



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

---

**Avances en el manejo de la  
osteoradionecrosis mandibular:  
Pentoxifilina y Tocoferol como  
tratamiento médico.**

**Miriam Martos Fernández**

Universidad Autónoma de Barcelona





# TESIS DOCTORAL

## Avances en el manejo de la osteoradionecrosis mandibular: Pentoxifilina y Tocoferol como tratamiento médico.

Presentada por:

**Miriam Martos Fernández**

Para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Director de Tesis:

Dra. Coro Bescós Atín

Tutor de Tesis:

Jose María Balibrea del Castillo

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Universidad Autónoma de Barcelona

Barcelona, Diciembre 2017



CORO BESCÓS ATÍN, jefa de servicio del Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación con título “Avances en el manejo de la osteoradionecrosis mandibular: Pentoxifilina y Tocoferol como tratamiento médico”, y del que es autora Miriam Martos Fernández, ha sido realizado bajo mi dirección y cumple las exigencias metodológicas y científicas para ser presentado en el Tribunal legalmente constituido, según las normas vigentes en el Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona para obtener el Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos que convengan, firmo el presente documento en Barcelona, a 4 de Diciembre de 2017.

El director de la tesis doctoral

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C. Bescós Atín', enclosed within a large, stylized oval flourish.

Dra. Coro Bescós Atín



JOSE MARÍA BALIBREA DEL CASTILLO, profesor titular del Departamento de Cirugía General el Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación con título “Avances en el manejo de la osteoradionecrosis mandibular: Pentoxifilina y Tocoferol como tratamiento médico”, y del que es autora Miriam Martos Fernández, ha sido realizado bajo mi tutoría y cumple las exigencias metodológicas y científicas para ser presentado en el Tribunal legalmente constituido, según las normas vigentes en el Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona para obtener el Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos que convengan, firmo el presente documento en Barcelona, a 4 de Diciembre de 2017.

El tutor de la tesis doctoral



Dr. Jose María Balibrea del Castillo





Agradecimientos:

Dedicada a mi familia.

A mi padre, Gregorio, por ser mi ejemplo a seguir en la vida.

A mi marido, Álex, por ser mi apoyo incondicional y tener la paciencia suficiente para aguantarme todos los días.

Y a todas aquellas personas que han pasado por mi vida y han decidido formar parte de ella.



## RESUMEN

**Introducción:** La osteoradionecrosis mandibular (ORN) sigue siendo una de las complicaciones más problemáticas y severas que ocurre tras la radioterapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, y que se caracteriza por la exposición ósea de un área previamente irradiada sin evidencia de curación. Su manejo clínico es complejo y requiere en muchos casos un tratamiento rápido y agresivo. Recientemente, una nueva teoría sobre su fisiopatología ha proporcionado un nuevo enfoque terapéutico basado en las propiedades antioxidantes y antifibróticas de los fármacos Pentoxifilina y Tocoferol (PVe).

**Hipótesis y Objetivos:** Determinar la eficacia del protocolo PVe en el tratamiento de la ORN evaluando la regresión del área de exposición ósea intraoral calculada en mm<sup>2</sup>.

**Métodos:** Ensayo clínico prospectivo randomizado en 25 pacientes diagnosticados de ORN. El grupo experimental recibió diariamente pentoxifilina 800mg y Tocoferol 1000UI durante un mínimo de 6 meses y un máximo de 18, mientras que el grupo control realizó el tratamiento estándar del servicio. El análisis clínico y radiológico se realizó antes del tratamiento y tras 1, 3, 6, 12 y 18 meses de su inicio (M1, M3, M6, M12, M18).

**Resultados:** Una reducción estadísticamente significativa de la exposición ósea fue observada en el 85% (11/13) de los pacientes del grupo experimental tras 3 meses de tratamiento alcanzando la curación completa el 69% (9/13) a los 18 meses (M3p=0,049, M6p=0,029, M12p=0,029 y M18p=0,017) con un tiempo medio de cicatrización de 13 meses (rango: 3-18). Además se objetivó un aumento significativo del grado de apertura oral de +0,69mm a partir del tercer mes (M3p=0,049). El análisis radiológico de la microestructura trabecular mostró una mejoría de la calidad ósea no significativa en el grupo experimental. Ningún paciente presentó efectos adversos o secundarios.

**Conclusión:** El protocolo PVe ha mostrado ser una terapia efectiva para la regresión clínica y radiológica de la ORN en pacientes con una longitud de exposición ósea intraoral menor a 3cm.

