO DE SIGLAS

1. Cáncer de cabeza y cuello (CCC)
2. Carcinomas de células escamosas (CCE)
3. Virus del papiloma humano (VPH)
4. IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer)
5. Radiación ultravioleta (UV).
6. Radioterapia (RT)
7. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)
8. Osteorradionecrosis (ORN)
9. Especies reactivas de oxígeno (ROS)
10. Tomografía computarizada (TC)
11. Oxígeno hiperbárico (OHB)

1. RESUMEN

Introducción: La osteorradionecrosis (ORN) es una complicación severa y de aparición tardía de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, que afecta tanto a la mandíbula (más frecuentemente) como al maxilar. El oxígeno hiperbárico ha sido el tratamiento principal de la ORN. Recientemente, la combinación de pentoxifilina y tocoferol (vitamina E) ha demostrado resultados clínicos prometedores gracias a su efecto antifibrótico y antioxidante. El objetivo de este estudio es analizar y comparar la efectividad de estos últimos dos fármacos mencionados en relación con el oxígeno hiperbárico para la ORN en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello, mediante la evaluación del grado de regeneración ósea, efectos adversos y duración del tratamiento.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una búsqueda electrónica en las bases de datos Pubmed, Scopus y Web of Science sobre osteorradionecrosis mandibular y maxilar como consecuencia de la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Resultados: De los 376 artículos, 8 cumplieron con los criterios de inclusión: 4 sobre pentoxifilina y tocoferol y 4 sobre oxígeno hiperbárico. La tasa media de regeneración ósea con pentoxifilina y tocoferol es de 80,25 % en 15,4 meses en comparación con la media de oxígeno hiperbárico que es del 28,66% en 22 meses. La duración media de los tratamientos fue de 9,5 meses con pentoxifilina y tocoferol y 1,7 meses con OHB. El tratamiento pentoxifilina y tocoferol presenta efectos adversos mínimos en comparación a los efectos adversos de OHB.

Conclusiones: Pese a sus limitaciones, el tratamiento con pentoxifilina y tocoferol resulta eficaz en la regeneración ósea, con efectos secundarios mínimos, aunque implica una duración terapéutica más larga.

2. ABSTRACT

Introduction: Osteoradionecrosis (ORN) is a severe and late-onset complication of radiotherapy in the treatment for head and neck cancer, affecting both the mandible (most commonly) and the maxilla. Hyperbaric oxygen has been the main treatment for ORN. Recently, the combination of pentoxifylline and tocopherol (vitamin E) has shown promising clinical results due to its antifibrotic and antioxidant effect. The aim of this study is to analyse and compare the effectiveness of the latter two drugs in relation to hyperbaric oxygen for ORN in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer by evaluating the degree of bone regeneration, adverse effects and duration of treatment.

Materials and Methods: An electronic search of the Pubmed, Scopus and Web of Science databases on mandibular and maxillary osteoradionecrosis as a consequence of radiotherapy in patients with head and neck cancer was carried out.

Results: Of the 376 articles, 8 met the inclusion criteria: 4 on pentoxifylline and tocopherol and 4 on hyperbaric oxygen. The mean bone regeneration rate with pentoxifylline and tocopherol is 80.25% in 15.4 months compared to the mean for hyperbaric oxygen which is 28.66% in 22 months. The average treatment duration was 9.5 months with pentoxifylline and tocopherol and 1.7 months with HBO. Pentoxifylline and tocopherol treatment has minimal adverse effects compared to adverse effects of HBO.

Conclusions: Despite its limitations, treatment with pentoxifylline and tocopherol is effective in bone regeneration, with minimal side effects, although it involves a longer therapeutic duration.

3. PALABRAS CLAVES

- I. Osteoradionecrosis
- II. Radiotherapy
- III. Head and Neck Cancer
- IV. Hyperbaric Oxygen
- V. Vitamin E (tocopherol)
- VI. Pentoxifylline

4. INTRODUCCIÓN

4.1 Cáncer de cabeza y cuello

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) es una neoplasia maligna que afecta principalmente el tracto aerodigestivo superior y se clasifica según la región anatómica afectada. Cáncer de la cavidad oral, que involucra los dos tercios de la lengua, el revestimiento interno de las mejillas y labios, la base de la boca y el paladar duro; cáncer de faringe, subdividido en nasofaringe, orofaringe e hipofaringe; y cáncer de laringe, que abarca las regiones glótica, supraglótica e infraglótica. Además se incluyen el cáncer de las glándulas salivales, fosas nasales y senos paranasales (1).

La mayoría de estos cánceres, más del 90%, corresponden a carcinomas de células escamosas (CCE), cuyo origen radica en el epitelio estratificado de la cavidad oral, faringe y laringe. Estos tumores suelen presentar un comportamiento agresivo, afectando, en etapas avanzadas de la enfermedad, órganos y tejidos (2).

4.2 Epidemiología

El cáncer de cabeza y cuello es el séptimo cáncer más común a nivel mundial, representando más de 660,000 nuevos casos y 325,000 muertes anuales (3). Afecta mayoritariamente a adultos, siendo más común en personas entre 50 y 70 años. Sin embargo, en los últimos años se ha registrado un incremento de casos en jóvenes, especialmente en mujeres blancas menores de 45 años con carcinoma de células escamosas de la lengua. Aunque la prevalencia general es en hombres, la incidencia en mujeres ha ido aumentando, particularmente en aquellos subtipos asociados al virus del papiloma humano (VPH) (2).

La localización anatómica más frecuentemente afectada por el cáncer de cabeza y cuello es la cavidad oral, que incluye lengua, paladar y mucosa oral; la faringe, siendo la orofaringe la más afectada y la laringe. Otras localizaciones menos comunes son las glándulas salivales y los senos paranasales (4).

Destaca la influencia del contexto geográfico en la incidencia y las características de este tipo de cáncer. Particularmente prevalente en países en desarrollo, como partes de Asia, donde el consumo de tabaco no fumado, el betel quid, junto con el alcohol, son factores de riesgo predominantes. Por otro lado, en regiones como Europa, América del Norte y Australia, ha habido un notable aumento en los casos de cáncer orofaríngeo relacionado con el VPH (2).

4.3 Etiopatogenia

Los factores de riesgo principales son el tabaco y el alcohol, presentes en el 90% de los casos, teniendo ambos un efecto sinérgico (5).

Tabaco

En 2007, la IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer) afirmó que "existe suficiente evidencia para establecer que el humo del tabaco es carcinogénico y causa cáncer de la cavidad oral entre otros cánceres" y que el riesgo de desarrollar cáncer oral es 3 veces mayor en los fumadores en comparación con los no fumadores. Se incluye también como factor de riesgo el humo pasivo. El humo del cigarrillo compromete la inmunidad en la cavidad oral al favorecer el desarrollo de enfermedades como gingivitis, periodontitis y cáncer oral. El consumo de tabaco expone el epitelio bucal a radicales libres de oxígeno y nitrógeno, los cuales pueden alterar los mecanismos antioxidantes de defensa. Estos radicales libres se encuentran a elevadas concentraciones en casos de lesiones precancerosas y cáncer oral (5).

Alcohol

Puede considerarse como un factor de riesgo tanto local como sistémico: aumenta la permeabilidad de la mucosa oral, disminuye el flujo salival, provoca atrofia epitelial e interfiere en la síntesis y reparación del ADN. Además altera la capacidad del hígado para procesar compuestos tóxicos o potencialmente carcinogénicos, y su uso crónico se asocia con un deterioro de la inmunidad innata y adquirida, lo que conlleva una mayor susceptibilidad a infecciones y neoplasias (6).

Otros factores

Se evidencia entre otras posibles causas de CCC el VPH y la radiación ultravioleta (UV). La IARC clasifica al VPH16 como una causa de cánceres de la cavidad oral y de las amígdalas faríngeas, y al VPH18 como una posible causa de cáncer oral. En cambio entre las radiaciones ultravioletas principalmente destacan los rayos UVB, que están involucradas también en el cáncer de labios (4).

4.4 Tratamiento del cáncer

Para elegir el tratamiento CCE de cabeza y cuello es necesaria una evaluación multidisciplinar, ya que la terapia varía según el estadio de la enfermedad, la localización anatómica y la accesibilidad quirúrgica. La preservación estructural y funcional, la reducción de la morbilidad cuando sea posible, y el mantenimiento a largo plazo de la calidad de vida del paciente requieren una intervención que abarque cirugía, radioterapia y quimioterapia; además de un apoyo de servicios odontológicos, nutricionales, de logopedia y psicológicos (7).

Los principales tratamientos empleados son: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Aunque en los últimos años se están desarrollando terapias inmunológicas, mediante el uso de biotecnología y métodos inmunológicos para mejorar la respuesta inmune específica al tumor (6).

Cirugía

La cirugía es la modalidad principal para el tratamiento del cáncer oral, actuando mediante la resección completa del tumor con un margen adecuado, cuyo análisis puede influir en el pronóstico y tratamiento posterior. Los márgenes se evalúan habitualmente mediante inspección visual y palpación, aunque técnicas como cortes congelados intraoperatorios, imágenes de fluorescencia y de banda estrecha pueden mejorar la precisión (8).

Quimioterapia

La quimioterapia puede usarse como tratamiento primario cuando la cirugía no es viable, como inducción antes de un tratamiento definitivo, adyuvante postoperatorio o en combinación con radioterapia. El protocolo estándar que se suele aplicar en estadios avanzados de CCC es mediante el empleo del cisplatino

cada tres semanas, que, aunque más tóxico, ofrece mejor control locorregional que dosis semanales más bajas. También se pueden emplean otros agentes como el carboplatino y el 5-fluorouracilo pero estos enfrentan desafíos como la resistencia a los fármacos. Además este tratamiento permite convertir tumores inicialmente no resecables en operables, preservar órganos en casos avanzados y mejorar la calidad de vida en cuidados paliativos (4).

Radioterapia

La radioterapia (RT) desempeña un papel fundamental en el tratamiento del CCC. Aproximadamente el 80% de todos los pacientes con este tumor recibirán RT al menos una vez durante el curso de la enfermedad. El objetivo principal de acción de la RT es restringir el potencial reproductivo de las células tumorales para inducir su muerte a través de apoptosis, necrosis, senescencia y autofagia. Sin embargo, no solo las células tumorales son irradiadas durante el curso de la RT; aunque sea en menor medida, se provoca daño a las células sanas adyacentes al tumor. La gravedad del daño clínico causado por la radiación varía según la sensibilidad de los tejidos afectados, su estructura celular y su capacidad de regeneración. Además, el impacto depende de cómo y dónde se distribuye la radiación en el cuerpo, del tiempo durante el cual se administra y de la cantidad total de radiación acumulada en esos tejidos (9).

Existe una amplia gama de técnicas de radioterapia utilizadas en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, incluyendo modalidades convencionales y avanzadas que reflejan los progresos tecnológicos de los últimos años (10,11).

La radioterapia convencional con fraccionamiento estándar sigue siendo la más utilizada. Este método utiliza dosis totales de 54 a 70 Gy, administradas en fracciones diarias de 2 Gy, cinco días a la semana, durante 6 a 7 semanas. Es especialmente adecuada para tumores localizados y como tratamiento complementario en aquellos casos avanzados. En áreas de bajo riesgo, las dosis se reducen a 50-56 Gy para minimizar la afectación de tejidos sanos (10).

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es la técnica predominante en la actualidad debido a su capacidad para ajustar con precisión la dosis al tumor,

evitando la radiación a estructuras críticas cercanas como glándulas salivales y músculos constrictores. Con la IMRT, se administran dosis de 70 Gy en áreas de alto riesgo, 56-63 Gy en áreas subclínicas y 50-56 Gy en zonas de menor riesgo. Esto permite mejorar el control tumoral y reducir los efectos adversos, como xerostomía y disfagia. Esta técnica es particularmente efectiva para tumores localizados cerca de órganos sensibles (10,11).

El enfoque de la braquiterapia consiste en la colocación de fuentes radiactivas directamente en el tumor. Es útil para tratar lesiones bien delimitadas, permitiendo la administración de altas dosis localizadas, por ejemplo, entre 30 y 50 Gy en 5 a 6 fracciones. Esta técnica minimiza la exposición de las radiaciones a los tejidos sanos y es especialmente adecuada para ciertos tumores de cabeza y cuello, como los de lengua oral (12).

Todas estas técnicas buscan cada vez más un enfoque personalizado en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, buscando un equilibrio entre efectividad y minimización de toxicidades (10,11).

4.5 Complicaciones orales por radioterapia

La radioterapia puede ocasionar distintas complicaciones orales; estas afectan la calidad de vida de los pacientes y requieren un manejo especializado. Se clasifican en complicaciones tempranas o agudas y tardías (13).

Las primeras son: mucositis oral y xerostomía. La mucositis oral se manifiesta como una inflamación severa de la mucosa oral durante el tratamiento radioterápico, con síntomas como enrojecimiento, dolor, ulceraciones y un mayor riesgo de infecciones secundarias. El daño a la mucosa oral y la disminución de los mecanismos defensivos locales aumentan significativamente el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas. En cambio, la xerostomía, que es una alteración en la cantidad de saliva producida por las glándulas salivales, tiene consecuencias como dificultad para masticar, tragar, aumento del riesgo de caries y enfermedades periodontales (14,15).

Entre las complicaciones tardías destacan: las caries por radiación, trismo, pérdida ósea alveolar, fibrosis de los tejidos irradiados y osteorradionecrosis. Las caries son frecuentes debido a las alteraciones en la

cantidad de saliva (hiposalivación o xerostomía) provocadas por este tratamiento. El trismus, dificulta o impide la apertura de la boca, debido a fibrosis de los tejidos irradiados. Interfiere con las funciones básicas de alimentación, habla e higiene oral. La irradiación directa al hueso puede causar pérdida ósea alveolar, asociada a hipovascularización y a una menor capacidad de reparación ósea. La radioterapia también puede provocar fibrosis en los tejidos irradiados causando endurecimiento, pérdida de elasticidad y limitación de la función oral, dificultando sobre todo los movimientos mandibulares. Por último la osteorradionecrosis (ORN), complicación mas severa, se caracteriza por necrosis del hueso mandibular o maxilar debida a la radiación. Sus síntomas incluyen dolor, fracturas y exposición ósea crónica (13).

4.6 Osteorradionecrosis

La osteorradionecrosis (ORN) se define como necrosis ósea secundaria a dosis alta de RT y se caracteriza por un área no cicatrizada de hueso expuesto durante 3 meses o más y que empeora lentamente. La radiación afecta la capacidad de los tejidos para formar vasos sanguíneos, lo que reduce el flujo de sangre y de oxígeno disponible. Esta falta de vascularización e hipoxia limita la actividad celular, dificulta la producción de colágeno y retrasa la cicatrización de las heridas. Además la radiación incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que exacerba el daño celular y desencadena respuestas inflamatorias crónicas. Como consecuencia se generan lesiones crónicas que no sanan de forma espontánea (16,17).

Además, investigaciones recientes han destacado el papel del remodelado óseo en la patogénesis de la ORN. El daño inducido por radiación afecta de manera diferencial a los osteoclastos y osteoblastos. Mientras que la actividad osteoclástica puede aumentar inicialmente, se observa una disminución prolongada de la osteoblastogénesis, lo que resulta en un desequilibrio entre la resorción y la formación ósea. Este fenómeno contribuye al debilitamiento estructural del hueso y a su incapacidad para responder adecuadamente a lesiones menores o traumas (18,19).

El daño vascular inducido por la radiación, más que el daño celular, podría ser la razón de la mayor predisposición de la mandíbula a la ORN en comparación con el maxilar. Los estudios de Bras et al. demostraron que la ORN de la mandíbula es una necrosis isquémica debido a la obliteración inducida por radiación de la arteria alveolar inferior. La parte más vulnerable de la mandíbula es la corteza bucal de las regiones de premolares, molares y retromolares, siendo las regiones de molares y premolares los sitios más comunes de necrosis (18,20).

Clínicamente, la ORN se presenta como un área de hueso expuesto que no cicatriza en una zona previamente irradiada durante al menos 3 meses, sin relación con la recurrencia tumoral. Puede ir desde una erosión ósea superficial y progresión lenta hasta una fractura patológica. Además, la osteorradionecrosis puede tener un inicio temprano (<2 años después de la RT), que se considera relacionado con dosis de RT superiores a 70 Gy o traumas quirúrgicos, o un inicio tardío, que se cree surge a partir de traumas en un entorno tisular crónicamente hipóxico (21).

