

Efectividad de la terapia de pentoxifilina y tocoferol en pacientes con osteorradionecrosis de los maxilares: Resumen Estructurado de Evidencia FRISBEE.

Effectiveness of pentoxifylline and tocopherol therapy in patients with maxillary osteoradionecrosis: Structured Evidence Summary.

Patricia Montalva¹, Ignacio Agüero¹, Benjamín Puente², Rafael Souper¹,
Julio Villanueva^{1,3,4}, Matías Dallaserra^{1,3,4}

1. Departamento de Cirugía y Traumatología Bucal y Máxilo Facial, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

2. Departamento de Odontología, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo Sede Santiago, Chile

3. Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Santiago, Chile.

4. Centro Cochrane Asociado de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

* Correspondencia Autor: Matías Dallaserra
| Dirección: Olivos 943, Independencia, Santiago, Chile. | E-mail: dallaserra@gmail.com.
Trabajo recibido el 09/04/2023
Trabajo revisado 25/08/2024
Aprobado para su publicación el 15/09/2024

ORCID

Patricia Montalva:
ORCID: 0009-0007-5235-6569

Ignacio Agüero:
ORCID: 0000-0003-3378-8140

Benjamin Puente:
ORCID: 0009-0007-0286-0804

Rafael Souper:
ORCID: 0000-0003-3095-6241

Julio Villanueva:
ORCID: 0000-0002-5807-442X

Matías Dallaserra:
ORCID: 0000-0001-8654-1817

RESUMEN

Introducción: Este trabajo de investigación tiene como objetivo evaluar y determinar la efectividad de la terapia pentoxifilina y tocoferol (PENTO) como tratamiento conservador no quirúrgico para la resolución de osteorradionecrosis (ORN) maxilar y/o mandibular. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Se extrajeron los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. **Resultados y conclusiones:** Se identificaron cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 12 estudios primarios, de los cuales dos corresponden a ensayos clínicos no aleatorizados y 10 a estudios observacionales. No es seguro establecer si la terapia PENTO mejora o conduce a una resolución de ORN sin necesidad de una intervención quirúrgica, mejora o conduce a un alivio del dolor, es una intervención segura y bien tolerada, y disminuye la necesidad de sequestrectomía o cirugía local, debido a que la certeza de la evidencia existente es muy baja.

PALABRAS CLAVE

Pentoxifilina y tocoferol; Osteorradionecrosis de los maxilares; Epistemonikos; GRADE.

Int. J. Inter. Dent Vol. 17(3); 161-166, 2024.

ABSTRACT

Introduction: This research aims to evaluate and determine the effectiveness of pentoxifylline and tocopherol therapy (PENTO) as a conservative non-surgical treatment for the resolution of maxillary and/or mandibular osteoradionecrosis (ORN). **Methods:** A search was conducted in Epistemonikos, the largest database of systematic reviews in health, maintained through the screening of multiple information sources, including MEDLINE, EMBASE, Cochrane, among others. Data were extracted from the identified reviews, analyzed from the primary studies, and a summary of findings table was prepared using the GRADE method. **Results and conclusions:** Four systematic reviews were identified, which together included 12 primary studies, of which two were non-randomized clinical trials and 10 were observational studies. It is uncertain whether PENTO therapy improves or leads to the resolution of ORN without the need for surgical intervention, improves or relieves pain, is a safe and well-tolerated intervention, and reduces the need for sequestrectomy or local surgery, due to the very low certainty of the existing evidence.

KEY WORDS

Pentoxifylline and tocopherol; Osteoradionecrosis; Epistemonikos; GRADE.

Int. J. Inter. Dent Vol. 17(3); 161-166, 2024.

PROBLEMA:

Un gran número de personas son expuestas diariamente a altas dosis de radiación para tratar neoplasias malignas de cabeza y cuello sin saber que una de sus muchas consecuencias futuras corresponde a la osteorradionecrosis (ORN) de los maxilares⁽¹⁾. Esta enfermedad corresponde a una exposición de hueso irradiado que no ha cicatrizado por más de tres meses sin un tumor residual, clasificándose según el grado y compromiso de la necrosis ósea, junto a la ulceración de los tejidos blandos adyacentes⁽²⁾. Su etiopatogenia proviene del resultado de tejido hipóxico, hipovascular e hipocelular, seguido de la degradación del tejido, que conduce a una falta de cicatrización⁽²⁾.