## DESCRIPTORES

osteonecrosis, mandíbula, maxilar, pentoxifilina, tocoferol, vitamina e, radioterapia, cancer oral, tratamiento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Mandibular osteoradionecrosis (ORN) remains one of the most problematic and severe complications that occur after radiotherapy for the treatment of head and neck cancer and is characterized by bone exposure in a previously irradiated area with no evidence of cure. Its clinical treatment is complex and requires in many cases a fast and aggressive treatment. Recently, a new theory on pathophysiology has provided a new therapeutic approach based on the antioxidant and antifibrotic properties of the drugs Pentoxifylline and Tocopherol (PVe).

**Hypothesis and Objectives:** The aim of this study was to determine the efficacy of these drugs in the treatment of this pathology by evaluating the regression of the area of intraoral bone exposure calculated in mm<sup>2</sup>.

**Methods:** Prospective study performed on 25 patients diagnosed with ORN. The experimental group received daily pentoxifylline 800mg and Tocopherol 1000UI for a minimum of 6 months and a maximum of 18, while the control group realized the standard treatment. The clinical and radiological analysis was performed before the treatment and after 1, 3, 6, 12 and 18 months of its onset (M1, M3, M6, M12, M18).

**Results:** A statistically significant reduction of mucosal ulceration was observed in 85% (11/13) patients in the experimental group after 3 months of treatment reaching complete healing 69% (9/13) at 18 months (M3p =0.049, M6p=0.029, M12p=0.029 and M18p=0.017) with a mean healing time of 13 months (range: 3-18). In addition, a significant increase of +0,69mm in mouth opening was observed after 3 months (M3p = 0.049). The radiological analysis of trabecular microstructure showed an improvement, but not significant, of bone quality in the experimental group. No patient presented adverse or secondary effects.

**Conclusion:** The PVe protocol achieved clinical and radiological regression of ORN in patients with a bone exposure length less than 3 cm.

## DESCRIPTORS

osteonecrosis, osteoradionecrosis, mandible, jaw, maxilla, pentoxifylline, tocopherol, vitamin e, radiotherapy, head and neck neoplasms, drug therapy.

# ÍNDICE

<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	<b>16</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS .....</b>	<b>19</b>
<b>ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS .....</b>	<b>22</b>
<b>1. Introducción .....</b>	<b>25</b>
<b>1.1. La radioterapia .....</b>	<b>27</b>
1.1.1 Historia de la radioterapia	27
1.1.2 Aplicación de la radioterapia	29
1.1.3 Mecanismo de acción	31
1.1.4 Prescripción de dosis	33
1.1.5 La toxicidad	34
<b>1.2. El cáncer de cabeza y cuello .....</b>	<b>37</b>
1.2.1 Estadificación TNM	40
1.2.2 Factores de riesgo	42
<b>1.3. La osteoradionecrosis .....</b>	<b>45</b>
1.3.1 Terminología y definición	46
1.3.2 Detalles anatómicos	47
1.3.3 Fisiopatología	48
1.3.4 Histología	52
1.3.5 Factores de riesgo	55
1.3.6 Diagnóstico: signos y síntomas	59
1.3.7 El estadiaje	65
1.3.8 Prevención de la osteoradionecrosis	68
<b>1.4. El tratamiento de la ORN .....</b>	<b>75</b>
1.4.1 El tratamiento conservador	76
1.4.2 El tratamiento quirúrgico	91
1.4.3 El tratamiento molecular biológico	93
1.4.4 El tratamiento médico	93

<b>1.5. Pentoxifilina y Tocoferol .....</b>	<b>95</b>
1.5.1 Los fármacos	95
1.5.2 Su uso combinado	98
1.5.3 Pentoxifilina y tocoferol tratamiento preventivo	100
1.5.4 Pentoxifilina, tocoferol y clodronato	101
1.5.5 Revisión sistemática: datos actuales	104
<b>2. Justificación del estudio .....</b>	<b>107</b>
<b>3. Hipótesis y Objetivos .....</b>	<b>111</b>
<b>4. Material y Métodos .....</b>	<b>115</b>
<b>5. Resultados .....</b>	<b>129</b>
<b>6. Discusión .....</b>	<b>161</b>
<b>7. Conclusiones .....</b>	<b>173</b>
Anexo 1: Bibliografía	178
Anexo 2: Artículo de revisión sistemática	195
Anexo 3: Certificado de aprobación CEIC	221
Anexo 4: Certificado de aprobación AEMPS	225
Anexo 5: Documento de información al pacientes y CI	229
Anexo 6: Plantilla de recogida de datos	237
Anexo 7: Fotografías intraorales	243
Anexo 8: Datos clínicos grupo control/grupo experimental	253
Anexo 9: Análisis morfométrico de ortopantomografías	255
Anexo 10: Protocolo para la prevención de la osteoradionecrosis	257
Anexo 11: Protocolo para el abordaje diagnóstico-terapéutico de la osteoradionecrosis	261