Los signos y síntomas que ayudan en el diagnóstico incluyen: exposición de hueso necrosado a través de la mucosa o piel; dolor local, halitosis, trismus que conlleva dificultad para masticar, deglutir o hablar. Además presencia de fístulas orocutáneas o drenaje persistente. En estadios avanzados pueden aparecer fracturas patológicas de la mandíbula y pérdida de sensibilidad o anestesia en la región del nervio alveolar inferior (13,17).

En algunos casos, al principio los pacientes pueden presentar formas asintomáticas, identificadas únicamente por exposición de hueso o hallazgos radiológicos (19).

Fundamentales para el diagnóstico son las radiografías panorámicas y la tomografía computarizada (TC). Esas imágenes evidencian áreas radiolúcidas con destrucción ósea, cortical destruida y pérdida de la trabécula ósea esponjosa. Además de formación de secuestros y en etapas más avanzadas fracturas patológicas (13,16,20).

Existen distintas clasificaciones de la ORN mandibular; la clasificación de Notani considera la extensión anatómica del daño causado.

- Etapa I: Necrosis confinada al hueso alveolar.
- Etapa II: Necrosis que afecta hasta el canal del nervio alveolar inferior.
- Etapa III: Necrosis que afecta la región inferior de la mandíbula, con fístulas o fracturas (22).

Diversos factores contribuyen a su aparición y progresión. En primer lugar, la ubicación del tumor influye significativamente. Tumores localizados en la lengua, suelo de la boca, borde alveolar, trigono retromolar y amígdalas presentan mayor riesgo debido a la alta exposición de la mandíbula a la radiación. Además, dependiendo del estadio se asocia un mayor o menor riesgo, tumores avanzados (estadio III y IV) están relacionado 4.7 veces más a la aparición de ORN que los tumores en estadio inicial (23).

La dosis de radioterapia también presenta un papel fundamental siendo aquella superiores a 60 Gy las que incrementan considerablemente el riesgo (16).

A nivel dental hay distintos factores que influyen la aparición de ORN como: enfermedad periodontal, lesiones periapicales, mala higiene oral, exodoncias y prótesis dentales mal ajustadas. La higiene oral desempeña un papel crítico, ya que los pacientes con mala higiene oral tienen 3.06 veces más riesgo de que la ORN no responda a tratamientos conservadores. Además si se realizan extracciones dentales después de la radioterapia el riesgo aumenta porque el hueso irradiado pierde su capacidad normal de cicatrización (25).

A la higiene oral deficitaria suelen asociarse también los hábitos del paciente, como el tabaquismo y el consumo de alcohol. Consumados durante y después de la radioterapia afectan negativamente la mucosa y el proceso de cicatrización, lo que contribuye al aumento del riesgo y la progresión de la necrosis (17,24). La respuesta a los tratamientos se ve incluso limitada por el estado nutricional del paciente, ya que la desnutrición o un estado debilitado afectan la capacidad de cicatrización(17) .

4.7 Tratamiento osteorradionecrosis

El manejo de la ORN depende de la gravedad del caso y generalmente incluye enfoques conservadores, quirúrgicos y farmacológicos (13,19,20).

La prevención es un pilar fundamental. Esto incluye una evaluación dental exhaustiva previa a la radioterapia, con extracción de dientes no viables y tratamiento de enfermedades periodontales. Además, el uso de IMRT permite reducir la dosis de radiación en la mandíbula, disminuyendo el riesgo de necrosis (13,22).

En estadios iniciales, el tratamiento se centra en medidas conservadoras, como la higiene oral adecuada, el uso de antibióticos para manejar infecciones secundarias y la eliminación de pequeñas áreas necróticas mediante sequestrectomía. En etapas más avanzadas, se requieren intervenciones quirúrgicas más invasivas, como el debridamiento o la resección segmentaria del hueso afectado, seguido de reconstrucción mandibular mediante injertos óseos o colgajos microvascularizados (13,17,20).

Entre las opciones estudiadas se encuentran: enfoques tradicionales, como el uso de oxígeno hiperbárico, y nuevos enfoques (dentro del tratamiento farmacológico), como el uso combinado de pentoxifilina y vitamina E, ambos con el objetivo de mejorar la vascularización, reducir la fibrosis y favorecer la cicatrización del hueso irradiado (16,17,19).

4.7.1 Oxígeno hiperbárico

El oxígeno hiperbárico (OHB) surgió como una alternativa terapéutica prometedora tanto en la prevención como en el tratamiento de la ORN mandibular. El OHB consiste en la administración de oxígeno al 100% dentro de una cámara presurizada, donde el paciente respira a presiones superiores a la atmosférica, generalmente entre 2.0 y 2.5 atmósferas absolutas (ATA). Esta exposición a niveles elevados de oxígeno incrementa la oxigenación tisular, lo que genera efectos fisiológicos beneficiosos, especialmente en tejidos irradiados y con limitada capacidad de cicatrización (26,27).

Entre los mecanismos de acción del OHB se destacan su capacidad para estimular la angiogénesis y la neovascularización, mejorando la perfusión sanguínea en zonas hipóxicas. Además, promueve la proliferación de fibroblastos y osteoblastos, células esenciales en la reparación de los tejidos conectivos y óseos (26).

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes, el OHB ha demostrado beneficios adicionales. Se han reportado mejoras en síntomas como xerostomía, disfagia y dolor, factores que afectan significativamente a las actividades cotidianas de los pacientes. La capacidad del OHB para mitigar estos efectos secundarios contribuye a una recuperación funcional más completa y a un aumento del bienestar general del paciente (27,28).

A pesar de la evidencia favorable en cuanto a la eficacia del oxígeno hiperbárico (OHB), se han identificado distintas limitaciones en los estudios existentes (28).

El tratamiento con OHB presenta costos elevados y dificultades logísticas. Requiere múltiples sesiones diarias de aproximadamente 90 a 120 minutos durante varias semanas, lo cual representa una carga considerable tanto para el sistema sanitario como para los pacientes (26). Este tratamiento por lo general es seguro, pero algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos como barotrauma, claustrofobia o toxicidad por oxígeno, lo que podría derivar en la interrupción del tratamiento (29).

Además desde un enfoque estadístico, comparar los resultados de grupos de control aleatorizados es difícil debido a la variabilidad en la aplicación del OHB entre estudios, como el número de sesiones, la presión utilizada y su combinación con cirugía. La severidad de la ORN entre los participantes también influye, ya que los pacientes con estadios avanzados (grados 3 o 4) tienen menos probabilidades de beneficiarse, sesgando los resultados hacia desenlaces menos favorables (28).

4.7.2 Pentoxifilina y Vitamina E

La pentoxifilina, un derivado de la metilxantina, actúa mejorando la flexibilidad de los eritrocitos, aumentando el flujo sanguíneo y reduciendo la inflamación. Por su parte, la vitamina E, gracias a sus propiedades antioxidantes, ayuda a contrarrestar el estrés oxidativo y a disminuir la fibrosis (30).

En el caso concreto de la ORN, se ha observado que este tratamiento puede mejorar la cicatrización de las lesiones óseas, promoviendo la cobertura mucosa y reduciendo la exposición del hueso afectado. Los estudios muestran que, en

pacientes tratados exclusivamente con pentoxifilina y vitamina E, se logran tasas de curación cercanas al 56% (31). Además resalta la capacidad de aliviar síntomas como el dolor y la inflamación, la mejora de la cicatrización tisular y ósea, y la reducción del progreso de la fibrosis (30). El tratamiento tiene pocos efectos secundarios significativos, siendo estos principalmente molestias gastrointestinales leves (32).

Esta terapia representa una opción prometedora para el manejo de complicaciones relacionadas con la radioterapia, pero aún se necesitan ensayos clínicos más amplios y controlados para confirmar su efectividad en comparación con tratamientos estándar como los antibióticos o el oxígeno hiperbárico (30,31,33).

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

La osteorradionecrosis (ORN) es una complicación severa de la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, que se distingue por un deterioro óseo constante, dolor y una elevada resistencia al tratamiento tradicional. Este estado supone un reto considerable en el manejo clínico debido a su etiología multifactorial y a su impacto negativo en la calidad de vida del paciente (22).

El oxígeno hiperbárico (HBO) se ha considerado como una alternativa terapéutica estándar para potenciar la oxigenación y vascularización de los tejidos que han sido irradiados. Este enfoque se fundamenta en la suposición de que el HBO tiene la capacidad de revertir los efectos de la hipoxia provocada por la radiación, fomentando de esta manera la curación de la necrosis ósea. No obstante, investigaciones recientes han señalado hallazgos inconsistentes en relación a su eficacia, particularmente en situaciones avanzadas de ORN. Además, su aplicación está restringida debido a sus elevados costos, prolongada duración de tratamiento y escasa accesibilidad, lo que resalta la importancia de investigar opciones más asequibles y eficaces (34).

En cambio, la combinación de pentoxifilina y vitamina E ha surgido como una estrategia prometedora para el tratamiento de la ORN. Basándose en la teoría de que la fibrosis inducida por radiación es un componente crucial de la patogénesis de la ORN, esta combinación actúa como un potente agente antifibrótico y antioxidante. Investigaciones recientes han mostrado resultados prometedores, destacando su capacidad para reducir la fibrosis y potenciar la cicatrización ósea. Esta alternativa terapéutica no solo podría vencer las limitaciones del HBO, sino que también podría proporcionar un enfoque menos invasivo y más asequible para los pacientes (22,31).

Al abordar esta comparación, se busca aportar información científica a una carencia importante en la evidencia actual, estableciendo una base sólida para futuras guías clínicas y estrategias de tratamiento personalizadas. Además, esta investigación tiene el potencial de optimizar el manejo de la ORN, mejorar

la calidad de vida de los pacientes y reducir los costos asociados con el tratamiento de esta complicación (19,26).

HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo estima que el tratamiento combinado de Vitamina E (Tocoferol) y Pentoxifilina es más eficaz que el tratamiento con oxígeno hiperbárico en la regeneración ósea en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia que desarrollaron osteorradionecrosis, presentando además menos efectos adversos y más leves y así como una duración del tratamiento menor.

Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS):

El abordaje de la osteorradionecrosis está estrechamente relacionado con el ODS 3, "Salud y Bienestar". A través de intervenciones médicas y odontológicas especializadas, se busca recuperar la salud ósea y bucal, lo que conlleva mejorar la calidad de vida y el bienestar general de los pacientes. Este enfoque no solo se centra en tratar la enfermedad, sino que también contribuye a construir un sistema de atención sanitaria más inclusivo y eficiente, promoviendo la salud y el bienestar sostenibles para toda la población.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de vitamina E (tocoferol) y pentoxifilina en comparación con oxígeno hiperbárico en el tratamiento de la osteorradionecrosis mandibular y maxilar en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la capacidad de regeneración ósea en el tratamiento con pentoxifilina y tocoferol o con oxígeno hiperbárico.
- Comparar la duración del tratamiento con pentoxifilina y tocoferol o con oxígeno hiperbárico.
- Analizar los efectos adversos asociados con el tratamiento de pentoxifilina y tocoferol frente al tratamiento con oxígeno hiperbárico.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las directrices de la Guía PRISMA1 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (35).

7.1 Identificación de la pregunta PICO

Se utilizaron la base de datos Medline-PubMed, Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes con osteorradionecrosis mandibular y maxilar por radioterapia en cáncer de cabeza y cuello para responder a la siguiente pregunta: "¿El tratamiento con vitamina E (tocoferol) junto con la pentoxifilina en comparación con oxígeno hiperbárico es más eficaz en la regeneración ósea de la osteorradionecrosis maxilar y mandibular en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia presentando además un perfil de efectos adversos más favorable en un periodo de tiempo reducido?"

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO.

La pregunta se desarrolló en la siguiente manera:

Población (P): Pacientes con osteorradionecrosis maxilar y mandibular por radioterapia en cáncer de cabeza y cuello.

Intervención (I): Tratamiento con vitamina E y pentoxifilina.

Comparador (C): Tratamiento con oxígeno hiperbárico

Resultado (O): Eficacia. Se evalúa en base a:

O1: Regeneración ósea

O2: Efectos adversos

O3: Duración del tratamiento

7.2 Criterios de elegibilidad

Para la selección de las fuentes utilizadas, se aplicaron criterios específicos de inclusión:

- Tipo de estudio:

Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados controlados, estudios clínicos aleatorizados controlados dobles ciegos y estudios observacionales retrospectivos.

- Tipo de paciente:

Se incluyeron estudios que reportan casos de pacientes diagnosticados con osteorradionecrosis mandibular y maxilar tras recibir radioterapia para tumores de cabeza y cuello.

- Tipo de intervención:

Se incluyeron estudios en los cuales se aplica la oxigenoterapia hiperbárica (HBO) o vitamina E y pentoxifilina para el tratamiento de la osteorradionecrosis mandibular y maxilar.

- Tipo de variables de resultados:

Los estudios conllevaron, como variable principal, informaciones sobre el tratamiento con pentoxifilina y vitamina E o con oxígeno hiperbárico. Mientras que, como variables secundarias, los datos proporcionaron información acerca de la regeneración ósea, aparición de efectos adversos y duración del tratamiento.

Entre los criterios de exclusión destacan:

- Estudios realizados en poblaciones distintas de aquellas con osteorradionecrosis mandibular o maxilar; aquellos que no referían datos cuantitativos significativos sobre los resultados clínicos o con un seguimiento insuficiente.

- Estudios in vitro o en animales, estudios de revisión sistemática o metaanálisis, revisiones de un solo caso o serie de casos, comentario al editor, informes de expertos y los resúmenes de reuniones.
- Estudios que tratan de PENTOCLO (pentoxifilina+tocoferol+clodronato)

No se pusieron filtros temporales. No se impusieron restricciones según el año de publicación.

7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda.

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “osteoradionecrosis”, “radiotherapy”, “head and neck cancer”, “hyperbaric oxygen”, “pentoxifylline”, “vitamin E”, “tocopherol”.

Las palabras claves fueron combinadas tanto con los operadores booleanos AND y OR, como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de obtener más amplios resultados.

La búsqueda en **PUBMED** fue la siguiente:

("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis" OR "jaw necrosis" OR "mandibular necrosis" OR "mandibular osteoradionecrosis" OR "maxilla necrosis" OR "maxillary osteoradionecrosis") AND (("mandible"[MeSH Terms] OR "mandible" OR "jaw" OR "mandibular" OR "maxilla"[MeSH Terms] OR "maxilla" OR "maxillary") OR ("Head and Neck Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of the Neck" OR "Neoplasms, Head and Neck")) AND (("Vitamin E"[MeSH Terms] OR "vitamin E" OR "tocopherols"[MeSH Terms] OR "tocopherol" OR "alpha-tocopherol" OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidant") OR PENTOXIFYLLINE OR ("Hyperbaric Oxygenation"[MeSH Terms] OR "hyperbaric oxygen" OR "hyperbaric oxygen therapy" OR "HBOT")) AND (("Radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy" OR "Radiotherapies" OR "Radiation Therapies" OR "Therapies, Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR "Treatment, Radiation")) AND (("Bone regeneration"[MeSH Terms] OR "bone regeneration" OR "adverse effects") OR

("Diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis" OR "recurrence" OR "Time"[MeSH Terms] OR "time"))

La búsqueda en **SCOPUS** fue la siguiente:

(TITLE-ABS-KEY("osteoradionecrosis" OR "jaw necrosis" OR "mandibular necrosis" OR "mandibular osteoradionecrosis" OR "maxilla necrosis" OR "maxillary osteoradionecrosis")) AND (TITLE-ABS-KEY("mandible" OR "jaw" OR "mandibular" OR "maxilla" OR "maxillary" OR "Head and Neck Neoplasms" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of the Neck" OR "Neoplasms, Head and Neck")) AND (TITLE-ABS-KEY("Vitamin E" OR "tocopherols" OR "tocopherol" OR "alpha-tocopherol" OR "antioxidants" OR "antioxidant" OR "Hyperbaric Oxygenation" OR "hyperbaric oxygen" OR "hyperbaric oxygen therapy" OR "HBOT" OR PENTOXIFYLLINE)) AND (TITLE-ABS-KEY("Radiotherapy" OR "Radiotherapies" OR "Radiation Therapies" OR "Therapies, Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR "Treatment, Radiation")) AND (TITLE-ABS-KEY("Bone regeneration" OR "adverse effects" OR "Diagnosis" OR "recurrence" OR "Time"))

La búsqueda en **WEB OF SCIENCE** fue la siguiente:

((TS=("osteoradionecrosis" OR "jaw necrosis" OR "mandibular necrosis" OR "mandibular osteoradionecrosis" OR "maxilla necrosis" OR "maxillary osteoradionecrosis")) AND (TS=("mandible" OR "jaw" OR "mandibular" OR "maxilla" OR "maxillary" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of the Neck" OR "Head and Neck Neoplasms")))) AND ((TS=("Vitamin E" OR "tocopherol" OR "alpha-tocopherol" OR "antioxidants" OR "PENTOXIFYLLINE" OR "hyperbaric oxygen" OR "HBOT")))) AND ((TS=("Radiotherapy" OR "Radiation Therapies" OR "Radiation Treatment")))) AND ((TS=("bone regeneration" OR "adverse effects" OR "diagnosis" OR "recurrence" OR "time"))))

En la Tabla 1, incluida en el apartado de Anexos, se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Además de la búsqueda automatizada, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas: *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.