Dentro de las alternativas de tratamiento para la ORN, se encuentra la terapia farmacológica de pentoxifilina y tocoferol (PENTO), que actuaría de manera sinérgica según sus propiedades anti fibróticas y antioxidantes respectivamente⁽³⁾. Siendo una alternativa llamativa en comparación a otras intervenciones no quirúrgicas como la terapia de oxígeno hiperbárico (OHB), el uso de antibióticos (ATBs) o concentrados plaquetarios^(3,4). Además de ser menos invasiva que una intervención quirúrgica propiamente tal como secuestrectomía o cirugía local^(3,4). Pudiendo por ende otorgar al clínico y al paciente una posibilidad más accesible y menos invasiva para la resolución y alivio de esta enfermedad⁽⁵⁾.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Se extrajeron los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, se generó un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*)^(6,8), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- No es seguro establecer si la terapia con PENTO mejora o conduce a una resolución de ORN sin necesidad de una intervención quirúrgica, mejora o conduce a un alivio del dolor, es una intervención segura y bien tolerada, y disminuye la necesidad de secuestrectomía o cirugía local, debido a que la certeza de la evidencia existente es muy baja.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.)</p>	<p>Se identificaron cuatro revisiones sistemáticas⁽⁹⁻¹¹⁾ las que incluyeron un total de 12 estudios primarios⁽¹²⁻²³⁾, de los cuales, ninguno corresponde a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Del total de estudios primarios, dos corresponden a ensayos clínicos controlados no aleatorizados^(12, 13), seis corresponden a estudios de tipo cohorte^(14-17, 19, 22) (cuatro de tipo no concurrentes^(14-16, 19) y dos concurrentes^(17, 22)), dos corresponden a series de casos y controles^(18, 21) y, por último, dos corresponden a reportes de casos^(20, 23).</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los estudios incluyeron pacientes adultos, sin importar el sexo, con diagnóstico de ORN del maxilar y/o mandíbula⁽¹²⁻²³⁾. Se excluyeron estudios basados en animales o "in vitro" y en casos de osteomielitis y osteonecrosis de maxilares inducida por medicamentos⁽¹²⁻²³⁾.</p>

Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*

En cinco estudios^(14, 18-20, 23) se realizó la administración diaria de 800 mg de Pentoxifilina, suministrados en 2 dosis de 400 mg al día, junto a 1000 UI de Tocoferol (PENTO), un estudio⁽¹⁶⁾ administró de forma adicional al esquema anterior, 100 mg de Doxiciclina diarios, y otro estudio⁽²¹⁾ modificó la dosis de Tocoferol a 400 mg, suministrando 3 dosis de 400 mg al día.

En dos estudios^(12, 13) se administró el protocolo PENTOCLO, el cual consistió en 800 mg de Pentoxifilina, 1000 UI de Tocoferol junto a 1600 mg de Clodronato una vez al día de lunes a viernes. Un estudio⁽¹⁷⁾ se diferenció del anterior en que se modificó la administración a 1 gramo de Tocoferol diario, otro estudio⁽¹⁵⁾ administró 800 mg de Clodronato 2 veces al día y otro estudio⁽²²⁾ administró 500 mg de Tocoferol cada 12 horas junto a 800 mg de Clodronato 2 veces al día de lunes a viernes.

En ocho estudios^(12-17, 22, 23) se usaron antibióticos y/o corticoides en una etapa previa al protocolo PENTO, debido a presencia de infección o fístula extraoral activa.

Qué tipo de desenlaces midieron

Los estudios reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:

- Resolución de ORN sin necesidad de intervención quirúrgica.
- Alivio del dolor.
- Seguridad y tolerancia.
- Necesidad de secuestrectomía o cirugía local.