# Lista de figuras





1. Incidencia del cáncer de cabeza y cuello por localización (pág. 38).
2. Esquema de la fisiopatología de la osteoradionecrosis según Marx (pág. 49).
3. Imágenes histológicas obtenidas a partir de una biopsia ósea mandibular en un paciente que presentaba osteoradionecrosis a los 3 y 12 meses post-radioterapia (pág. 53).
4. Paciente diagnosticado de osteoradionecrosis donde se observa exposición ósea intraoral del hueso mandibular (pág. 60).
5. Ortopantomografía donde se observa signos radiológicos de osteoradionecrosis en la rama mandibular derecha (pág. 61).
6. Regla milimétrica flexible (pág. 119).
7. Pie de rey digital (pág. 119).
8. Comprimidos de Pentoxifilina 400mg (pág. 124)
9. Comprimidos de Tocoferol 400 UI y 200UI (pág. 124)
10. Metodología de preprocesado para el análisis de la microarquitectura ósea (pág. 156)





# Lista de tablas



1. Clasificación del tamaño tumoral (T) (pág. 40).
2. Nódulos linfáticos regionales (N) (pág. 40).
3. Metástasis a distancia (M) (pág. 41).
4. Estadía TNM. *American Joint Committee on Cancer 2010-16* (pág. 41).
5. Clasificación de los estadios de la osteoradionecrosis (pág. 66).
6. Cálculo del tamaño muestral mediante la prueba T de Student (pág. 117).
7. Análisis numérico del resumen general de los datos (pág. 135).
8. Resumen comparativo de las variables entre grupos (pág. 142).
9. Resumen del análisis de la tabla 8 con ajuste del p-valor (pág. 146).
10. Re-análisis comparativo de las variables entre grupos prescindiendo de los dos individuos con comportamiento extremo (pág. 148).
11. Análisis morfométrico QTS de las ortopantomografías realizadas al inicio (M0) y al final (M18) del estudio (pág. 158).
12. Análisis comparativo entre grupos mediante el test T Student para muestras pareadas (pág. 159).



# Lista de gráficos





1. Análisis gráfico global de la distribución de las diferentes variables (pág. 138)
2. Gráficas que muestran la distribución de la variable AO (apertura oral) a lo largo de las visitas clínicas en la totalidad de los pacientes (n=25). Se observa el aumento progresivo de la AO a lo largo de los meses, siendo la mediana inicial de 25mm y la final de 29mm (pág. 140)
3. Gráficas que muestran la distribución de la variable EO (exposición oral) a lo largo de las visitas clínicas en la totalidad de los pacientes (n=25). Se observa el aumento progresivo de la EO a lo largo de los meses, siendo la mediana inicial de 50mm y la final de 2mm (pág. 141).
4. Análisis gráfico entre grupos para cada variable (pág. 150).
5. Gráficos que muestran la evolución temporal individual y global según el grupo (pág. 154).





# Abreviaciones y símbolos



ORN: osteoradionecrosis

OPG: ortopantomografía

OHB: oxigenoterapia hiperbárica

PVe: pentoxifilina y tocoferol

PENTOCLO: Pentoxifilina, tocoferol y clodronato.

AO: apertura oral.

EO: exposición ósea

cte: cuadrante

QT: quimioterapia

RT: radioterapia



# 1. Introducción





## 1.1. LA RADIOTERAPIA

### 1.1.1 Historia de la radioterapia

La radioterapia es una forma de tratamiento basada en el empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa). Es uno de los tratamientos más comunes en el manejo de distintos tipos de cáncer (cabeza y cuello, vejiga, pulmón, entre otros). La Radioterapia es un tipo de tratamiento oncológico que utiliza las radiaciones para eliminar las células tumorales, (generalmente cancerígenas), en la parte del organismo donde se apliquen (tratamiento local). La radioterapia actúa sobre el tumor, destruyendo las células malignas y así impide que crezcan y se reproduzcan. Esta acción también puede ejercerse sobre los tejidos normales; sin embargo, los tejidos tumorales son más sensibles a la radiación y no pueden reparar el daño producido de forma tan eficiente como lo hace el tejido normal, de manera que son destruidos bloqueando el ciclo celular.

El descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen en 1895 y del radio por el matrimonio Curie en 1898 abrió un nuevo camino a la humanidad (1). La radioterapia se utiliza como tratamiento hace ya más de un siglo. En enero de 1896, tuvo lugar posiblemente el primer tratamiento con radioterapia. Entre los distintos médicos que comenzaron a investigar cómo aplicar los rayos X a la Medicina está el estadounidense Emil Hermann Grubbe (1875-1960), que los administró a una mujer de 55 años con cáncer de mama recurrente inoperable. Posteriormente, en 1914 Claudius Regaud propuso el tratamiento radioterápico fraccionado que consistía en distribuir la dosis en múltiples sesiones para conseguir el mayor efecto sobre el tejido tumoral y preservar, en la medida de lo posible, los tejidos sanos (1).