7.4 Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección de estudios se llevó a cabo en tres etapas, realizadas por un único revisor (BC). En la primera etapa, se evaluaron los títulos de los artículos y se excluyeron aquellos que, de manera evidente, no podían ser considerados para el trabajo. En la segunda etapa, se analizaron los resúmenes de los artículos que habían pasado la primera revisión. Finalmente, en la tercera etapa, se revisaron los textos completos de los artículos restantes y se extrajeron los datos mediante la ayuda de una tabla Excel. Se seleccionaron aquellos que proporcionaban información relevante para responder a los objetivos del estudio, enfocándose en tratamientos para la osteorradionecrosis causada por radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello, específicamente con oxígeno hiperbárico o vitamina E y pentoxifilina.

7.5 Extracción de datos

El análisis de los artículos incluidos en la presente revisión sistemática se llevó a cabo a través del uso de una tabla Excel, que facilitó la extracción de los datos más importantes de forma clara y esquemática.

De cada estudio incluido se analizaron las siguientes variables: autores, año de publicación, revista en la cual publicaron sus artículos, diseño del estudio, tamaño y sexo de la muestra, dosis farmacológica de Vitamina E y pentoxifilina y de oxígeno hiperbárico, duración o número de sesiones para cada uno de los tratamientos, resolución de la osteorradionecrosis y posibles efectos adversos.

Variable general:

Evaluar la eficacia de vitamina E y pentoxifilina y oxígeno hiperbárico en el tratamiento de la osteorradionecrosis mandibular y maxilar en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia.

Variables específicas:

- Regeneración ósea en el tratamiento con vitamina E y pentoxifilina o con oxígeno hiperbárico.
- Efectos adversos asociados con el tratamiento de vitamina E y pentoxifilina frente al tratamiento con oxígeno hiperbárico.
- Duración del tratamiento con vitamina E y pentoxifilina o con oxígeno hiperbárico.

7.6 Valoración de la calidad

La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada por un revisor (BC) con el fin de analizar y determinar dicho riesgo.

Se siguieron las indicaciones de la escala **NewCastle-Ottawa** (36) para analizar la calidad de los estudios observacionales. Esta escala emplea un sistema de puntuación mediante estrellas. Según la puntuación obtenida, los estudios se clasifican en diferentes niveles de calidad: aquellos que alcanzan un valor igual o mayor a 6 estrellas se consideran de alta calidad; mientras que los que obtienen menos de 6 estrellas se catalogan como baja calidad o presentan un alto riesgo de sesgo.

En cambio para evaluar la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados, se utilizó la guía **Cochrane 5.1.0** (37).

Se clasificaron las publicaciones como "bajo riesgo de sesgo" si cumplían todos los criterios; como "alto riesgo de sesgo" si no cumplían uno o más criterios; y como "sesgo incierto" en caso de falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo.

7.7 Síntesis de datos

La finalidad fue recopilar y comparar los resultados de las variables estudiadas entre los diferentes trabajos, evaluando los valores promedio de las variables en el grupo tratado con oxígeno hiperbárico y en aquellos tratados con pentoxifilina y vitamina E. Se realizó una ponderación de los datos para el análisis estadístico, con el objetivo de alcanzar resultados más precisos y representativos.

El resultado de la búsqueda electrónica realizada fue resumido en una tabla que representa el Flow chart (Fig. 1).

Los artículos excluidos se presentaron junto a su motivación en la tabla 2.

Las informaciones generales de los artículos incluidos fueron sintetizadas en la tabla 3.

Las características generales y específicas de los artículos incluidos fueron esquematizadas en la tabla 4.

Se adjuntaron los resultados específicos de cada artículo (porcentaje de regeneración ósea, efectos adversos, duración del tratamiento o número de sesiones) en las tablas 5, 6, 9, 10,11.

8. RESULTADOS

8.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 376 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=182), SCOPUS (n=137) y la Web of Science (n=54). Además se encontraron 3 artículos a través de la búsqueda manual. Mediante el cribado de los artículos, se eliminaron todos los duplicados (n= 80). Después de haber excluido aquellos artículos que desde el título y abstract no podían ser considerados relevantes para el trabajo (n=278), se identificaron 17 artículos. Del análisis de estos últimos, se obtuvieron 8 artículos que cumplían todos los criterios de inclusión elegidos para esta revisión sistemática (Fig. 1).

Los 9 artículos excluidos junto a su motivo se muestran en la Tabla 2.

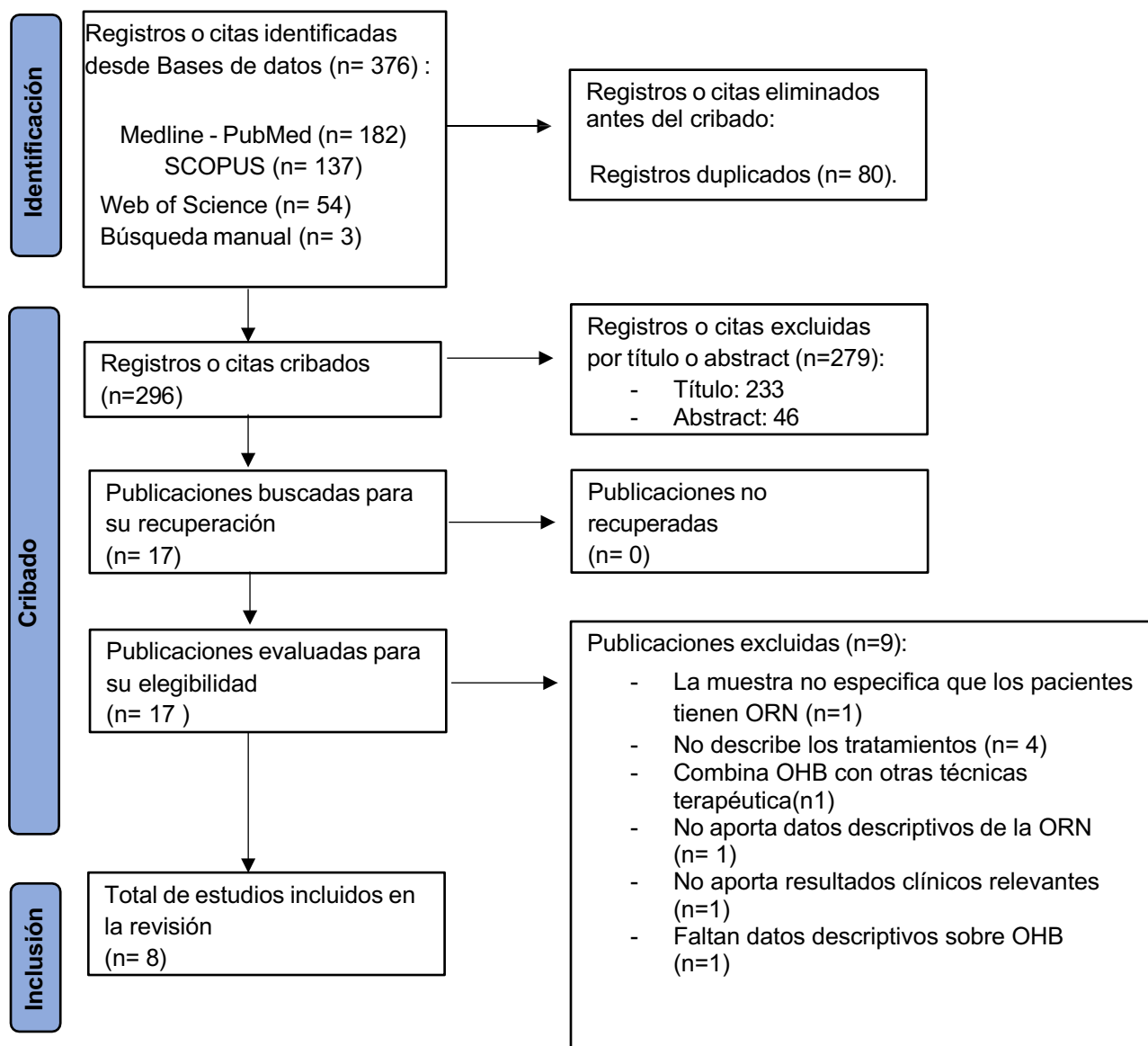


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 2: Artículos excluidos junto a su motivo

AUTOR Y AÑO	PUBLICACIÓN	MOTIVO
Arcuri MR. 1997 (38)	J Prosthet Dent.	La muestra no especifica que los pacientes tienen ORN
Heyboer M 3rd. 2013 (39)	Undersea Hyperb Med.	No analiza directamente la eficacia de las intervenciones terapéuticas (oxigenoterapia hiperbárica, pentoxifilina, vitamina E).
Shaw R. 2016 (40)	Oral Oncol.	No analiza directamente la eficacia de las intervenciones terapéuticas (oxigenoterapia hiperbárica, pentoxifilina, vitamina E).
Shaw R. 2018 (41)	Trials.	No analiza directamente la eficacia de las intervenciones terapéuticas (oxigenoterapia hiperbárica, pentoxifilina, vitamina E).
Singh A. 2023 (42)	JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.	No analiza directamente la eficacia de las intervenciones terapéuticas (oxigenoterapia hiperbárica, pentoxifilina, vitamina E).
McKenzie MR. 1993 (43)	Eur J Cancer B Oral Oncol.	Combina OHB con otras técnicas.
Kanatas AN. 2005 (44)	Br J Oral Maxillofac Surg.	No hay datos descriptivos de la ORN.
Jacobson AS. 2010 (20)	Oral Oncol.	No aporta resultados clínicos relevantes.
Lee A. 2014 (45)	Int J Technol Assess Health Care.	Faltan datos descriptivos sobre OHB.

8. 2 Análisis de las características de los estudios revisados

De los 8 artículos incluidos, 4 describen el tratamiento de la osteorradionecrosis mandibular y maxilar con oxígeno hiperbárico (29,32,46,47) y 4 (31,33,48,49) con pentoxifilina y tocoferol (vitamina E). De estos artículos 5 son estudios observacionales retrospectivos (31,32,46,48,49), uno observacional prospectivo (47), un estudio pseudoexperimental (33) y uno ensayo clínico controlado aleatorizado (29).

Tabla 3: características generales de los artículos incluidos

TÍTULO	AÑO DE PUBLICACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	AUTORES
The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible (32)	2016	Observacional Retrospectivo	Dieleman y cols.
The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study (46)	2007	Observacional Retrospectivo	Dsouzal y cols.
Hyperbaric Oxygen Therapy for Radionecrosis of the Jaw: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial From the ORN96 Study Group (29)	2004	Ensayo clinico controlado aleatorizado	Annane y cols.
Adjunctive Hyperbaric Oxygen in Irradiated Patients Requiring Dental Extractions: Outcomes and Complications (47)	2001	Observacional Prospectivo	Chavez y cols.
Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis (31)	2016	Observacional Retrospectivo	Patel y cols.
Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial (33)	2005	Pseudoexperimental	Delanian y cols.
Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience (48)	2012	Observacional Retrospectivo	Mcleod y cols.
The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis (49)	2015	Observacional Retrospectivo	Hayashi y cols.

Un total de 240 paciente se incluyeron en esta revisión: 158 pacientes tratados con oxígeno hiperbárico (29,32,46,47) y 82 con pentoxifilina y tocoferol (31,33,48,49).

Al analizar las variables generales de los pacientes incluidos se ve que la muestra varía notablemente, desde 4 pacientes (49) hasta 68 (29). De manera similar la edad media de los participantes fluctúa entre 53 (29) y 65.4 (48).

En cuanto a la distribución por género, la muestra presenta, en todos los estudios, un claro predominio masculino, donde la cantidad de hombres supera al doble de las mujeres.

Respecto a la dosis de radioterapia administrada, destacan valores que oscilan entre 60 Gy (31,49) y 70 Gy (29,33).

Considerando las variables específicas, 7 artículos describen la regeneración ósea (31–33,46–49), 4 efectos adversos (29,33,47–49) y 8 la duración del tratamiento (31–33,46–49).

Todas las características anteriormente descritas se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: variables generales y específicas de los artículos incluidos

AUTORES	Nº DE PACIENTES	EDAD MEDIA	SEXO	DOSIS MEDIA RT	VARIABLES ESPECÍFICAS
Dieleman y cols. (32)	27	-	-	68 Gy	- Regeneración ósea - Duración del tratamiento
Dsouzal y cols. (46)	23	65,4	14 Hombres 9 Mujeres	64 Gy	- Regeneración ósea - Duración del tratamiento
Annane y cols. (29)	68	53	59 Hombres 9 Mujeres	70 Gy	- Regeneración ósea - Efectos adversos - Duración del tratamiento
Chavez y cols. (47)	40	56,6	26 Hombres 14 Mujeres	62 Gy	- Efectos adversos - Duración del tratamiento

Patel y cols. (31)	62	60	45 Hombres 17 Mujeres	60 Gy	- Regeneración ósea - Duración del tratamiento
Delanian y cols. (33)	10	55	9 hombres 1 Mujeres	70 Gy	- Regeneración ósea - Efectos adversos - Duración del tratamiento
Mcleod y cols. (48)	6	64,5	5 hombres 1 Mujer	-	- Regeneración ósea - Efectos adversos - Duración del tratamiento
Hayashi y cols. (49)	4	62	4 Hombres 0 Mujeres	60 Gy	- Regeneración ósea - Duración del tratamiento

Analizando las dosis de los tratamientos donde se emplea OHB se evidencia cómo las sesiones y la duración son idénticas para todos los estudios, excepto el de Chavez y cols (47) que aplica un numero total de 30 sesiones durante 6 semanas. En cuanto a los tratamientos con pentoxifilina y tocoferol la posología es igual para todos los estudios excepto el de Delanian y cols (33), en el cual se suministra el doble de la dosis de pentoxifilina (800mg frente a los 400mg) una sola vez al día. Destaca al comparar los dos tratamientos que hay una variabilidad en la duración del tratamiento con pentoxifilina y tocoferol, con periodos de administración que oscilan entre 6 (33) y 13.5 meses (49).

Todas las características previamente descritas se muestran en la tablas 5 y 6.

Tabla 5: dosis y duración del tratamiento utilizando oxígeno hiperbárico

AUTORES	DOSIS OHB	NUMERO DE SESIONES	SESIONES/ SEMANA	DURACIÓN (SEMANAS)
Dieleman y cols. (32)	30 sesiones prequirúrgicas y 10 postquirúrgicas	40	5	8
Dsouzal y cols. (46)	30 sesiones prequirúrgicas y 10 postquirúrgicas, presión 2.4 ATA	40	5	8
Annane y cols. (29)	30 sesiones prequirúrgicas y 10 postquirúrgicas,	40	5	8

	presión 2.4 ATA durante 90 minutos			
Chavez y cols. (47)	20 sesiones prequirúrgicas y 10 postquirúrgicas, 2.4 ATA durante 90 minutos	30	5	6

Tabla 6: dosis y duración del tratamiento utilizando Pentoxifilina y Tocoferol (Vitamina E)

AUTORES	DOSIS PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL	DURACIÓN (MESES)
Patel y cols. (31)	Pentoxifilina 400 mg 2v/día y Tocoferol 1000 UI 1v/día	10,5
Delanian y cols. (33)	Pentoxifilina 800 mg y Tocoferol 1000 UI	6
Mcleod y cols. (48)	Pentoxifilina 400 mg 2v/día y Tocoferol 1000 UI 1v/día	7,6
Hayashi y cols. (49)	Pentoxifilina 400 mg 2v/día y Tocoferol 1000 UI 1v/día	13,5

8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Los estudios observacionales no randomizados, fueron considerados 6 de bajo sesgo y 1 de alto sesgo (Tabla 7). En cambio el estudio randomizado fue considerado de alto sesgo (Tabla 8).