El tiempo de seguimiento promedio fue de 60 meses con un rango que fluctuó entre 1 a 119 meses.

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS:

La información sobre los efectos de PENTO en pacientes con ORN de los maxilares, está basada en 12 estudios primarios que incluyeron un total de 482 pacientes.

12 estudios evaluaron el desenlace de resolución de ORN sin necesidad de una intervención quirúrgica (482 pacientes)⁽¹²⁻²³⁾, ocho estudios evaluaron el desenlace alivio del dolor (355 pacientes)^(12, 13, 15-18, 20, 23), nueve estudios evaluaron el desenlace seguridad y tolerancia (188 pacientes)^(12, 14, 17-23) y 10 estudios evaluaron la necesidad de secuestrectomía o cirugía local (312 pacientes)^(12-14, 16-19, 21-23).

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No es seguro establecer si la terapia PENTO mejora o conduce a una resolución de ORN sin necesidad de una intervención quirúrgica, debido a que la certeza de la evidencia existente es muy baja.
- No es seguro establecer si la terapia PENTO mejora o conduce a un alivio del dolor, debido a que la certeza de la evidencia existente es muy baja.
- No es seguro establecer si la terapia PENTO es una intervención segura y bien tolerada, debido a que la certeza de la evidencia existente es muy baja.
- No es seguro establecer si la terapia PENTO disminuye la necesidad de secuestrectomía o cirugía local, debido a que la certeza de la evidencia existente es muy baja.

TABLA DE RESUMEN DE RESULTADOS (SOF) (GRADE)

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA DE PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL EN PACIENTES CON OSTEORRADIONECCROSIS DE LOS MAXILARES.		
Pacientes	Con ORN en maxilar y/o mandíbula.	
Intervención	Terapia PENTO (con o sin Clodronato/PENTOCLO)	
Comparación	Cualquier otra intervención o ninguna intervención.	
Desenlaces	Resumen del desenlace	Certeza de la evidencia (GRADE)
Resolución de ORN SIN necesidad de intervención quirúrgica *	En etapas tempranas de ORN, los estudios primarios incluidos tienden a reportar un efecto positivo de PENTO en relación con la reducción de exposición ósea y mejora en la cicatrización de la mucosa, sin signos de regresión de la enfermedad, presencia de fistulas activas, fracturas patológicas o una mayor necesidad de intervención quirúrgica para controlar la enfermedad. Sin embargo, no fue posible realizar un metaanálisis, ya que no existieron ECAs en los estudios primarios recopilados, siendo todos estudios observacionales, cuya calidad metodológica es menor. Así mismo no existieron grupos comparativos para los desenlaces.	⊕○○○ a Muy baja
Alivio de dolor**	Existió una resolución total de los síntomas asociados a ORN, traducidos en desaparición de dolor, trismus o limitación funcional posterior al tratamiento con PENTO. Por lo que se pudiese asociar un posible efecto positivo de la intervención respecto al desenlace. Sin embargo, debido a que la calidad de evidencia reportada fue muy baja, no permitió realizar un metaanálisis, ni comparaciones ya que correspondió a un análisis descriptivo de estudios observacionales, no fue posible establecer el verdadero efecto de la intervención mediante un análisis objetivo de los datos.	⊕○○○ a Muy baja
Seguridad y Tolerancia***	Los pacientes que sufrieron efectos adversos durante el tratamiento de PENTO, presentaron reacciones de carácter leve, asociados principalmente a trastornos gastrointestinales y náuseas, pudiendo estimar por ende una adecuada tolerancia y un posible efecto positivo frente a la seguridad del tratamiento. Los pacientes que necesitaron ajuste de dosis fue por causas asociadas a formato de tabletas del fármaco (Clodronato) mientras que los que presentaron algún efecto adverso de tipo grave, fueron individuos a los que se asociaron comorbilidades de salud y/o consumo de tabaco y alcohol concomitante a la intervención PENTO. Del mismo modo, al no existir ECAs, ni grupos experimentales que nos permitan establecer una comparación objetiva entre los participantes, por medio de un metaanálisis correspondiente, no es posible determinar dicha relación de manera certera.	⊕○○○ a Muy baja
Necesidad de Secuestrectomía o Cirugía Local****	Parecía que la necesidad de intervención quirúrgica fue en casos donde existió fracturas patológicas, nula respuesta de PENTO y/o regresión de la enfermedad (aumento de exposición ósea o deterioro en la cicatrización de mucosa). Sin embargo, es difícil establecerlo por medio de sólo un análisis descriptivo, sin la participación de ECAs, grupos controles y experimentales, ni datos comparables en un metaanálisis que mejore la calidad metodológica y la certeza de evidencia.	⊕○○○ a Muy baja

GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

ECAs: Estudios clínicos aleatorizados
EBA: Medición clínica del área ósea expuesta
SOMA: Puntuación subjetiva, objetiva, de manejo y de evaluación analítica de lesiones.
ORN: Osteorradionecrosis.
PENTO: Pentoxifilina-Tocoferol.
PENTOCLO: Pentoxifilina-Tocoferol-Clodronato.

* Cicatrización parcial o total de mucosa sobre área ósea expuesta previamente, medida según la reducción de EBA, junto a escalas SOMA y/o Epstein.
 ** Se midió la persistencia del dolor o la mejora de este hasta su desaparición total.
 *** Se evaluó la presencia o ausencia de efectos adversos durante y posterior a la intervención PENTO, clasificándolos en leves, moderados o severos.
 **** Se estableció la necesidad de intervención quirúrgica según la etapa avanzada de ORN medida por los resultados de escalas de Epstein y SOMA y según las características del estadio de la enfermedad.

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

[Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla Interactive Summary of Findings - iSoF.](#)

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

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

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

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

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.
 †Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

OTRAS CONSIDERACIONES PARA LA TOMA DE DECISIÓN

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia presentada en este resumen aplica a pacientes adultos sin exclusión de sexo, con diagnóstico de ORN del maxilar y/o mandíbula tratados posteriormente con terapia PENTO.
- No aplica para pacientes con uso de PENTO o PENTOCLO en condiciones diferentes a una ORN propiamente tal; como lo son la Osteomielitis y Osteonecrosis asociada a medicamentos.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se incluyeron los desenlaces reportados en las revisiones sistemáticas los cuales fueron priorizados dada su relevancia clínica para los pacientes y tratantes, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen.
- El desenlace de resolución de ORN sin necesidad de intervención quirúrgica, fue medido a través de la cicatrización parcial o total de la mucosa sobre el área ósea expuesta, evidenciándose por medio de una reducción en la longitud de hueso expuesto y mediante diferentes escalas (SOMA y Epstein). Con respecto al desenlace alivio de dolor,

este se midió a través de la persistencia del dolor o la mejora de este, hasta su desaparición total. Por otro lado, el desenlace de seguridad y tolerancia se midió a través de la presencia o ausencia de efectos adversos durante y posterior a la intervención. Por último, el desenlace de necesidad de secuestrectomía o cirugía local (requerida en etapas más avanzadas de ORN) fue evaluado en la mayoría de los casos según la progresión o empeoramiento de la puntuación de las escalas anteriormente mencionadas y según las características del estadio de la enfermedad, independiente de que la sintomatología dolorosa hubiese desaparecido de manera exitosa.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Debido al muy bajo nivel de certeza de la evidencia no fue posible estimar el verdadero efecto de la intervención en relación a la resolución de ORN. Sin embargo, los reportes contenidos en estos estudios describen un efecto positivo que favorece a la intervención en la mayoría de los casos expuestos, referentes a etapas tempranas de la enfermedad. La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión reportaron una recuperación y cicatrización exitosa del hueso comprometido con osteonecrosis en pacientes tratados con pentoxifilina y tocoferol.

• Por otro lado, los estudios incluidos en esta revisión también reportan un beneficio en relación a los desenlaces de dolor e impotencia funcional en la totalidad de los pacientes tratados con pentoxifilina y tocoferol por al menos 6 meses, independiente del estadio de la enfermedad. Con efectos adversos leves sin mayores complicaciones, pudiendo ser por ende un tratamiento conservador que otorgaría seguridad y lograría una buena tolerancia frente a los medicamentos.