El uso en 1948 de la terapia de cobalto-60, y la aparición en 1953 del acelerador lineal -un aparato que emite radiaciones-, son dos de los grandes pasos que ha dado la ciencia en este terreno (2). El papel de la unidad de cobalto ha sido parcialmente reemplazado por el acelerador lineal, que puede generar una mayor radiación de energía. El tratamiento de cobalto resulta aún de utilidad en ciertas aplicaciones y todavía se usa en todo el mundo, ya que la máquina es relativamente fiable y fácil de mantener en comparación con el acelerador lineal moderno. Hasta la década de 1980, la planificación de la radioterapia se realizaba con radiografías simples y verificaciones en dos dimensiones (1). A partir de 1980, con la radioterapia conformada en tres dimensiones (RT3D), gracias a la ayuda de la tomografía computerizada desarrollada por Godfrey N. Hounsfield en 1979 y a los sistemas informáticos de cálculo dosimétrico, se obtienen imágenes virtuales de los volúmenes a tratar, que permiten concentrar mejor la dosis (2). A partir de la década de 1990, otras técnicas de imagen como la resonancia magnética (RMN), la ecografía y la tomografía por emisión de positrones (PET) (3), se han incorporado a la planificación de la radioterapia, con las que se obtiene una delimitación más exacta del volumen tumoral para respetar a los tejidos sanos. Todo ello contribuyó a la aparición de la radioterapia por intensidad modulada (IMRT: Intensity-modulated radiation therapy) la cual es una forma avanzada de RT3D más precisa, en la que se *modula* o controla la intensidad del haz de radiación, obteniendo alta dosis de radiación en el tumor y minimizando la dosis en los tejidos sanos (1,2). Para ello utiliza modernos aceleradores lineales con colimador multiláminas y sofisticados sistemas informáticos de planificación dosimétrica y verificación de dosis. Ya en el siglo XXI, empiezan a surgir complejos sistemas de radioterapia 4D, es decir, una radioterapia que tiene en cuenta los movimientos fisiológicos de los órganos, como por ejemplo

los pulmones durante la respiración (1,2) ya que permite seleccionar el momento del ciclo respiratorio del paciente en el que el acelerador lineal debe ponerse en funcionamiento para tratar el tumor. De esta forma, permite tratar tumores con gran precisión minimizando la toxicidad y acortar los tiempos de exposición a la radioterapia.

### 1.1.2 Aplicación de la radioterapia

Según la secuencia temporal:

- **Radioterapia exclusiva:** El único tipo de tratamiento oncológico que recibe el paciente es la radioterapia. Suele utilizarse en casos de estadios iniciales con el fin de evitar defectos funcionales y/o estéticos, en enfermedades no resecables, en pacientes con alto riesgo quirúrgico, en situaciones de recidiva tumoral tras múltiples cirugías o bien por preferencias del paciente.
- **Radioterapia adyuvante:** Como complemento de un tratamiento primario o principal, generalmente la cirugía. Puede ser neoadyuvante si se realiza antes de la cirugía con la finalidad de reducir el tamaño tumoral y facilitar la cirugía posterior, pero sobre todo la postadyuvancia es la que se realiza después de la cirugía (postoperatoria) en los siguientes casos:
  - margen de seguridad quirúrgico próximo (2-5mm) o afecto
  - T3 o T4 con gran invasión local
  - lesiones poco diferenciadas o indiferenciadas
  - invasión perineural, vascular o linfática
  - afectación ósea, de la piel o del cartílago
  - afectación ganglionar múltiple o adenopatía >1,5cm

- extensión extracapsular ganglionar
- alto riesgo de afectación ganglionar sin disección del cuello.
- **Radioterapia concomitante, concurrente o sincrónica:** Es la radioterapia que se realiza simultáneamente con otro tratamiento, generalmente la quimioterapia, potenciándose mutuamente.

Según la finalidad de la radioterapia:

- **Radioterapia radical o curativa:** Es la que emplea dosis de radiación altas, próximas al límite de tolerancia de los tejidos normales, con el objetivo de eliminar el tumor o disminuir su crecimiento. Este tipo de tratamiento suele ser largo y con una planificación laboriosa, donde el beneficio de la posible curación, supera la toxicidad ocasionada sobre los tejidos normales.
- **Radioterapia paliativa:** En este tipo se emplean dosis menores de radiación, suficientes para calmar o aliviar los síntomas del paciente con cáncer, con una planificación sencilla y duración del tratamiento corto y con escasos efectos secundarios. Generalmente es una radioterapia antiálgica, pero también puede ser hemostática, descompresiva, para aliviar una atelectasia pulmonar, etc.