Tabla 7: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes sin grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comparación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Dieleman y cols. (32)	★	-	★	★	★	★	★	-	-	6
Dsouzal y cols. (46)	★	-	★	★	★	★	★	-	★	7
Chavez y cols. (47)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Patel y cols. (31)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Delanian y cols. (33)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Mcleod y cols. (48)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Hayashi y cols. (49)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8

Tabla 8 : Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento participantes y personal (sesgo detección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo notificación)	Otros sesgos
Annanne y cols. (29)	+	+	+	+	?	+	-

8.4. Síntesis de resultados

8.4.1 Regeneración ósea

7 de 8 artículos incluidos en esta revisión reportan datos sobre la tasa de regeneración ósea. De estos, tres estudios evalúan la terapia con oxígeno hiperbárico (29,32,46) y cuatro con pentoxifilina y tocoferol (31,33,48,49).

Los resultados indican una tasa media de regeneración para el OHB del 28,66% en 22 meses y para la pentoxifilina y tocoferol del 80,25% en 15,4 meses.

Estos datos pueden consultarse con más detalles en la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados descriptivos de la tasa regeneración ósea

TASA REGENERACIÓN ÓSEA OHB			TASA REGENERACIÓN ÓSEA PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL		
AUTORES	SEGUIMIENTO EN MESES	TASA EN PORCENTAJE	AUTORES	SEGUIMIENTO EN MESES	TASA EN PORCENTAJE
Dieleman y cols. (32)	24	27%	Patel y cols. (31)	8	56%
Dsouzal y cols. (46)	30	40%	Delanian y cols. (33)	6	90%
Annane y cols. (29)	12	19%	McLeod y cols. (48)	21	75%
			Hayashi y cols. (49)	26,7	100%
MEDIA TOTAL	22	28,66%	MEDIA TOTAL	15,4	80,25%

8.4.2 Duración del tratamiento

Todos los 8 artículos proporcionan información sobre la duración específica de cada tratamiento (29,31–33,46-49).

Los datos fueron organizados por tipo de tratamiento, lo que permitió calcular el tiempo promedio de cada uno. Como resultado, se determinó que la duración media del tratamiento con OHB fue de 7,5 semanas, lo que equivale a 1,7 meses; mientras que el tratamiento con pentoxifilina y tocoferol 9,5 meses.

Estos datos, pueden consultarse con más detalles en la Tabla 10.

Tabla 10: resultados descriptivos de la duración media de OHB y pentoxifilina y vitamina E.

	DURACIÓN TTO OHB (SEMANAS)	DURACIÓN TTO PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL (MESES)
Dieleman y cols. (32)	8	
Dsouzal y cols. (46)	8	
Annane y cols. (29)	8	
Chavez y cols. (47)	6	
Patel y cols. (31)		10,5
Delanian y cols. (33)		6
Mcleod y cols. (48)		7,6
Hayashi y cols. (49)		13,5
MEDIA TOTAL	7,5 SEMANAS	9,5 MESES
	1,7 MESES	

8.4.3 Efectos adversos

Los efectos adversos se evidenciaron en 2 artículos de OHB (29,47) y 2 de pentoxifilina y tocoferol (33, 48).

Cada efecto adverso observado durante el tratamiento fue documentado junto con su respectivo porcentaje de incidencia, con el objetivo de facilitar la comparación entre ambos tratamientos.

En cuanto a los estudios con Pentoxifilina y tocoferol, solo 2 de 4 artículos totales mencionan efectos secundarios, los cuales se describen como leves (33,48).

El síntoma mas común en los tratamientos con pentoxifilina y tocoferol es la intolerancia medicamentosa en el 8,3% de los casos (48).

Los otros 2 artículos mencionan una tolerancia 100% al tratamiento (31,49).

Por otro lado, los dos estudios sobre el OHB identificaron efectos adversos más graves, aunque de carácter temporal. El barotrauma ótico se presentó en más de un estudio, aunque con diferencias en la tasa de incidencia (29,47).

Los datos pueden consultarse con más detalles en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados descriptivos de los efectos adversos

OHB	EFFECTOS ADVERSOS	PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL	EFFECTOS ADVERSOS
Annane y cols. (29)	Barotraumatismo ótico 16%, convulsión 3%, ulceraciones 41,2%	Delanian y cols. (33)	Sincope 7%, Astenia 3,7%, cefalea 1,8%, vértigo 1,8%, insomnio 1,8%
Chavez y cols. (47)	Barotraumatismo ótico 47%	Mcleod y cols. (48)	Intolerancia medicamentosa 8,3% Trastorno gastrointestinal 12,5%

9. DISCUSIÓN

El objetivo general de esta revisión es evaluar el tratamiento más eficaz entre oxígeno hiperbárico y pentoxifilina y tocoferol en el tratamiento de la osteorradionecrosis maxilar y mandibular mediante la evaluación de la regeneración ósea, la duración de los tratamientos y la aparición de efectos adversos.

9.1 Regeneración ósea

La regeneración ósea en los pacientes con ORN maxilar y mandibular representa un desafío terapéutico significativo. En este estudio, los resultados obtenidos muestran diferencias relevantes entre los tratamientos analizados, particularmente en la efectividad del oxígeno hiperbárico y la combinación de pentoxifilina y tocoferol en la regeneración ósea (29,31-33,46-49).

Los hallazgos indican que el tratamiento con OHB, si bien ha sido históricamente el enfoque estándar para la ORN, no siempre resulta en una regeneración ósea óptima. En esta revisión, se observa que el OHB promueve una mejor oxigenación de los tejidos, pero en términos de regeneración ósea, los efectos son variables; un 27% según el estudio de Dieleman y cols. (32), un 40% según el estudio de Dsouza y cols. (46) y un 19% según Annane y cols. (29). Además el tiempo promedio de recuperación en el grupo OHB fue más prolongado, lo que sugiere que su efectividad puede estar más relacionada con el alivio sintomático y la cicatrización de tejidos blandos que con una regeneración ósea sustancial (29,32,46,47).

Esto concuerda con lo reportado en estudios previos, donde se ha señalado que la respuesta clínica al OHB es más efectiva en pacientes con estadios iniciales de la ORN mientras que en casos avanzados, su impacto sobre la regeneración ósea es limitado (50).

Por otro lado, los resultados del tratamiento con pentoxifilina y tocoferol muestran un efecto más consistente en la regeneración ósea, logrando una regeneración del 100% a los 26,7 meses en el estudio de Hayashi y cols. (49).

Se observa que los pacientes tratados con esta combinación presentan una mejora significativa en la densidad ósea y una menor incidencia de secuestros óseos en comparación con los tratados con OHB. El tratamiento con pentoxifilina y tocoferol ejerce un efecto antifibrótico y proangiogénico, lo que favorece un entorno más propicio para la regeneración ósea (31,33,48,49) .

La diferente eficacia puede atribuirse a los mecanismos de acción de los fármacos: mientras el OHB mejora la oxigenación tisular (32,46,29), pentoxifilina y tocoferol reducen la fibrosis y favorecen la angiogénesis (31,33,48,49). Estudios como el de Fan y cols. (51) respaldan estos resultados, señalando que la administración de pentoxifilina y tocoferol reduce la fibrosis en el tejido óseo irradiado y mejora la vascularización, contribuyendo así a una regeneración más efectiva.

Otro aspecto importante de este estudio es la variabilidad en los tiempos de regeneración ósea entre los diferentes tratamientos. Los pacientes tratados con pentoxifilina y tocoferol exhibieron una recuperación ósea acelerada en comparación con los que recibieron OHB, lo que coincide con lo reportado por Reuther y cols. (50) quienes indicaron que la vascularización es un factor clave para la regeneración ósea post-radioterapia y que los tratamientos dirigidos a mejorar la microcirculación pueden acelerar el proceso de reparación ósea . También Reuther y cols. (50) destacan que los beneficios del OHB se reducen significativamente en estadios avanzados de ORN. Esto sugiere que la combinación de pentoxifilina y tocoferol podría tener un efecto más inmediato y duradero en la regeneración ósea, lo que es crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por ORN (29,31-33,46-49).

Además, cabe preguntarse si la alta tasa de regeneración observada con pentoxifilina y tocoferol está relacionada directamente con el efecto farmacológico o con el mayor tiempo de seguimiento. No se puede descartar que la mayor duración del tratamiento permita una cicatrización espontánea parcial en casos menos agresivos. A su vez, es posible que en algunos estudios, como el de Patel y cols. (31) y el de McLeod y cols. (48) se hayan incluido pacientes

con formas más leves de ORN, especialmente al tratarse de estudios retrospectivos con diseño no controlado.

9.2 Duración de los tratamientos

La duración del tratamiento para la osteorradionecrosis mandibular y maxilar es un factor determinante en la elección de la terapia más eficaz y adecuada para cada paciente.

Según los datos obtenidos, el tratamiento con OHB presentó una duración media de 7,5 semanas (1,7 meses), mientras que la terapia con pentoxifilina y tocoferol tuvo una duración media significativamente mayor de 9,5 meses. Esta discrepancia es relevante en términos de adherencia al tratamiento, costos y la calidad de vida de los pacientes. La brevedad del OHB puede ser una ventaja en aquellos casos en los que se requiere una respuesta terapéutica rápida, sin embargo, su efectividad en la regeneración ósea es más limitada en comparación con pentoxifilina y tocoferol (29,31-33,46-49).

Los estudios incluidos en este análisis evidencian que la duración del OHB es relativamente uniforme entre los distintos protocolos utilizados. En todos los estudios revisados, el OHB se administra con un esquema de 30 sesiones prequirúrgicas y 10 postquirúrgicas, con una presión de 2.4 ATA durante 90 minutos por sesión (protocolo más frecuentemente empleado), excepto en el estudio de Chavez y cols. (47) donde se realizan 20 sesiones prequirúrgicas y 10 postquirúrgicas, reduciendo la duración total a 6 semanas. Tener protocolos clínicos más homogéneos y mejor definidos facilita su estandarización en la práctica clínica. Esto sugiere que, aunque el OHB se administra en un periodo corto, su efectividad podría estar más relacionada con el alivio sintomático que con una regeneración ósea duradera (29, 32, 46,47).

A pesar de su posible eficacia, el OHB presenta ciertas limitaciones que deben tomarse en cuenta. Este tratamiento suele implicar un costo más elevado en comparación con otras alternativas terapéuticas, debido a la necesidad de equipos especializados, los costos operativos de la cámara hiperbárica y los honorarios médicos asociados (46,52).

Otro factor clave es la exigencia de asistencia diaria a las sesiones de OHB. Este tratamiento solo puede realizarse si se cuenta con acceso a los equipos adecuados en una ubicación cercana, lo que puede representar un desafío logístico según la residencia del paciente. La necesidad de acudir diariamente puede dificultar la conciliación con otras responsabilidades, afectando así la adherencia al tratamiento (29).

Por otro lado, el tratamiento con pentoxifilina y tocoferol presenta una mayor variabilidad en su duración, oscilando entre 6 meses, como en el estudio de Delanian y cols. (33) hasta 13.5 meses, como en el estudio de Hayashi y cols. (49), dependiendo del protocolo utilizado.

En la mayoría de los estudios, se administró pentoxifilina 400 mg dos veces al día y tocoferol 1000 UI una vez al día, salvo un estudio el de Delanian y cols. (33) donde se empleó una dosis mayor de pentoxifilina (800 mg una vez al día) con una duración reducida a 6 meses. Aunque podrían parecer como una limitación, los estudios con seguimiento más prolongado, indican que periodos de tratamiento superiores a los 9 meses pueden estar asociados con mejores tasas de regeneración ósea y una menor incidencia de recurrencia(31,33,47,48). De hecho, Delanian y cols. (33) argumentan que los beneficios clínicos a largo plazo, incluyendo una mejor regeneración y menor recurrencia, justifican este compromiso temporal. Además McLeod y cols. (48), por su parte, sugieren que un tratamiento prolongado es necesario para mantener el efecto antifibrótico y evitar la progresión de la ORN.

Desde una perspectiva clínica, en la elección entre OHB y pentoxifilina y tocoferol, se tiene que considerar la relación entre duración y eficacia. Si bien OHB puede ser más conveniente a corto plazo, su efecto sobre la regeneración ósea es más limitado, mientras que pentoxifilina y tocoferol, a pesar de requerir un tratamiento más prolongado, han mostrado mejores resultados en la regeneración ósea y en la prevención de recurrencias (29,31-33,46-49).

9.3 Efectos adversos

Los resultados obtenidos muestran que el OHB, si bien es un tratamiento con una buena tolerancia general, está asociado con efectos adversos que pueden comprometer su adherencia. Entre los efectos más frecuentes, se documentan casos de barotrauma del oído medio (16-47% de los pacientes) tanto en el estudio de Annane y cols.(29) como en el de Chavez y cols.(47).

Otro inconveniente , que la literatura subraya, es la claustrofobia, reportada por un 8-12% de los pacientes, lo que dificultó la finalización del tratamiento en ciertos casos. Estos efectos, aunque generalmente leves, pueden generar incomodidad y desmotivación en los pacientes, afectando la continuidad del tratamiento (53).

Por otro lado, el OHB presenta riesgos menos frecuentes pero potencialmente graves, como la toxicidad por oxígeno, la cual se manifestó en un pequeño porcentaje de pacientes con convulsiones transitorias. Estos episodios pueden limitar su indicación, especialmente en pacientes con comorbilidades otológicas o neurológicas (29).

En contraste, el tratamiento con pentoxifilina y tocoferol muestra un perfil de efectos adversos diferente, con una incidencia menor de eventos graves. McLeod y cols. (48) reportan los efectos secundarios más comunes como trastornos gastrointestinales de leves a moderados, como náuseas y diarrea, reportados en un 10-15% de los pacientes. Sin embargo, estos síntomas fueron manejables con ajustes en la dosis y raramente llevaron a la interrupción del tratamiento (48). Además, Delanian y cols. (33) registraron casos de síncope en aproximadamente un 7% de los pacientes, atribuibles a la acción vasodilatadora de la pentoxifilina (33,53).

Un aspecto relevante en este tratamiento es su bajo impacto en la función auditiva y neurológica, lo que lo convierte en una opción más segura en pacientes con antecedentes de patologías auditivas o trastornos del sistema nervioso con respecto a OHB u otras terapias (33).

Sin embargo, la literatura evidencia un porcentaje reducido de pacientes (alrededor del 3-5%) que experimentó reacciones cutáneas leves, como prurito o erupciones transitorias, las cuales no requirieron suspensión del tratamiento (53).

9.4 Limitaciones

El estudio presenta varias limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, el tratamiento con OHB presenta un alto coste económico y una accesibilidad limitada debido a la necesidad de instalaciones especializadas, lo que restringe su aplicación en ciertos entornos clínicos. Además, este tratamiento requiere múltiples sesiones diarias a lo largo de varias semanas, lo que puede afectar la adherencia de los pacientes. En contraste, la terapia con pentoxifilina y tocoferol, aunque menos demandante en términos de logística, tiene una duración más prolongada, lo que también puede influir en la adherencia al tratamiento.

Otro aspecto a considerar son los efectos adversos asociados a cada terapia, los cuales juegan un papel fundamental en la toma de decisiones clínicas. El oxígeno hiperbárico se ha vinculado con complicaciones como el barotrauma ótico y, en casos menos frecuentes, convulsiones derivadas de la toxicidad del oxígeno. Estos efectos, junto con la posible aparición de claustrofobia o alteraciones metabólicas, pueden limitar su aplicabilidad en pacientes con antecedentes auditivos, neurológicos o metabólicos.

Por otro lado, la combinación de pentoxifilina y tocoferol suele presentar un perfil de seguridad más favorable, con efectos secundarios generalmente leves, como trastornos gastrointestinales, aunque también se han reportado casos aislados de síncope.

Desde una perspectiva clínica, la elección del tratamiento no debe basarse únicamente en su eficacia, sino también en su tolerabilidad y seguridad. En este sentido, aunque el OHB puede ofrecer beneficios en la regeneración ósea, pentoxifilina y tocoferol representa una alternativa prometedora con menor

incidencia de efectos adversos severos, aunque su duración prolongada podría afectar la adherencia terapéutica.