Consideraciones de recursos

• No se encontraron revisiones sistemáticas ni estudios adicionales que manifiestan explícitamente las consideraciones costos/beneficios para el uso de la terapia PENTO.

• La evidencia reporta un posible beneficio del uso de la intervención PENTO para el tratamiento de pacientes con ORN, sin embargo, esta se basa principalmente en estudios descriptivos y no analíticos. Si bien el costo asociado a los medicamentos contenidos en el protocolo de PENTO no significan un costo elevado, se debe determinar su efecto real en la población objetiva con la finalidad de tener certeza en el uso adecuado de los recursos en terapias basadas en la evidencia. De esta manera, es necesario realizar futuros estudios con una mejor calidad metodológica, muestras poblacionales más grandes y seguimientos a largo plazo para corroborar estos beneficios. Esto permitirá evaluar si resulta apropiado invertir recursos en esta terapia.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

• No se encontraron revisiones sistemáticas ni estudios adicionales que realicen análisis de la opinión tanto de los pacientes como de los tratantes sobre el uso de la terapia PENTO para ORN de los maxilares.

• Si bien, se podría estimar un posible efecto positivo de la intervención, lo que se podría traducir en una mejora en la calidad de vida de los pacientes con ORN tras la terapia PENTO, no se puede determinar si existe un impacto real en la calidad de vida de los pacientes debido a que el nivel de certeza de la evidencia en los distintos desenlaces reportados es muy bajo. Por otro lado, no se identificaron estudios de calidad de vida que confirmen un impacto positivo de esta intervención en pacientes con osteorradionecrosis.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

• Las conclusiones obtenidas a partir de este resumen coinciden con las revisiones sistemáticas⁽⁶⁻¹¹⁾ incluidas sobre el posible beneficio en el tratamiento y mejora de la ORN temprana, basándose en una reducción de la exposición ósea con la consecuente cicatrización de la mucosa, plasmadas según mejoras en las puntuaciones de SOMA y Epstein. Además, coinciden en que la terapia PENTO podría ser efectiva para aliviar dolor, trismus y limitación funcional de los pacientes, en cualquier etapa de la enfermedad. Así mismo, se hace énfasis en la seguridad, buena tolerancia y adherencia al tratamiento, con ausencia de efectos adversos graves, siendo a su vez una opción económica en comparación a la terapia con Oxígeno hiperbárico, principalmente mencionada en los estudios incluidos.

• Por otro lado, se identificó diferencias con una revisión⁽¹⁸⁾, la cual pone en duda la adición de Clodronato a PENTO, haciendo énfasis en que existe poca evidencia respecto al tema, siendo algo sumamente controversial aún.

• Finalmente, los autores de este resumen concuerdan en que se debe seguir investigando la acción de PENTO en la ORN, planteando la necesidad de ensayos clínicos controlados aleatorizados que otorguen mayor validez y certeza a la evidencia.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

• Debido al muy bajo nivel de certeza de la evidencia, es muy probable que la evidencia cambie en el futuro.

• No se encontraron revisiones sistemáticas en curso en la base de datos PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*) ni estudios clínicos en curso en la base de datos de la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud sobre la terapia PENTO para ORN de los maxilares.

CÓMO SE REALIZÓ ESTE RESUMEN

Mediante métodos automatizados y colaborativos se recopiló toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y fue presentada en una matriz de evidencia.

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

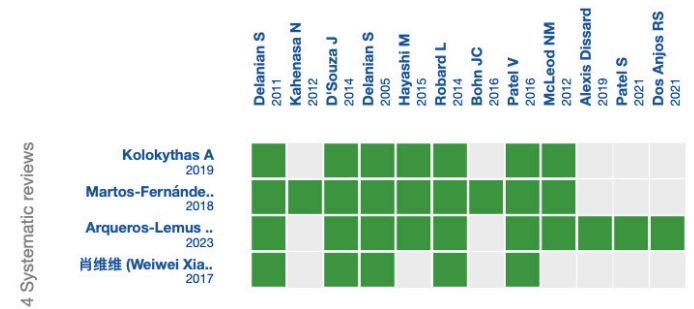


Figura 1. Matriz de evidencia filtrada, conformada por las 4 revisiones sistemáticas y los 12 estudios primarios incluidos.

[Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: Pentoxifilina y Tocoferol para Osteorradionecrosis de los maxilares.](#)

NOTAS:

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí (<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>)

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Bibliografía

- Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteorradionecrosis: An update. *Oral Oncol*. 2010;46(6):471-4. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.017.
- Marx RE. Osteorradionecrosis; a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41:283-8. doi: 10.1016/0278-2391(83)90294-x.
- Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, et al. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54(3):342-5. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.11.027.
- Breik O, Tocaciu K, Briggs S, Tasfia Saief S, Richardson. Is there a role for pentoxifylline and tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with pathological fractures? Case reports and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48:1022-7. doi: 10.1016/j.ijom.2019.03.894.
- Cavalcante RC, Tomasetti G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48(11):1080-6. doi: 10.1016/j.jcms.2020.09.008.
- Dallaserra M, Moreno B, Muñoz M, Cuellar, Villanueva J. Resumen estructurado de Revisiones Sistemáticas. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2019;12(2):113-5. DOI: 10.4067/S0719-01072019000200113
- Rada G. Revisiones rápidas de la evidencia utilizando Epistemonikos: una aproximación rigurosa, amigable y actualizada a la evidencia en salud. *Medwave*. 2014;14(6). doi: 10.5867/medwave.2014.06.5997.
- Arqueros-Lemus M, Mariño-Recabarren D, Niklander S, Martínez-Flores R, Moraga V. Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2023;28(3). doi: 10.4317/medoral.25729.
- Weiwei Xiao, Yuanli Chen, Chunlin Zong, Lin Song, Lei Tian. Meta analysis for the efficacy of pentoxifylline and vitamin E in treatment of osteoradionecrosis of jaw. *Chin J Stomato Res*. 2017, 11(04): 218-224. DOI: 10.3877/cma.j.isn.1674-1366.2017.04.005
- Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-del-Castillo JM, et al. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(5):431-9. doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.004.
- Kolokythas A, Rasmussen J, 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;48(2):173-80. doi: 10.1016/j.ijom.2018.08.007.
12. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck.* 2005;27:114-23. doi: 10.1002/hed.20121.
13. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:832-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.029.
14. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, et al. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(3):342-5. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.11.027.
15. Patel S, Patel N, Sassoon I, Patel V. The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in the management of osteoradionecrosis of the jaws. *Radiother Oncol.* 2021;156:209-16. doi: 10.1016/j.radonc.2020.12.027.
16. D'Souza J, Lowe D, Rogers SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52:356-62. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.01.003.
17. Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131:333-8. doi: 10.1016/j.anorl.2013.11.006.
18. McLeod NM, 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;50:41-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.11.017.
19. Hayashi M, Pellecer M, Chung E, Sung E. The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dentist.* 2015;35:268-71. doi: 10.1111/scd.12124.
20. Kahenasa N, Sung EC, Nabili V, Kelly J, Garrett N, Nishimura I. Resolution of pain and complete healing of mandibular osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113:18-23. doi: 10.1016/j.oooo.2011.10.014.
21. Dos Anjos RS, de Pádua GN, de Hollanda RO, Guerios LA, Tavares AA, Patel P, et al. Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws-a case series. *Support Care Cancer.* 2021;29:3311-7. doi: 10.1007/s00520-020-05847-6.
22. Dissard A, Dang NP, Barthelemy I, Delbet C, Puechmille M, Depeyre A, et al. Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope.* 2020;130. doi: 10.1002/lary.28399.
23. Bohn JC, Schussel JL, Stramandinoli-Zanicotti RT, Sassi LM. Tissue repair in osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol-report of three cases. *Oral Maxillofac Surg.* 2016;20:97-101. doi: 10.1007/s10006-015-0522-5.