Según la aplicación de la radioterapia:

- **Externa:** las radiaciones son generadas y emitidas por una máquina de gran tamaño que dirige los rayos de alta energía desde fuera del cuerpo hacia el tumor. Ejemplo: cobalto-60 o acelerador lineal de electrones.
- **Interna:** es una técnica de tratamiento que consiste en introducir en el interior del organismo isótopos radiactivos de forma temporal o permanente en la zona a tratar. Con la radioterapia interna se logra

administrar altas dosis de radiación a cortas distancias, de tal forma, que llega muy poca dosis a los tejidos sanos circundantes al implante. Tipo de radioterapia interna: sólida (braquiterapia) o líquida.

### **1.1.3 Mecanismo de acción**

La radioterapia utiliza las radiaciones ionizantes con fines terapéuticos. Su mecanismo de acción se basa en el daño del ADN (los genes) de la célula el cual puede ser generado mediante un efecto directo sobre el núcleo celular o indirectamente mediante la ionización del agua citoplasmática formando radicales libres (1). Los genes controlan la manera en que las células crecen y se dividen. Cuando la radiación daña los genes de las células cancerosas, estas ya no puede crecer ni dividirse y con el tiempo, las células mueren. Esto significa que la radiación se puede usar para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores.

#### El ciclo celular

Para entender cómo funciona la radioterapia como tratamiento contra el cáncer, es útil entender el ciclo de vida normal de una célula. El ciclo celular consiste en cinco fases, una de las cuales es la división misma de la célula (la mitosis). La fase del ciclo celular es importante debido a que usualmente la radiación primero elimina las células que están en división activa siendo su impacto menor en las células que se encuentran en la etapa de reposo (G0) o que se dividen con menos frecuencia. Por lo tanto, la radioterapia destruye más eficazmente las células cancerosas, ya que tienen una mayor tasa de

división, pero también afecta, en menor medida, a las células en división de los tejidos normales lo cual puede causar efectos secundarios indeseados aunque manteniendo un equilibrio entre la destrucción de las células cancerosas y el daño a las células normales (1). La radiosensibilidad describe la probabilidad de que la célula sea dañada por la radiación.

La radiación no siempre destruye inmediatamente las células cancerosas ni las células normales, puede tardar días e incluso semanas de tratamiento para que las células comiencen a morir, y pueden continuar muriendo por meses después de completar la terapia. A menudo, los tejidos que crecen rápidamente, como la piel, la médula ósea, y el revestimiento de los intestinos son afectados inmediatamente. En contraste, el tejido nervioso, el cerebral y el óseo muestran los efectos más tarde. Por esta razón, el tratamiento con radiación puede causar efectos secundarios que pudieran no presentarse sino hasta mucho tiempo después del tratamiento (1).

#### 1.1.4 Prescripción de dosis

Su dosificación es expresada en Gy (1Gy = 1J/Kg = 100 rad). La dosis total se encuentra en el rango de 50-76 Gy (1,8 a 2 Gy/sesión). Se realizan 5 sesiones por semana durante un total de 5 a 8 semanas. Según el tipo de radioterapia las dosis a administrar son las siguientes (1):

- Radioterapia exclusiva o neoadyuvante
  - Enfermedad subclínica: 50 Gy
  - T1 y T2: 65 a 70 Gy
  - T3 y T4: 70 a 74 Gy
  
- Radioterapia adyuvante
  - Riesgo afectación microscópica: 62 a 65 Gy
  - Afectación residual macroscópica: 65 a 75 Gy
  - Situaciones localmente avanzadas: quimioterapia concomitante (cisplatino, fluorouracil o taxanos)



### 1.1.5 La toxicidad

La toxicidad derivada de la radioterapia es clasificada en aguda y tardía dependiendo del momento de aparición con respecto al tratamiento. La toxicidad aguda tiene lugar durante o inmediatamente después de su finalización y generalmente es de carácter temporal. La toxicidad tardía aparece meses o años después de haber completado el tratamiento y suele ser permanente.

#### Efectos adversos precoces:

- Dosis bajas (10 a 30 Gy)
  - Cutáneos: radiodermatitis
  - Mucosas: mucositis
  - Glandulares: hiposialia transitoria
  - Gustativas: hipogeusia
- Dosis Altas (45 a 60 Gy)
  - Cutáneas: radiodermatitis severa
  - Glandular: hiposialia irreversible

#### Efectos adversos tardios:

- Necrosis de la mucosa: entre los 2 meses y el 1 año postradioterapia puede tener lugar la necrosis de la mucosa localizada a nivel del pilar amigdalino, el surco glosamigdalino, el reborde interno mandibular y la cresta milohioidea que condiciona la aparición de:
  - Xerostomía: disminución de la producción salival.
  - Alteración cualitativa y cuantitativa de la saliva: desarrollo de caries dental postrádica.