Además cada ser humano cuenta con una combinación única de características que pueden modificar su reacción ante los tratamientos médicos. En este estudio, no se han analizado variables como la edad, el sexo, la presencia de enfermedades crónicas como la diabetes o la hipertensión, ni hábitos como el consumo de tabaco o alcohol. Esta omisión pone de manifiesto la necesidad de futuras investigaciones que profundicen en la influencia de estos factores individuales en la efectividad de las terapias médicas.

Asimismo, la calidad de la evidencia disponible es una limitación importante del estudio, ya que la mayoría de los estudios revisados fueron observacionales retrospectivos, con un tamaño muestral reducido, con solo un ensayo clínico controlado aleatorizado, lo que implica un posible riesgo de sesgo que puede afectar la validez de las conclusiones.

Otra limitación es la falta de evaluaciones a largo plazo sobre la eficacia del tratamiento con pentoxifilina y tocoferol en la regeneración ósea, lo que hace necesario realizar más investigaciones que permitan valorar su efectividad sostenida en el tiempo. Además, la heterogeneidad de los estudios analizados dificulta la comparación directa entre tratamientos, ya que existen variaciones en los protocolos utilizados en cada uno de ellos.

9.5 Futuras líneas de investigación

Aunque los resultados preliminares muestran que la combinación de pentoxifilina y vitamina E tiene alta eficacia y baja incidencia de efectos adversos, existe una falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados de gran escala. Sería necesario promover investigaciones con diseño metodológico determinado que comparen directamente esta combinación frente al OHB en poblaciones amplias y diversas.

En esta línea, el estudio de Dallaserra y cols. (54) proporciona una síntesis estructurada de la evidencia disponible sobre la eficacia de la terapia que

combina pentoxifilina y tocoferol como tratamiento conservador no quirúrgico de la osteorradionecrosis. A través del análisis de 12 estudios primarios (dos ensayos clínicos no aleatorizados y diez estudios observacionales), concluyen que la certeza de la evidencia actual es muy baja en cuanto a su efectividad para resolver la ORN sin cirugía, aliviar el dolor o reducir la necesidad de procedimientos quirúrgicos. A pesar de ello, reportan que la mayoría de los estudios incluidos describen una recuperación exitosa en estadios tempranos de la enfermedad, así como buena tolerancia al tratamiento.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de ensayos clínicos controlados con una mejor calidad metodológica, mayores tamaños muestrales y seguimiento prolongado, como también lo sugieren Delanian y cols. (33) y McLeod y cols. (48). Asimismo, se recomienda incluir indicadores centrados en el paciente, como la calidad de vida, funcionalidad mandibular, control del dolor y adherencia al tratamiento. La estandarización de protocolos terapéuticos también es clave, ya que existe gran variabilidad en dosis, duración del tratamiento y combinaciones farmacológicas, como queda patente en la revisión de Dallaserra y cols. (54).

Además futuras investigaciones deberían explorar cómo variables la edad, el sexo, el estado nutricional, comorbilidades (diabetes, hipertensión), hábitos (tabaco, alcohol), y estado inmunológico influyen en la respuesta al tratamiento de la ORN. Esto permitiría personalizar las terapias y mejorar los resultados clínicos.

Finalmente, se requiere evaluar el impacto económico de estas terapias. Aunque la terapia pentoxifilina y tocoferol parece ser una alternativa más accesible que el OHB, no existen estudios que analicen su relación costo-beneficio de forma detallada. Una aproximación más rigurosa y actualizada a la evidencia permitiría determinar con mayor precisión si esta terapia puede ser recomendada de forma generalizada.

10. CONCLUSIÓN

Conclusión general

El tratamiento pentoxifilina y tocoferol ha presentado una mayor eficacia que el oxígeno hiperbárico en el tratamiento de la osteorradionecrosis en pacientes que han recibido radioterapia por cáncer de cabeza y cuello.

Conclusión específica

1. La combinación de pentoxifilina y tocoferol mostró mayor capacidad de promover una regeneración ósea en comparación con el oxígeno hiperbárico.
2. La duración del protocolo del tratamiento con oxígeno hiperbárico fue más corta que el tratamiento de pentoxifilina y tocoferol.
3. El tratamiento con pentoxifilina y tocoferol presentó menor incidencia de efectos adversos en comparación con el oxígeno hiperbárico.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Marcela Cárcamo. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. *Rev médica Clin Las Condes*. 2018;29(4):388-96.
2. Jou A, Hess J. Epidemiology and Molecular Biology of Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat*. 2017;40(6):328-32.
3. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*. 2022;233(9):780-6.
4. Kijowska J, Grzegorzczak J, Gliwa K, Jędras A, Sitarz M. Epidemiology, Diagnostics, and Therapy of Oral Cancer-Update Review. *Cancers*. 2024 Sep 14;16(18):3156.
5. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11884-94.
6. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002 Aug;52(4):195-215.
7. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jan2;382(1):60-72.
8. Wong T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018 Mar;63 Suppl 1:S91-9.
9. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, Corry J, Mendenhall WM, Smee R, Rinaldo A, Ferlito A. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2017 Sep;59:79-92.
10. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol*. 2019 Jun;46(3):233-45.
11. Yom SS. Radiation treatment of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jul;24(3):423-36.

12. Day TA, Davis BK, Gillespie MB, Joe JK, Kibbey M, Martin-Harris B, Neville B, Reed SG, Richardson MS, Rosenzweig S, Sharma AK, Smith MM, Stewart S, Stuart RK. Oral cancer treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2003 Feb;4(1):27-41.
13. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev*. 2002 Feb;28(1):65-74.
14. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(5):704-8.
15. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck*. 2004 Jan;26(1):77-84.
16. Spijkervet FKL, Brennan MT, Peterson DE, Witjes MJH, Vissink A. Research Frontiers in Oral Toxicities of Cancer Therapies: Osteoradionecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019 Aug 1;2019(53):lgz006.
17. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2011 Aug;23(3):455-64.
18. Topkan E, Kucuk A, Somay E, Yilmaz B, Pehlivan B, Selek U. Review of Osteoradionecrosis of the Jaw: Radiotherapy Modality, Technique, and Dose as Risk Factors. *J Clin Med*. 2023 Apr 21;12(8):3025.
19. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1089-98.
20. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol*. 2010 Nov;46(11):795-801.
21. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Aug;13(4):217-21.

22. Singh A, Huryn JM, Kronstadt KL, Yom SK, Randazzo JR, Estilo CL. Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. *Front Oral Health*. 2022;3:980786.
23. Basu T, Laskar SG, Gupta T, Budrukkar A, Murthy V, Agarwal JP. Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: a practical approach. *J Cancer Res Ther*. 2012 Jan;8 Suppl 1:S72-84.
24. Oh HK, Chambers MS, Martin JW, Lim HJ, Park HJ. Osteoradionecrosis of the Mandible: Treatment Outcomes and Factors Influencing the Progress of Osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009 Jul;67(7):1378-86.
25. Spinato G, Schiavon V, Torvilli S, Carraro S, Amato F, Daloiso A, Di Fiore A, Favero V, Franz L, Marioni G, de Filippis C, Fabbris C, Emanuelli E, Nicolai P. Oral Care in Head and Neck Radiotherapy: Proposal for an Oral Hygiene Protocol. *J Pers Med*. 2024 Sep 23;14(9):1013.
26. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J*. 1999 Dec;44(4):243-7.
27. Gerlach NL, Barkhuysen R, Kaanders JH, Janssens GO, Sterk W, Merckx MA. The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Mar;37(3):255-9.
28. Bui QC, Lieber M, Withers HR, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 1;60(3):871-8.
29. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P, Chevret S. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 15;22(24):4893-900.

30. Chiao TB, Lee AJ. Role of pentoxifylline and vitamin E in attenuation of radiation-induced fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2005 Mar;39(3):516-22.
31. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Apr;54(3):342-5.
32. Dieleman FJ, Phan TTT, van den Hoogen FJA, Kaanders JHAM, Merks MAW. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017 Apr 1;46(4):428-33.
33. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck*. 2005 Feb;27(2):114-23.
34. Caeiro Muñoz M, Calderón González A, Mojón Ojea A, López Lóuzara ML, Fernández Bernárdez JR, Alonso Alonso I, Vázquez de la Torre ML, Rodríguez Cerdeira C, Muñoz garzón VM, Hermida domínguez RC. Papel de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de las complicaciones crónicas derivadas del tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer: bases físicas, técnicas y clínicas. *Oncología (Bar.)*. 2005 Jan;28(1):26-35.
35. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41.
36. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603-5.
37. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 6.3. London: Chocrane; 2023 [citado 2025 Mar 24]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook>

38. Arcuri MR, Fridrich KL, Funk GF, Tabor MW, LaVelle WE. Titanium osseointegrated implants combined with hyperbaric oxygen therapy in previously irradiated mandibles. *J Prosthet Dent*. 1997 Feb;77(2):177-83.
39. Heyboer M 3rd, Wojcik SM, McCabe JB, Faruqi MS, Kassem JN, Morgan M, Schopfer G. Hyperbaric oxygen and dental extractions in irradiated patients: short- and long-term outcomes. *Undersea Hyperb Med*. 2013 May-Jun;40(3):283-8.
40. Shaw R, Tesfaye B, Bickerstaff M, Silcocks P, Butterworth C. Refining the definition of mandibular osteoradionecrosis in clinical trials: The cancer research UK HOPON trial (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis). *Oral Oncol*. 2017 Jan;64:73-7.
41. Shaw R, Butterworth C, Tesfaye B, Bickerstaff M, Dodd S, Smerdon G, et al. HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): a randomised controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018 Jan 10;19(1):22.
42. Singh A, Kitpanit S, Neal B, Yorke E, White C, Yom SK, Randazzo JD, Wong RJ, Huryn JM, Tsai CJ, Zakeri K, Lee NY, Estilo CL. Osteoradionecrosis of the Jaw Following Proton Radiation Therapy for Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Feb 1;149(2):151-159.
43. McKenzie MR, Wong FL, Epstein JB, Lepawsky M. Hyperbaric oxygen and postradiation osteonecrosis of the mandible. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1993 Jul;29B(3):201-7.
44. Kanatas AN, Lowe D, Harrison J, Rogers SN. Survey of the use of hyperbaric oxygen by maxillofacial oncologists in the UK. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Jun;43(3):219-25.
45. Lee A, Forner L, Jansen EC. Patient's perspective on hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014 Apr;30(2):188-93.

46. D'Souza J, Goru J, Goru S, Brown J, Vaughan ED, Rogers SN. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Sep;36(9):783-7.
47. Chavez JA, Adkinson CD. Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001 May;59(5):518-22; discussion 523-524.
48. McLeod NMH, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jan;50(1):41-4.
49. Hayashi M, Pellecer M, Chung E, Sung E. The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dentist.* 2015;35(6):268-71.
50. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Jun;32(3):289-95.
51. Fan H, Kim SM, Cho YJ, Eo MY, Lee SK, Woo KM. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomater Res.* 2014;18:13.
52. Lin HY, Ku CH, Liu DW, Chao HL, Lin CS, Jen YM. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-associated tissue necroses: is it safe in patients with locoregionally recurrent and then successfully salvaged head-and-neck cancers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 15;74(4):1077-82.
53. Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Feb;48(2):173-80.

54. Montalva P, Agüero I, Puente B, Souper R, Villanueva J, Dallaserra M. Efectividad de la terapia de pentoxifilina y tocoferol en pacientes con osteorradionecrosis de los maxilares: Resumen Estructurado de Evidencia FRISBEE. Int j interdiscip dent. 2024 Dec;17(3):161-6.

12. ANEXOS

TABLA 1: Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos

Base de datos	Busqueda	Numero de artículos
PubMed	("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis" OR "jaw necrosis" OR "mandibular necrosis" OR "mandibular osteoradionecrosis" OR "maxilla necrosis" OR "maxillary osteoradionecrosis") AND (("mandible"[MeSH Terms] OR "mandible" OR "jaw" OR "mandibular" OR "maxilla"[MeSH Terms] OR "maxilla" OR "maxillary") OR ("Head and Neck Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of the Neck" OR "Neoplasms, Head and Neck")) AND (("Vitamin E"[MeSH Terms] OR "vitamin E" OR "tocopherols"[MeSH Terms] OR "tocopherol" OR "alpha-tocopherol" OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidant") OR PENTOXIFYLLINE OR ("Hyperbaric Oxygenation"[MeSH Terms] OR "hyperbaric oxygen" OR "hyperbaric oxygen therapy" OR "HBOT")) AND (("Radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy" OR "Radiotherapies" OR "Radiation Therapies" OR "Therapies, Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR "Treatment, Radiation")) AND (("Bone regeneration"[MeSH Terms] OR "bone regeneration" OR "adverse effects") OR ("Diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis" OR "recurrence" OR "Time"[MeSH Terms] OR "time"))	182
Scopus	(TITLE-ABS-KEY("osteoradionecrosis" OR "jaw necrosis" OR "mandibular necrosis" OR "mandibular osteoradionecrosis" OR "maxilla necrosis" OR "maxillary osteoradionecrosis")) AND (TITLE-ABS-KEY("mandible" OR "jaw" OR "mandibular" OR "maxilla" OR "maxillary" OR "Head and Neck Neoplasms" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of the Neck" OR "Neoplasms, Head and Neck")) AND (TITLE-ABS-KEY("Vitamin E" OR "tocopherols" OR "tocopherol" OR "alpha-tocopherol" OR "antioxidants" OR "antioxidant" OR "Hyperbaric Oxygenation" OR "hyperbaric oxygen" OR "hyperbaric oxygen therapy" OR "HBOT" OR PENTOXIFYLLINE)) AND (TITLE-ABS-KEY("Radiotherapy" OR "Radiotherapies" OR "Radiation Therapies" OR "Therapies, Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR "Treatment, Radiation")) AND (TITLE-ABS-KEY("Bone regeneration" OR "adverse effects" OR "Diagnosis" OR "recurrence" OR "Time"))	137

WoS	((TS=("osteoradionecrosis" OR "jaw necrosis" OR "mandibular necrosis" OR "mandibular osteoradionecrosis" OR "maxilla necrosis" OR "maxillary osteoradionecrosis")) AND (TS=("mandible" OR "jaw" OR "mandibular" OR "maxilla" OR "maxillary" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of the Neck" OR "Head and Neck Neoplasms")))) AND ((TS=("Vitamin E" OR "tocopherol" OR "alpha-tocopherol" OR "antioxidants" OR "PENTOXIFYLLINE" OR "hyperbaric oxygen" OR "HBOT")) AND ((TS=("Radiotherapy" OR "Radiation Therapies" OR "Radiation Treatment")) AND ((TS=("bone regeneration" OR "adverse effects" OR "diagnosis" OR "recurrence" OR "time"))))	54
-----	--	----

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Cove page
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	1,3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	19,20
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	23
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	25-27
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	26-28
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	26-28
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29,30
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	30-31
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	29-30
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	30-31
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	30-31
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	29-31
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	30
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	30-31
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	

Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	33,34
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	35
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	36
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	40
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	34-39 63-65
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	33-42
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	45-52
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	50-51
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	40-51
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	51
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	

Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	
--	----	--	--

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Declaración detallada de uso de Inteligencia Artificial (IA)

En la elaboración del presente trabajo, se ha recurrido a herramientas de inteligencia artificial, concretamente ChatGPT- 4o.

- Herramienta: ChatGPT- 4o.
- Funciones: apoyo en la redacción de resúmenes de distintos apartados de este TFG, con el fin de desarrollar el artículo científico correspondiente, así como en la traducción de textos relacionados con la temática, del inglés al español.
- Prompts utilizados:
 - “Resume este apartado”
 - “Traduce al español el siguiente párrafo científico”
- Enlace: <https://chatgpt.com>

Pentoxifylline and Vitamin E vs. Hyperbaric Oxygen: therapeutic options for mandibular and maxillary osteoradionecrosis post-radiotherapy in head and neck cancer. Systematic review.

Running title: Pentoxifylline and Vitamin E vs. Hyperbaric Oxygen for post-radiotherapy osteoradionecrosis.

Autors:

Beatrice Carlevini 1, Marta Maria Ros Villanueva 2

1Fifth year student of Dentistry at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

2 Professor, Faculty of Dentistry, Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain.

Corresponding and reprints author:

Marta Maria Ros Villanueva

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

martamaria.ros@universidadeuropea.es

ABSTRACT

Introduction: Osteoradionecrosis (ORN) is a severe complication of radiotherapy in the treatment of head and neck cancer, affecting both the mandible (most commonly) and maxilla. Hyperbaric oxygen has been the main treatment for ORN. Recently, the combination of pentoxifylline and tocopherol (vitamin E) has shown promising clinical results due to its antifibrotic and antioxidant effect.