- Trismus: inflamación y fibrosis de los tejidos blandos que provoca una limitación de la capacidad para la apertura bucal (<40mm) condicionando dificultad para la correcta higiene oral y nutrición. Hace unos años su prevalencia era aproximadamente del 25% (4), sin embargo, actualmente gracias a la disminución de la dosis de irradiación de los músculos que participan en la masticación se ha reducido al 5% (5).

- Necrosis cutánea
- Necrosis ósea: la osteoradionecrosis.
- Linfedema y fibrosis de los tejidos blandos cervicales.
- Disfagia
- Disfonia
- Enfermedad tiroidea (hipotiroidismo)
- Mielitis de la columna cervical
- Retinopatía y neuropatía del nervio óptico
- Ototoxicidad



## 1.2. EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

La incidencia anual de cáncer de cabeza y cuello en todo el mundo es de más de 550.000 casos con alrededor de 300.000 muertes cada año (6). Es el sexto cáncer más común a nivel mundial representando el 5-10% de todos los procesos malignos. Dos tercios de estos casos son originados en países en vías de desarrollo y se observa una mayor incidencia en India, Australia, Francia, Brasil, y Sudáfrica. En España se originan cada año aproximadamente entre 12.000 y 14.000 nuevos casos de esta neoplasia superando la media europea.

La relación hombre-mujer varía de 2:1 a 4:1, y en España llega a ser de 10:1, aunque desde 1980 ha disminuido en hombres y ha aumentado en mujeres. La edad media de aparición es por encima de los 50 años, aunque los tumores de nasofaringe y glándulas salivares pueden aparecer antes (7). Desafortunadamente las previsiones son hacia un incremento en la incidencia de los carcinomas escamosos debido a un importante incremento del tabaquismo, sobretodo en personas jóvenes. Alrededor del 90% de todos los cánceres de cabeza y cuello son carcinomas de células escamosas que se originan en el revestimiento epitelial de senos paranasales, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad oral y labio (Figura 1).

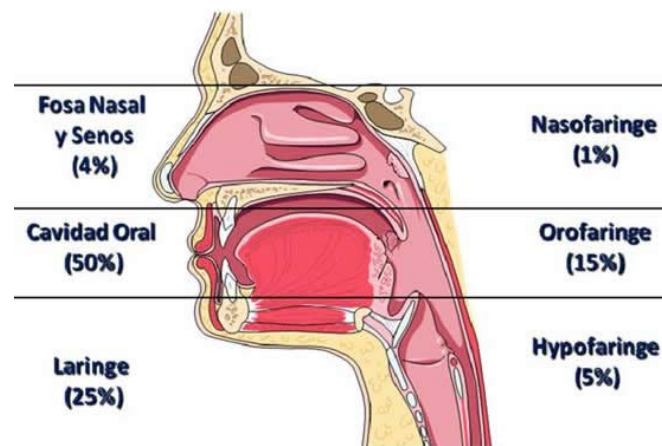


Figura 1. Incidencia del cáncer de cabeza y cuello por localización

Este tipo de cáncer está fuertemente asociado con ciertos factores de riesgo ambientales y de estilo de vida como el consumo de tabaco y alcohol. Más recientemente se ha demostrado su relación con varias cepas de virus del papiloma humano (HPV 16,18) (8) siendo el pronóstico de estos pacientes sustancialmente mejor que los asociados con el tabaco. La tasa de supervivencia global a los cinco años de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello es de 40-50% (6,7). Aproximadamente un tercio de los pacientes se presentan con enfermedad en estadio temprano (T1-2, N0) y su tratamiento precoz por lo general consiste en una terapia de una sola modalidad con cirugía o radiación, aunque generalmente lo 2/3 de los casos se detectan en estadios ya avanzados ya que los síntomas en la primera fase suelen pasar desapercibidos. El 40% de los pacientes presentan metástasis cervicales en el momento del diagnóstico (6,7).

### Tipos de estirpe tumoral:

#### Tumores malignos derivados del epitelio:

- Carcinoma oral de células escamosas ó epidermoide (90%). Es el más frecuente.
- Carcinoma verrucoso.
- Carcinoma de células fusiformes.
- Melanoma.
- Adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoquístico.
- Carcinoma basocelular.

#### Tumores malignos derivados del tejido conectivo:

- Fibrosarcoma: derivado de fibroblastos.
- Fibrohistocitoma maligno.
- Liposarcoma: derivado de los adipocitos.
- Angiosarcoma: derivado de las células endoteliales de los vasos sanguíneos.
- Rabdomiosarcomas: derivado de células del músculo estriado.

### 1.2.1 Estadificación TNM

La existencia de un sistema de estadiaje del cáncer es esencial para poder comparar diferentes regímenes de tratamiento en términos de resultados (9). El sistema TNM es un sistema basado en factores clínicos como el diámetro máximo del tumor primario, la presencia de metástasis ganglionares cervicales y la presencia de metástasis a distancia (Tabla 1,2,3,4).

Tabla 1 - Clasificación del tamaño tumoral (T)

---

Tis	In situ
T0	No tumor primario visible
T1	< 2 cm
T2	> 2 < 4 cm
T3	> 4 < 6 cm
T4a	Invasión de estructuras adyacentes ( hueso cortical, musculatura extrínseca de la lengua - geniogloso, hyogloso, palatogloso y estilogloso-, seno maxilar y piel de la cara.
T4b	Invasión del espacio masticador, placa pterigoidea, base cráneo y/o engloba la carótida interna

Tabla 2 - Nódulos linfáticos regionales (N)

---

Nx	Nódulos no pueden ser valorados
N0	No afectación de ganglios linfáticos regionales
N1	Ganglio linfático ipsilateral aislado < 3cm
N2a	Ganglio linfático ipsilateral aislado > 3-6 cm
N2b	Ganglios ipsilaterales múltiples < 6 cm
N2c	Ganglios bilaterales o contralaterales < 6 cm
N3	> 6 cm

Tabla 3- Metástasis a distancia (M)

---

Mx	Metástasis a distancia no pueden ser valoradas
M1	No metástasis a distancia
M2	Metástasis a distancia

Tabla IV- Estadiaje TNM. *American Joint Committee on Cancer 2010-16.*

---

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estadio IVA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T1	N2	M0
Estadio IVB	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Any T	N3	M0
Estadio IVC	T4b	Any N	M0
	Any T	Any N	M1



### 1.2.2 Factores de riesgo

Un factor de riesgo es cualquier agente, condición, actividad que puede aumentar las posibilidades de una persona de desarrollar una enfermedad determinada. Aun cuando estos factores pueden aumentar los riesgos de una persona, éstos no necesariamente causan la enfermedad

- Aumento del consumo de tabaco y alcohol
- Lesiones en la mucosa bucal por traumatismo crónico dental o protésico,
- Infección por virus del papiloma humano (HPV) y virus Epstein-Barr (VEB): se estima que el VPH se encuentra presente en la cavidad oral hasta en un 60% de personas asintomáticas y en un 36% de lesiones benignas y precancerosas (8). Es posible detectar VPH en tumores de cavidad oral, orofaringe y laringe. Se ha demostrado que el VPH está asociado con aproximadamente 25% de los CECyC, sobre todo a nivel de amígdalas palatinas y base de lengua, donde la asociación llega a un 60%, aumentando en 63 veces la posibilidad de presentar CECyC (10). Actualmente se sugiere que la infección por VPH, especialmente el subtipo 16, podría actuar como factor etiológico (11). El VEB se asocia al carcinoma nasofaríngeo, concretamente al tipo II (no queratinizante) y al tipo III (indiferenciado), los cuales muestran una alta incidencia en áreas endémicas del norte de África y Asia (12).
- Exposición solar: especialmente asociada al cáncer de labio.
- Edad adulta y avanzada
- Bajo peso corporal o déficit nutricional
- Hábitos de vida: mala higiene bucal
- Dieta: algunas carencias nutricionales, especialmente de vitaminas A y C, pueden contribuir a la producción de cáncer de cavidad oral, laringe y

faringe. La práctica de mascar nuez de betel es usual en ciertas partes de Asia, y ha sido asociada con la leucoplasia oral, la fibrosis submucosa oral y el cáncer de cavidad oral (13).

- Inhalación de productos: Los trabajadores del níquel, madera, petróleo o pieles tienen un riesgo incrementado de padecer cáncer de senos paranasales y de nasofaringe. La inhalación de hidrocarburos en áreas urbanas parece asociarse con mayor riesgo de cáncer de laringe. La exposición a asbesto y plomo aumenta el riesgo de carcinoma de glándulas salivares.
- Herencia y factores genéticos: estudios poblacionales han demostrado un riesgo incrementado de 1,7 veces más de sufrir un cáncer de cabeza y cuello en personas con antecedentes en familiares de primer grado, lo que implica una susceptibilidad genética en su aparición. Por otro lado se ha demostrado que un polimorfismo del gen GSTM1, que codifica la glutatión S transferasa, involucrada en el metabolismo de los xenobióticos, se asocia con un riesgo de 1,23 veces de desarrollar esta neoplasia (14).