Objective: To compare the efficacy of the use of pentoxifylline and vitamin E (tocopherol) versus the use of hyperbaric oxygen in the treatment of osteoradionecrosis in patients who have received radiotherapy for head and neck cancer, by evaluating the degree of bone regeneration, duration of treatment and adverse effects.

Materials and methods: An electronic search of Pubmed, Scopus and Web of Science on mandibular and maxillary osteoradionecrosis as a consequence of radiotherapy in patients with head and neck cancer was carried out.

Results: Of the 376 articles, 8 met the inclusion criteria: 4 on pentoxifylline and tocopherol and 4 on hyperbaric oxygen. The mean rate of bone regeneration with pentoxifylline and tocopherol is 80.25% in 15.4 months compared to the mean of hyperbaric oxygen which is 28.66% in 22 months. The average treatment duration was 9.5 months with pentoxifylline and tocopherol and 1.7 months with HBO. Pentoxifylline and tocopherol treatment has minimal adverse effects compared to the adverse effects of HBO.

Discussion: Despite its limitations, treatment with pentoxifylline and tocopherol is effective in bone regeneration, with minimal side effects, although it involves a longer therapeutic duration.

Key words: Osteoradionecrosis, Radiotherapy, Head and Neck Cancer, Hyperbaric Oxygen, vitamin E (tocopherol), Pentoxifylline.

INTRODUCTION

Osteoradionecrosis (ORN) is a severe, late-onset complication of radiotherapy in patients with head and neck cancer, characterised by bone necrosis in previously irradiated areas of both mandibular and maxillary bone without evidence of tumour recurrence (1,2). Its multifactorial pathophysiology is related to hypoxia, hypovascularisation, oxidative stress and progressive radiation-induced fibrosis, which compromises tissue and bone regeneration capacity (1,3,4).

The diagnosis of ORN is based on clinical and radiological findings. There are several classifications according to its extent, such as Notani's, and its severity correlates with the RT dose (>60 Gy), tumour location, oral hygiene status and the performance of post-RT surgical procedures such as dental extractions (1,5-9).

Treatment of ORN varies according to the severity of the case and includes conservative, surgical and pharmacological approaches (4,5,10).

Conventional therapies include hyperbaric oxygen (HBO), used for its ability to improve tissue oxygenation and promote bone healing(11,12).

However, its effectiveness has been questioned in advanced cases, and its application is limited by factors such as cost, duration and availability of treatment (13,14).

Alternatively, the combination of pentoxifylline and vitamin E has demonstrated beneficial antifibrotic and antioxidant effects, improving bone regeneration and reducing symptoms in patients with ORN (15,16). This therapy also has a favourable safety profile and may represent a less invasive and more affordable option than HBO (17,18).

The aim of this systematic review was posed on the basis of the following question: 'Is treatment with vitamin E (tocopherol) together with pentoxifillin compared to hyperbaric oxygen more effective in bone regeneration in maxillary and mandibular osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy?' This was assessed not only through the rate of bone regeneration, but also by evaluating the possible adverse effects and duration of each of the treatments.

MATERIALS AND METHODS

The present systematic review was conducted following the guidelines of the PRISMA1 Guide (19).

Focus question

The study question was set according to the structured question PICO.

Population (P): Patients with maxillary and mandibular osteoradionecrosis due to radiotherapy for head and neck cancer.

Intervention (I): Treatment with vitamin E and pentoxifylline.

Comparator (C): Treatment with hyperbaric oxygen.

Outcome (O): Efficacy. It is evaluated on the basis of:

- O1: Bone regeneration
- O2: Adverse effects
- O3: Duration of treatment

Eligibility criteria

Specific inclusion criteria:

- Study type: randomised controlled clinical studies, double-blind randomised controlled clinical studies and retrospective observational studies were included.
- Type of patient: studies reporting cases of patients diagnosed with mandibular and maxillary osteoradionecrosis after receiving radiotherapy for the treatment of head and neck tumours were included.
- Type of intervention: studies in which hyperbaric oxygen therapy (HBO) or vitamin E and pentoxifylline are applied for the treatment of mandibular and maxillary osteoradionecrosis were included.
- Type of outcome variables: the studies included, as primary variable, information on treatment with pentoxifylline and vitamin E or hyperbaric oxygen. While, as secondary variables, the data provided information about bone regeneration, occurrence of adverse effects and duration of treatment.

Exclusion criteria included:

- Studies conducted in populations other than those with mandibular or maxillary osteoradionecrosis; those that did not report significant quantitative data on clinical outcomes or with insufficient follow-up.

- In vitro or animal studies, systematic review or meta-analysis studies, single case or case series reviews, editor's commentary, expert reports and meeting abstracts.
 - Studies dealing with PENTOCLO (pentoxifylline+tocopherol+clodronate).
- No time filters were set. No year of publication restrictions were imposed.

Information sources and search strategy

An automated search was carried out in the three aforementioned databases (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following with the following keywords: 'osteoradionecrosis', 'radiotherapy', 'head and neck cancer', 'hyperbaric oxygen', 'pentoxifylline', 'vitamin E', 'tocopherol'. Keywords were combined with both AND and OR boolean operators, as well as with controlled terms ('MeSH' for Pubmed) in an attempt to obtain broader results. The PUBMED search was as follows: ("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis" OR "jaw necrosis" OR "mandibular necrosis" OR "mandibular osteoradionecrosis" OR "maxilla necrosis" OR "maxillary osteoradionecrosis") AND (("mandible"[MeSH Terms] OR "mandible" OR "jaw" OR "mandibular" OR "maxilla"[MeSH Terms] OR "maxilla" OR "maxillary") OR ("Head and Neck Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of the Neck" OR "Neoplasms, Head and Neck")) AND (("Vitamin E"[MeSH Terms] OR "vitamin E" OR "tocopherols"[MeSH Terms] OR "tocopherol" OR "alpha-tocopherol" OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidant") OR PENTOXIFYLLINE OR ("Hyperbaric Oxygenation"[MeSH Terms] OR "hyperbaric oxygen" OR "hyperbaric oxygen therapy" OR "HBOT")) AND (("Radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy" OR "Radiotherapies" OR "Radiation Therapies" OR "Therapies, Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR "Treatment, Radiation")) AND (("Bone regeneration"[MeSH Terms] OR "bone regeneration" OR "adverse effects") OR ("Diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis" OR "recurrence" OR "Time"[MeSH Terms] OR "time"))

In addition to the automated search, a manual search of scientific articles from the following journals was carried out: *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.

Study selection process

The study selection process was carried out in three stages by a single reviewer (BC). In the first stage, the titles of the articles were evaluated and those that could clearly not be considered for the paper were excluded. In the second stage, the abstracts of articles that had passed the first review were analysed. Finally, in the third stage, the full texts of the remaining articles were reviewed and data were extracted with the help of an Excel table. Those that provided relevant information to answer the aims of the study were selected, focusing on treatments for osteoradionecrosis caused by radiotherapy in patients with head and neck tumours, specifically hyperbaric oxygen or vitamin E and pentoxifylline.

Data extraction

The analysis of the articles included in this systematic review was carried out using an Excel table, which facilitated the extraction of the most important data in a clear and schematic way.

The following variables were analysed for each study included: authors, year of publication, journal in which the articles were published, study design, sample size and sex, pharmacological doses of vitamin E and pentoxifylline and hyperbaric oxygen, duration or number of sessions for each of the treatments, resolution of osteoradionecrosis and possible adverse effects.

Quality assessment

Risk of bias assessment was performed by one reviewer (BC) to analyse and determine the risk of bias. The **NewCastle-Ottawa scale** (20) was used to assess the quality of observational studies. This scale uses a star rating system. Depending on the score obtained, studies are classified into different levels of quality: those with a score of 6 stars or more are considered high quality, while those with less than 6 stars are classified as low quality or at high risk of bias. In contrast, the **Cochrane 5.1.0 guideline** (21) was used to assess the quality of randomised controlled trials. Publications were classified as 'low risk of bias' if they met all criteria; as 'high risk of bias' if they did not meet one or more criteria; and as 'uncertain bias' in case of lack of information or uncertainty about the potential for bias.

Síntesis de datos

La finalidad fue recopilar y comparar los resultados de las variables estudiadas entre los diferentes trabajos, evaluando los valores promedio de las variables en el grupo tratado con oxígeno hiperbárico y en aquellos tratados con pentoxifilina y vitamina E. Se realizó una ponderación de los datos para el análisis estadístico, con el objetivo de alcanzar resultados más precisos y representativos.

RESULTS

Selection of studies

A total of 376 articles were obtained from the initial search process:

Medline - PubMed (n=182), SCOPUS (n=137) and the Web of Science (n=54).

In addition, 3 articles were found through the manual search.

By screening the articles, all duplicates (n=80) were removed.

After having excluded those articles that could not be considered relevant to the work from the title and abstract (n=278), 17 articles were identified. From the analysis of the latter, 8 articles were obtained that met all the inclusion criteria chosen for this systematic review (Fig. 1).

Analysis of the characteristics of the reviewed studies

Of the 8 articles included, 4 describe treatment for mandibular and maxillary osteoradionecrosis with hyperbaric oxygen (14,17,22,23) and 4 (16,18,24,25) with pentoxifylline and vitamin E. Of these articles 5 are retrospective observational studies (16,17,22,24,25), one is a prospective observational study (23), one is a pseudo-experimental study (18) and one is a randomised controlled clinical trial (14). Considering specific variables, 7 articles describe bone regeneration (14,16-18,22,24,25), 4 adverse effects (14,18,23,24) and 8 the duration of treatment (14,16-18,22-25).

Assessment of methodological quality and risk of bias

The non-randomised observational studies were considered 6 of low bias and 1 of high bias (Fig 2). In contrast, the randomised study was considered highly biased (Fig 3).

Summary of results

Bone regeneration

7 of 8 articles included in this review report data on bone regeneration rate. Of these, three studies evaluate hyperbaric oxygen therapy (14,17,22) and four with pentoxifylline and tocopherol (16,18,24,25).

The results indicate a mean regeneration rate for HBO of 28.66% in 22 months and for pentoxifylline and tocopherol of 80.25% in 15.4 months (Table 1).

Duration of treatment

All 8 articles provide information on the specific duration of each treatment (14,16-18,22-25).

The data were organised by type of treatment, which allowed the average time for each treatment to be calculated. As a result, it was determined that the average duration of treatment with HBO was 7.5 weeks, equivalent to 1.7 months, while treatment with pentoxifylline and tocopherol was 9.5 months (Table 2).

Adverse effects

Adverse effects were reported in 2 articles for HBO (14,23) and 2 for pentoxifylline and tocopherol (18, 24). As for studies with pentoxifylline and tocopherol, only 2 out of 4 total articles mention side effects, which are described as mild (18, 24). The most common symptom of pentoxifylline and tocopherol treatment is drug intolerance in 8.3% of cases (23). The other 2 articles mention 100% tolerance to treatment (16,25).

On the other hand, the two studies on HBO identified more serious adverse effects, albeit of a temporary nature. Otic barotrauma occurred in more than one study, although with differences in the incidence rate (14,23) (table 3).

DISCUSSION

Mandibular and maxillary osteoradionecrosis (ORN) represents one of the most severe complications of radiotherapy treatment in patients with head and neck cancer. This systematic review compared the efficacy of two widely used therapeutic approaches: hyperbaric oxygen (HBO) and the pharmacological combination of pentoxifylline and tocopherol (vitamin E). The results reveal significant differences in bone regeneration, treatment duration and adverse effect profile.

Bone regeneration

In terms of bone regeneration, the studies reviewed show that pentoxifylline and tocopherol therapy offers an average healing rate of over 80%, with an average follow-up of 15.4 months, compared to a rate of 28.66% obtained with HBO over an average period of 22 months. This difference may be attributed to the antifibrotic and antioxidant mechanism of action of the drug combination, which counteracts oxidative stress and promotes neovascularisation and bone healing (14, 16-18,22,24,25). These data further suggest that the effectiveness of HBO may be underestimated or limited to early stages, as has been proposed by Reuther et al. who noted that the benefits of HBO are significantly reduced in advanced ORN (26).

Duration of treatments

Regarding treatment duration, HBO is administered in homogeneous, better defined protocols (30-40 sessions, 2.4 ATA) and with short cycles, with an average of 7.5 weeks, which facilitates its standardisation in clinical practice. However, this benefit is offset by its lower regenerative efficacy and limitations in advanced stages of disease (14,17,22,23). In contrast, although pentoxifylline and tocopherol therapy have a greater variability in treatment duration (6 to 13.5 months), with a median duration of 9.5 months, their clinical benefits justify a longer therapeutic protocol in selected patients (16,18,14,15).

Adverse effects

In terms of adverse effects, the safety profile of treatment with pentoxifylline and tocopherol was more favourable. Events were mainly mild, such as gastrointestinal discomfort and headache, with a low incidence (<10%) and no need to discontinue treatment in most cases (18,24). In contrast, treatment with HBO, although well tolerated, had a higher rate of adverse effects, including otic barotrauma (16-47%) and isolated cases of seizures, which could limit its indication, especially in patients with otological or neurological comorbidities (14,23).

Another drawback, highlighted in the literature, is claustrophobia, reported by 8-12% of patients, which made it difficult to complete treatment in some cases.

These effects, although generally mild, can generate discomfort and demotivation in patients, affecting the continuity of treatment (27).

BIBLIOGRAPHY

1. Spijkervet FKL, Brennan MT, Peterson DE, Witjes MJH, Vissink A. Research Frontiers in Oral Toxicities of Cancer Therapies: Osteoradionecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019 Aug 1;2019(53):lgz006.
2. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2011 Aug;23(3):455-64.
3. Topkan E, Kucuk A, Somay E, Yilmaz B, Pehlivan B, Selek U. Review of Osteoradionecrosis of the Jaw: Radiotherapy Modality, Technique, and Dose as Risk Factors. *J Clin Med*. 2023 Apr 21;12(8):3025.
4. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1089-98.
5. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev*. 2002 Feb;28(1):65-74.
6. Singh A, Huryn JM, Kronstadt KL, Yom SK, Randazzo JR, Estilo CL. Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. *Front Oral Health*. 2022;3:980786.
7. Basu T, Laskar SG, Gupta T, Budrukkar A, Murthy V, Agarwal JP. Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: a practical approach. *J Cancer Res Ther*. 2012 Jan;8 Suppl 1:S72-84.

8. Oh HK, Chambers MS, Martin JW, Lim HJ, Park HJ. Osteoradionecrosis of the Mandible: Treatment Outcomes and Factors Influencing the Progress of Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jul;67(7):1378-86.
9. Spinato G, Schiavon V, Torvilli S, Carraro S, Amato F, Daloiso A, et al. Oral Care in Head and Neck Radiotherapy: Proposal for an Oral Hygiene Protocol. *J Pers Med.* 2024 Sep 23;14(9).
10. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol.* 2010 Nov;46(11):795-801.
11. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J.* 1999 Dec;44(4):243-7.
12. Gerlach NL, Barkhuysen R, Kaanders JH a. M, Janssens GORJ, Sterk W, Merks M a. W. The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Mar;37(3):255-9.
13. Bui QC, Lieber M, Withers HR, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 1;60(3):871-8.
14. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol.* 2004 Dec 15 ;22(24):4893-900.
15. Chiao TB, Lee AJ. Role of pentoxifylline and vitamin E in attenuation of radiation-induced fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2005 Mar ;39(3):516-22.

16. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoan I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Apr;54(3):342-5.
17. Dieleman FJ, Phan TTT, van den Hoogen FJA, Kaanders JHAM, Merks MAW. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Apr 1;46(4):428-33.
18. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck*. 2005 Feb;27(2):114-23.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41.
20. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603-5.
21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 6.3. London: Chocrane; 2023 [citado 2025 Mar 24]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook>
22. D'Souza J, Goru J, Goru S, Brown J, Vaughan ED, Rogers SN. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Sep;36(9):783-7.
23. Chavez JA, Adkinson CD. Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 May;59(5):518-22; discussion 523-524.

24. McLeod NMH, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Jan;50(1):41-4.
25. Hayashi M, Pellecer M, Chung E, Sung E. The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dentist*. 2015;35(6):268-71.
26. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Jun;32(3):289-95.
27. Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Feb;48(2):173-80.

Funding: none declared.

Conflict of interest: none declared.

Table 1: Descriptive results of bone regeneration rate

BONE REGENERATION RATE OHB			BONE REGENERATION RATE PENTOXIFYLLINE AND TOCOPHEROL		
AUTHORS	FOLLOW-UP IN MONTHS	PERCENTAGE RATE	AUTHORS	FOLLOW-UP IN MONTHS	PERCENTAGE RATE
Dieleman et al. (17)	24	27%	Patel et al. (16)	8	56%
Dsouzal et al. (22)	30	40%	Delanian et al. (18)	6	90%
Annane et al. (14)	12	19%	Mcleod et al. (24)	21	75%
			Hayashi et al. (25)	26,7	100%
TOTAL AVERAGE	22	28,66%	TOTAL AVERAGE	15,4	80,25%

Table 2: descriptive results of the mean duration of HBO and pentoxifylline and vitamin E.

	DURATION OF OHB TREATMENT (WEEKS)	DURATION OF TREATMENT WITH PENTOXIFYLLINE AND TOCOPHEROL (MONTHS)
Dieleman et al. (17)	8	
Dsouzal et al. (22)	8	
Annane et al.(14)	8	
Chavez et al.(23)	6	
Patel et al. (16)		10,5
Delanian et al. (18)		6
Mcleod et al. (24)		7,6
Hayashi et al. (25)		13,5
TOTAL AVERAGE	7,5 WEEKS	9,5 MONTHS
	1,7 MONTHS	

Table 3: Descriptive results of adverse effects

OHB	ADVERSE EFFECTS	PENTOXIFILINE Y TOCOFEROL	ADVERSE EFFECTS
Annane et al. (14)	Otic barotrauma 16%, seizure 3%, ulcerations 41,2%	Delanian et al. (18)	Syncope 7%, asthenia 3,7%, headache 1,8%, vertigo 1,8%, insomnia 1,8%
Chavez et al. (23)	Otic barotrauma 47%	Mcleod et al. (24)	Drug intolerance 8,3% Gastrointestinal disorder 12,5%

Fig. 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

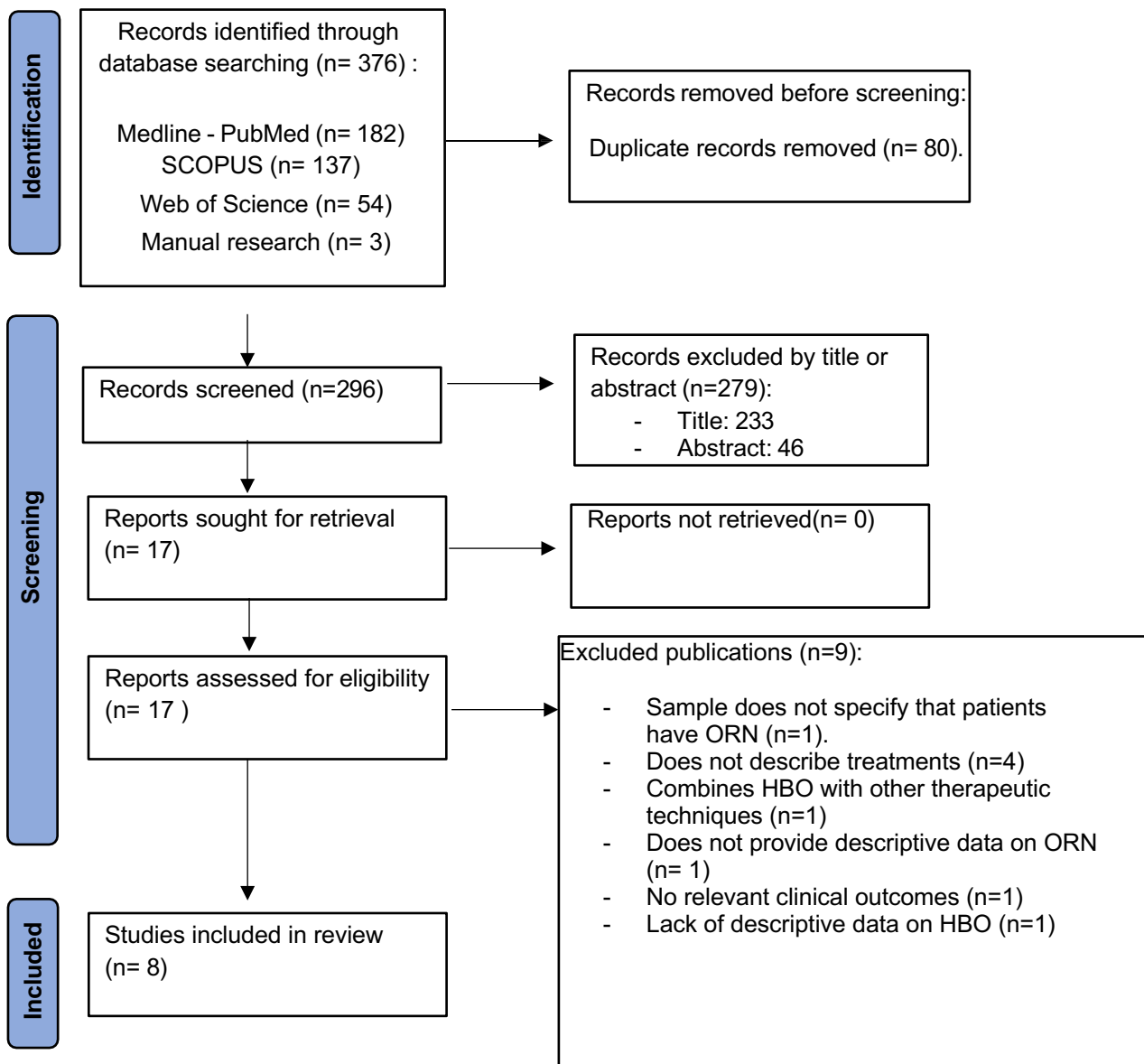


Figure 2: Measurement of risk of bias of non-randomised observational studies with the Newcastle-Ottawa scale - observational cohort studies without a control group.

	Representativeness of the exposed cohort	Selection if the non-exposed cohort	Ascertainment of the exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start	Comparability of cohorts based on the design or analysis	Comparability for additional factors	Assessment of outcome	Adequacy of follow-up	Drop-out rate	Total
Dieleman et al. (32)	★	-	★	★	★	★	★	-	-	6
Dsouzal et al. (46)	★	-	★	★	★	★	★	-	★	8
Chavez et al. (47)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Patel et al (31)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Delanian et al. (33)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
McLeod et al. (48)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Hayashi et al. (49)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8

Fig. 3: Randomized studies risk of bias following Cochrane's guidelines

	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personal	Blinding outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Annan et al. (14)	+	+	+	+	?	+	-

Pentoxifilina y Vitamina E vs. Oxígeno Hiperbárico: opciones terapéuticas de la osteorradionecrosis mandibular y maxilar post-radioterapia en cáncer de cabeza y cuello. Revisión sistemática.

Titulo corto: Pentoxifilina y Vitamina E vs. Oxígeno Hiperbárico para la osteorradionecrosis post-radioterapia.

Autores:

Beatrice Carlevini 1, Marta Maria Ros Villanueva 2

1 Estudiante de quinto curso de Odontología de la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España

2 Profesor de facultad de Odontología, Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.

Correspondencia:

Marta Maria Ros Villanueva
Paseo Alameda 7, Valencia
46010, Valencia
martamaria.ros@universidadeuropea.es

RESUMEN

Introducción: La osteorradionecrosis (ORN) es una complicación severa de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, que afecta tanto a la mandíbula (más frecuentemente) como al maxilar. El oxígeno hiperbárico ha sido el tratamiento principal para la ORN. Recientemente, la combinación de pentoxifilina y tocoferol (vitamina E) ha demostrado resultados clínicos prometedores gracias a su efecto antifibrótico y antioxidante.

Objetivo: Comparar la eficacia del uso de pentoxifilina y vitamina E (tocoferol) frente al uso del oxígeno hiperbárico en el tratamiento de la osteorradionecrosis en pacientes que han recibido radioterapia por cáncer de cabeza y cuello, mediante la evaluación del grado de regeneración ósea, duración del tratamiento y efectos adversos.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una búsqueda electrónica en Pubmed, Scopus y Web of Science sobre osteorradionecrosis mandibular y maxilar como consecuencia de la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Resultados: De los 376 artículos, 8 cumplieron con los criterios de inclusión: 4 sobre pentoxifilina y tocoferol y 4 sobre oxígeno hiperbárico. La tasa media de regeneración ósea con pentoxifilina y tocoferol es de 80,25 % en 15,4 meses en comparación con la media de oxígeno hiperbárico que es del 28,66% en 22 meses. La duración media de los tratamientos fue de 9,5 meses con pentoxifilina y tocoferol y 1,7 meses con OHB. El tratamiento pentoxifilina y tocoferol presenta efectos adversos mínimos en comparación a los efectos adversos de OHB.

Discusión : Pese a sus limitaciones, el tratamiento con pentoxifilina y tocoferol resulta eficaz en la regeneración ósea, con efectos secundarios mínimos, aunque implica una duración terapéutica más larga.

Palabras claves: Osteorradionecrosis, Radioterapia, Cáncer de cabeza y cuello, Oxígeno Hiperbárico, vitamina E (tocoferol), Pentoxifilina.

INTRODUCCIÓN

La osteorradionecrosis (ORN) es una complicación severa, de aparición tardía, de la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, caracterizada por necrosis ósea en áreas previamente irradiadas, tanto en el hueso mandibular como maxilar, sin evidencia de recurrencia tumoral (1,2). Su fisiopatogenia multifactorial está relacionada con hipoxia, hipovascularización, estrés oxidativo y fibrosis progresiva inducida por radiación, lo que compromete la capacidad de regeneración tisular y ósea (1,3,4).

El diagnóstico de la ORN se basa en hallazgos clínicos y radiológicos. Existen diversas clasificaciones según su extensión, como la de Notani, y su severidad se correlaciona con la dosis de RT (>60 Gy), la localización tumoral, el estado de higiene oral y la realización de procedimientos quirúrgicos post-RT como extracciones dentales (1,5-9).

El tratamiento de la ORN varía según la severidad del caso e incluye enfoques conservadores, quirúrgicos y farmacológicos (4,5,10).

Entre las terapias convencionales destaca el oxígeno hiperbárico (OHB), utilizado por su capacidad para mejorar la oxigenación tisular y promover la cicatrización ósea(11,12). 16/5/25 13:43:00

Sin embargo, su efectividad ha sido cuestionada en casos avanzados, y su aplicación se ve limitada por factores como el coste, la duración y la disponibilidad del tratamiento (13,14).

Como alternativa, la combinación de pentoxifilina y vitamina E ha demostrado efectos antifibróticos y antioxidantes beneficiosos, mejorando la regeneración ósea y reduciendo los síntomas en pacientes con ORN (15,16). Esta terapia, además, presenta un perfil de seguridad favorable y podría representar una opción menos invasiva y más accesible que el OHB (17,18).

El objetivo de esta revisión sistemática se planteó en base a la siguiente pregunta: "¿El tratamiento con vitamina E (tocoferol) junto con la pentoxifilina en comparación con oxígeno hiperbárico es más eficaz en la regeneración ósea de la osteorradionecrosis maxilar y mandibular en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia?" Esto se evaluó no solamente a través de la tasa de regeneración ósea, sino también evaluando los posibles efectos adversos y la duración de cada uno de los tratamientos.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las directrices de la Guía PRISMA1 (19).

Pregunta pico:

La pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO.

Población (P): Pacientes con osteorradionecrosis maxilar y mandibular por radioterapia en cáncer de cabeza y cuello.

Intervención (I): Tratamiento con vitamina E y pentoxifilina.

Comparador (C): Tratamiento con oxígeno hiperbárico

Resultado (O): Eficacia. Se evalúa en base a:

O1: Regeneración ósea

O2: Efectos adversos

O3: Duración del tratamiento

Criterios de elegibilidad

Criterios específicos de inclusión:

- Tipo de estudio: se incluyeron estudios clínicos aleatorizados controlados, estudios clínicos aleatorizados controlados dobles ciegos y estudios observacionales retrospectivos.
- Tipo de paciente: se incluyeron estudios que reportan casos de pacientes diagnosticados con osteorradionecrosis mandibular y maxilar tras recibir radioterapia para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello.
- Tipo de intervención: se incluyeron estudios en los cuales se aplica la oxigenoterapia hiperbárica (HBO) o vitamina E y pentoxifilina para el tratamiento de la osteorradionecrosis mandibular y maxilar.
- Tipo de variables de resultados: los estudios conllevaron, como variable principal, información sobre el tratamiento con pentoxifilina y vitamina E o con oxígeno hiperbárico. Mientras que, como variables secundarias, los datos proporcionaron información acerca de la regeneración ósea, aparición de efectos adversos y duración del tratamiento.

Entre los criterios de exclusión destacan:

- Estudios realizados en poblaciones distintas de aquellas con osteorradionecrosis mandibular o maxilar; aquellos que no referían datos cuantitativos significativos sobre los resultados clínicos o con un seguimiento insuficiente.
- Estudios in vitro o en animales, estudios de revisión sistemática o metaanálisis, revisiones de un solo caso o serie de casos, comentario al editor, informes de expertos y los resúmenes de reuniones.
- Estudios que tratan de PENTOCLO (pentoxifilina+tocoferol+clodronato).

No se pusieron filtros temporales. No se impusieron restricciones según el año de publicación.

Fuentes de información y estrategia de la búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: "osteoradionecrosis", "radiotherapy", "head and neck cancer", "hyperbaric oxygen", "pentoxifylline", "vitamin E", "tocopherol". Las palabras claves fueron combinadas tanto con los operadores booleanos AND y OR, como con los términos controlados ("MeSH" para Pubmed) en un intento de obtener más amplios resultados. La búsqueda en **PUBMED** fue la siguiente: ("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis" OR "jaw necrosis" OR "mandibular necrosis" OR "mandibular osteoradionecrosis" OR "maxilla necrosis" OR "maxillary osteoradionecrosis") AND (("mandible"[MeSH Terms] OR "mandible" OR "jaw" OR "mandibular" OR "maxilla"[MeSH Terms] OR "maxilla" OR "maxillary") OR ("Head and Neck Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of the Neck" OR "Neoplasms, Head and Neck")) AND (("Vitamin E"[MeSH Terms] OR "vitamin E" OR "tocopherols"[MeSH Terms] OR "tocopherol" OR "alpha-tocopherol" OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidant") OR PENTOXIFYLLINE OR ("Hyperbaric Oxygenation"[MeSH Terms] OR "hyperbaric oxygen" OR "hyperbaric oxygen therapy" OR "HBOT")) AND (("Radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy" OR "Radiotherapies" OR "Radiation Therapies" OR "Therapies, Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Radiation Treatment" OR

"Radiation Treatments" OR "Treatment, Radiation")) AND (("Bone regeneration"[MeSH Terms] OR "bone regeneration" OR "adverse effects") OR ("Diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis" OR "recurrence" OR "Time"[MeSH Terms] OR "time"))

Además de la búsqueda automatizada, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas: *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* , *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.

Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección de estudios se llevó a cabo en tres etapas, realizadas por un único revisor (BC). En la primera etapa, se evaluaron los títulos de los artículos y se excluyeron aquellos que, de manera evidente, no podían ser considerados para el trabajo. En la segunda etapa, se analizaron los resúmenes de los artículos que habían pasado la primera revisión. Finalmente, en la tercera etapa, se revisaron los textos completos de los artículos restantes y se extrajeron los datos mediante la ayuda de una tabla Excel. Se seleccionaron aquellos que proporcionaban información relevante para responder a los objetivos del estudio, enfocándose en tratamientos para la osteorradionecrosis causada por radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello, específicamente con oxígeno hiperbárico o vitamina E y pentoxifilina.

Extracción de datos

El análisis de los artículos incluidos en la presente revisión sistemática se llevó a cabo a través del uso de una tabla Excel, que facilitó la extracción de los datos más importantes de forma clara y esquemática.

De cada estudio incluido se analizaron las siguientes variables: autores, año de publicación, revista en la cual publicaron sus artículos, diseño del estudio, tamaño y sexo de la muestra, dosis farmacológica de Vitamina E y pentoxifilina y de oxígeno hiperbárico, duración o número de sesiones para cada uno de los tratamientos, resolución de la osteorradionecrosis y posibles efectos adversos.

Valoración de la calidad

La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada por un revisor (BC) con el fin de analizar y determinar dicho riesgo. Se siguieron las indicaciones de la escala **NewCastle-Ottawa** (20) para analizar la calidad de los estudios observacionales. Esta escala emplea un sistema de puntuación mediante estrellas. Según la puntuación obtenida, los estudios se clasifican en diferentes niveles de calidad: aquellos que alcanzan un valor igual o mayor a 6 estrellas se consideran de alta calidad; mientras que los que obtienen menos de 6 estrellas se catalogan como baja calidad o presentan un alto riesgo de sesgo. En cambio para evaluar la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados, se utilizó la guía **Cochrane 5.1.0** (21). Se clasificaron las publicaciones como "bajo riesgo de sesgo" si cumplían todos los criterios; como "alto riesgo de sesgo" si no cumplían uno o más criterios; y como "sesgo incierto" en caso de falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo.

Síntesis de datos

La finalidad fue recopilar y comparar los resultados de las variables estudiadas entre los diferentes trabajos, evaluando los valores promedio de las variables en el grupo tratado con oxígeno hiperbárico y en aquellos tratados con pentoxifilina y vitamina E. Se realizó una ponderación de los datos para el análisis estadístico, con el objetivo de alcanzar resultados más precisos y representativos.

RESULTADOS

Selección de estudios

Se obtuvieron un total de 376 artículos del proceso de búsqueda inicial:

Medline - PubMed (n=182), SCOPUS (n=137) y la Web of Science (n=54).

Además se encontraron 3 artículos a través de la búsqueda manual.

Mediante el cribado de los artículos, se eliminaron todos los duplicados (n= 80).

Después de haber excluido aquellos artículos que desde el título y abstract no podían ser considerados relevantes para el trabajo (n=278), se identificaron 17 artículos. Del análisis de estos últimos, se obtuvieron 8 artículos que cumplían todos los criterios de inclusión elegidos para esta revisión sistemática (Fig. 1).

Análisis de las características de los estudios revisados

De los 8 artículos incluidos, 4 describen el tratamiento para la osteorradionecrosis mandibular y maxilar con oxígeno hiperbárico (14,17,22,23) y 4 (16,18, 24,25) con pentoxifilina y vitamina E. De estos artículos 5 son estudios observacionales retrospectivos (16,17,22,24,25), uno observacional prospectivo (23), un estudio pseudoexperimental (18) y un ensayo clínico controlado aleatorizado (14). Considerando las variables específicas, 7 artículos describen la regeneración ósea (14,16-18,22,24,25), 4 efectos adversos(14,18,23,24) y 8 la duración del tratamiento (14,16-18,22-25).

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Los estudios observacionales no randomizados, fueron considerados 6 de bajo sesgo y 1 de alto sesgo (Fig 2). En cambio el estudio randomizado fue considerado de alto sesgo (Fig 3).

Síntesis de resultados

Regeneración ósea

7 de 8 artículos incluidos en esta revisión reportan datos sobre la tasa de regeneración ósea. De estos, tres estudios evalúan la terapia con oxígeno hiperbárico (14,17,22) y cuatro con pentoxifilina y tocoferol (16,18,24,25).

Los resultados indican una tasa media de regeneración para el OHB del 28,66% en 22 meses y para la pentoxifilina y tocoferol del 80,25% en 15,4 meses (Tabla 1).

Duración del tratamiento

Todos los 8 artículos proporcionan información sobre la duración específica de cada tratamiento (14,16-18,22-25).

Los datos fueron organizados por tipo de tratamiento, lo que permitió calcular el tiempo promedio de cada uno. Como resultado, se determinó que la duración media del tratamiento con OHB fue de 7,5 semanas, lo que equivale a 1,7 meses; mientras que el tratamiento con pentoxifilina y tocoferol 9,5 meses (Tabla 2).

Efectos adversos

Los efectos adversos se evidenciaron en 2 artículos de OHB (14,23) y 2 de pentoxifilina y tocoferol (18, 24). En cuanto a los estudios con Pentoxifilina y tocoferol, solo 2 de 4 artículos totales mencionan efectos secundarios, los cuales se describen como leves (18,24). El síntoma más común en los tratamientos con pentoxifilina y tocoferol es la intolerancia medicamentosa en el 8,3% de los casos (23). Los otros 2 artículos mencionan una tolerancia 100% al tratamiento (16,25). Por otro lado, los dos estudios sobre el OHB identificaron efectos adversos más graves, aunque de carácter temporal. El barotrauma ótico se presentó en más de un estudio, aunque con diferencias en la tasa de incidencia (14,23) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La osteorradionecrosis (ORN) mandibular y maxilar representa una de las complicaciones más severas del tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Esta revisión sistemática comparó la eficacia de dos enfoques terapéuticos ampliamente utilizados: el oxígeno hiperbárico (OHB) y la combinación farmacológica de pentoxifilina y tocoferol (vitamina E). Los resultados obtenidos revelan diferencias significativas en cuanto a la regeneración ósea, duración del tratamiento y perfil de efectos adversos.

Regeneración ósea

En términos de regeneración ósea, los estudios analizados demuestran que la terapia con pentoxifilina y tocoferol ofrece una tasa de curación promedio superior al 80%, con un seguimiento medio de 15,4 meses, en comparación con una tasa del 28,66% obtenida con OHB en un periodo medio de 22 meses. Esta diferencia puede atribuirse al mecanismo de acción antifibrótico y antioxidante de la combinación farmacológica, que contrarresta el estrés oxidativo y promueve la neovascularización y cicatrización ósea (14, 16-18,22,24,25). Estos datos además sugieren que la efectividad del OHB podría estar infraestimada o limitada a estadios iniciales, como ya ha sido propuesto por Reuther y cols.,

quienes destacaron que los beneficios del OHB se reducen significativamente en ORN de grado avanzado (26).

Duración de los tratamientos

Respecto a la duración del tratamiento, el OHB se administra en protocolos homogéneos, mejor definidos (30–40 sesiones, 2.4 ATA) y con ciclos breves, con una media de 7,5 semanas, lo que facilita su estandarización en la práctica clínica. Sin embargo, este beneficio se ve contrarrestado por su menor eficacia regenerativa y sus limitaciones en estadios avanzados de la enfermedad (14,17,22,23). En contraste, aunque la terapia con pentoxifilina y tocoferol presentan una mayor variabilidad en duración del tratamiento (6 a 13,5 meses), con una duración media de 9,5 meses, sus beneficios clínicos justifican un protocolo terapéutico más prolongado en pacientes seleccionados (16,18,14,15).

Efectos adversos

En cuanto a los efectos adversos, el perfil de seguridad del tratamiento con pentoxifilina y tocoferol se mostró más favorable. Los eventos registrados fueron principalmente de carácter leve, como molestias gastrointestinales y cefalea, con baja incidencia (<10%) y sin necesidad de suspender el tratamiento en la mayoría de los casos (18,24). Por el contrario, el tratamiento con OHB, aunque bien tolerado, presentó una tasa más alta de efectos adversos, incluyendo barotrauma ótico (16–47%) y casos aislados de convulsiones, lo cual podría limitar su indicación, especialmente en pacientes con comorbilidades otológicas o neurológicas (14,23). Otro inconveniente, que la literatura subraya, es la claustrofobia, reportada por un 8-12% de los pacientes, lo que dificultó la finalización del tratamiento en ciertos casos. Estos efectos, aunque generalmente leves, pueden generar incomodidad y desmotivación en los pacientes, afectando la continuidad del tratamiento (27).

BIBLIOGRAFÍA

1. Spijkervet FKL, Brennan MT, Peterson DE, Witjes MJH, Vissink A. Research Frontiers in Oral Toxicities of Cancer Therapies: Osteoradionecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019 Aug 1;2019(53):lgz006.
2. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2011 Aug;23(3):455-64.
3. Topkan E, Kucuk A, Somay E, Yilmaz B, Pehlivan B, Selek U. Review of Osteoradionecrosis of the Jaw: Radiotherapy Modality, Technique, and Dose as Risk Factors. *J Clin Med*. 2023 Apr 21;12(8):3025.
4. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1089-98.
5. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev*. 2002 Feb;28(1):65-74.
6. Singh A, Huryn JM, Kronstadt KL, Yom SK, Randazzo JR, Estilo CL. Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. *Front Oral Health*. 2022;3:980786.
7. Basu T, Laskar SG, Gupta T, Budrukkar A, Murthy V, Agarwal JP. Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: a practical approach. *J Cancer Res Ther*. 2012 Jan;8 Suppl 1:S72-84.
8. Oh HK, Chambers MS, Martin JW, Lim HJ, Park HJ. Osteoradionecrosis of the Mandible: Treatment Outcomes and Factors Influencing the Progress of Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jul;67(7):1378-86.
9. Spinato G, Schiavon V, Torvilli S, Carraro S, Amato F, Daloiso A, et al. Oral Care in Head and Neck Radiotherapy: Proposal for an Oral Hygiene Protocol. *J Pers Med*. 2024 Sep 23;14(9).
10. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol*. 2010 Nov;46(11):795-801.

11. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J.* 1999 Dec;44(4):243-7.
12. Gerlach NL, Barkhuysen R, Kaanders JH a. M, Janssens GORJ, Sterk W, Merckx M a. W. The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Mar;37(3):255-9.
13. Bui QC, Lieber M, Withers HR, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 1;60(3):871-8.
14. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol.* 2004 Dec 15 ;22(24):4893-900.
15. Chiao TB, Lee AJ. Role of pentoxifylline and vitamin E in attenuation of radiation-induced fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2005 Mar ;39(3):516-22.
16. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoan I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Apr;54(3):342-5.
17. Dieleman FJ, Phan TTT, van den Hoogen FJA, Kaanders JHAM, Merckx MAW. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Apr 1;46(4):428-33.
18. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck.* 2005 Feb;27(2):114-23.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336-41.
20. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010 Sep;25(9):603-5.

21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Version 6.3. London: Chocrane; 2023 [citado 2025 Mar 24]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook>
22. D'Souza J, Goru J, Goru S, Brown J, Vaughan ED, Rogers SN. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Sep;36(9):783-7.
23. Chavez JA, Adkinson CD. Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 May;59(5):518-22; discussion 523-524.
24. McLeod NMH, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Jan;50(1):41-4.
25. Hayashi M, Pellecer M, Chung E, Sung E. The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dentist*. 2015;35(6):268-71.
26. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Jun;32(3):289-95.
27. Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Feb;48(2):173-80.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

Tabla 1: Resultados descriptivos de la tasa regeneración ósea

TASA REGENERACIÓN ÓSEA OHB			TASA REGENERACIÓN ÓSEA PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL		
AUTORES	SEGUIMIENTO EN MESES	TASA EN PORCENTAJE	AUTORES	SEGUIMIENTO EN MESES	TASA EN PORCENTAJE
Dieleman y cols. (17)	24	27%	Patel y cols. (16)	8	56%
Dsouzal y cols. (22)	30	40%	Delanian y cols. (18)	6	90%
Annane y cols. (14)	12	19%	Mcleod y cols. (24)	21	75%
			Hayashi y cols. (25)	26,7	100%
MEDIA TOTAL	22	28,66%	MEDIA TOTAL	15,4	80,25%

Tabla 2: resultados descriptivos de la duración media de OHB y pentoxifilina y vitamina E.

	DURACIÓN TTO OHB (SEMANAS)	DURACIÓN TTO PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL (MESES)
Dieleman y cols. (17)	8	
Dsouzal y cols. (22)	8	
Annane y cols. (14)	8	
Chavez y cols. (23)	6	
Patel y cols. (16)		10,5
Delanian y cols. (18)		6
Mcleod y cols. (24)		7,6
Hayashi y cols. (25)		13,5
MEDIA TOTAL	7,5 SEMANAS	9,5 MESES
	1,7 MESES	

Tabla 3: Resultados descriptivos de los efectos adversos

OHB	EFFECTOS ADVERSOS	PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL	EFFECTOS ADVERSOS
Annane y cols. (14)	Barotraumatismo ótico 16%, convulsión 3%, ulceraciones 41,2%	Delanian y cols. (18)	Sincope 7%, Astenia 3,7%, cefalea 1,8%, vértigo 1,8%, insomnio 1,8%
Chavez y cols. (23)	Barotraumatismo ótico 47%	Mcleod y cols. (24)	Intolerancia medicamentosa 8,3% Trastorno gastrointestinal 12,5%

Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

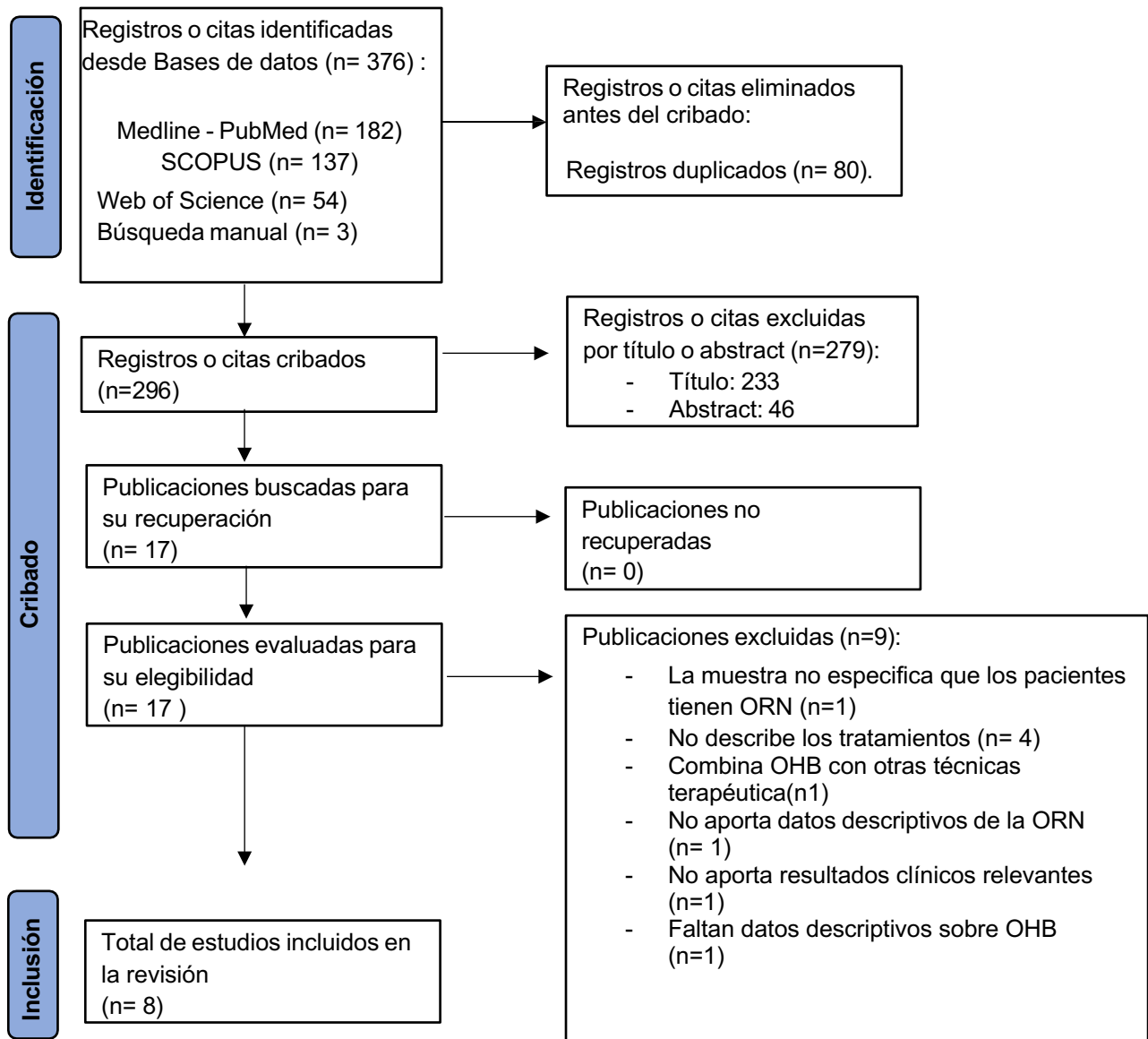


Fig. 2: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales cohortes sin grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comparación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Dieleman y cols. (17)	★	-	★	★	★	★	★	-	-	6
Dsouzal y cols. (22)	★	-	★	★	★	★	★	-	★	8
Chavez y col. (23)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Patel y cols. (16)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Delanian y cols. (18)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Mcleod y cols. (24)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8
Hayashi y cols. (25)	★	-	★	★	★	★	★	★	★	8

Fig. 3 : Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento participantes y personal (sesgo detección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo notificación)	Otros sesgos
Annane y cols (14)	+	+	+	+	?	+	-