### 1.3. LA OSTEORADIONECCROSIS

La osteoradionecrosis mandibular (ORN) es una complicación desafortunada y poco frecuente tras el tratamiento con radioterapia de los tumores de cabeza y cuello (15). En 1926, Ewing reconoció por primera vez los cambios óseos asociados con la terapia de radiación y los describió como "osteítis de la radiación" (16). La ORN se caracteriza por la exposición ósea de un área previamente irradiada durante un tiempo superior a 3 meses, sin evidencia de curación y que condiciona la necrosis de los tejidos blandos circundantes de manera variable, en ausencia de recidiva local neoplásica o enfermedad metastásica (17,18)

Actualmente su incidencia ha sido situada alrededor del 3% (19), aunque según el tipo de estudio, su rango puede variar del 0,4% al 56% ya que los resultados dependen fundamentalmente de las características de la población estudiada y de la duración de la observación. Así mismo, su incidencia puede ser superior si existen factores de riesgo adicionales como una pobre higiene dental, género masculino, consumo de alcohol y/o tabaco (19). Cuando existe extracción dental el riesgo aumenta al 7% (20) aunque también puede ocurrir de manera espontánea tras dosis de radioterapia superiores a 50-60Gy (21). La edad media de aparición suelen ser los 50 años (22,23,24) con un ratio hombre:mujer de 1.6/1 (25). Su evidente predominancia en hombres, quizás, puede ser debida al mayor riesgo masculino de desarrollar cáncer oral respecto a las mujeres por el mayor consumo de alcohol y tabaco.

### 1.3.1 Terminología y Definición:

A lo largo de los años han sido utilizados múltiples términos y definiciones para referirse a la osteoradionecrosis (18):

#### Términos

- radio-osteonecrosis
- osteomielitis r dica
- osteitis r dica
- osteomielitis del hueso irradiado
- osteonecrosis
- radio-osteomielitis
- osteoradionecrosis séptica
- osteonecrosis post-radioterapia

#### Definiciones:

Las diferentes definiciones de la osteoradionecrosis varian en dos aspectos fundamentales: la duración de la exposición ósea y el concepto de “hueso desvitalizado”.

**Beumer et al.(26):** zona ósea irradiada expuesta durante >2 meses en ausencia de enfermedad neoplásica local.

**Marx et al.(27):**  rea ósea expuesta >1cm en una zona irradiada sin signos de curación durante al menos 6 meses.

**Epstein et al.(22):** ulceración de la mucosa con exposición de hueso necrótico.

**Harris et al.(28):** hueso irradiado desvitalizado y expuesto sin signos de curación durante al menos 3 meses en ausencia de recurrencia tumoral local.

**Wong et al.(29):** exposición ósea con necrosis tisular asociada en ausencia de tumor primario, recidiva o enfermedad metastásica.

### 1.3.2 Detalles anatómicos

La mandíbula es el hueso más afectado debido a ser la zona que recibe mayor dosis de radiación. El tejido óseo absorbe 6 veces más la radiación en comparación al tejido blando de alrededor haciéndolo más susceptible (30). Las zonas más afectadas suelen ser el ángulo y el cuerpo mandibular las cuales reciben su vascularización exclusivamente de la arteria alveolar inferior por lo que son áreas más dependientes del periostio para su aporte vascular, especialmente en individuos de edad avanzada (31). Un menor flujo en la arteria alveolar inferior afectará directamente al área premolar, molar y retromolar, siendo las zonas menos afectadas la rama ascendente y el cóndilo (32). La mandíbula presenta una mayor densidad ósea respecto al maxilar (33), por lo tanto, la ORN en el maxilar superior es rara siendo más frecuente en los pacientes irradiados por tumor de nasofaringe. A pesar de todo también se han descrito casos de ORN en el hueso temporal, en el esfenoides y en la base de cráneo (23,26). No obstante, habitualmente el hueso es resistente a altas dosis de radiación y no desarrollará ningún daño mientras la encía y el periostio se encuentren intactos y el hueso no sufra ningún traumatismo ni sea sometido a un estrés excesivo.

A pesar de que el mayor número de casos de ORN aparecen durante el primer año postradioterapia el riesgo de desarrollar esta patología puede persistir durante años, incrementarse o, incluso, ser indefinido (32,34). Nabil y Samman (19) reportaron una incidencia del 8% durante el primer año tras la RT duplicándose tras los dos años (16%). Muchos estudios indican que el mayor índice de casos se desarrollan durante los 3 primeros años (70-94%) (35) con un pico máximo entre los 6 meses y los 2 años iniciales (36).

### 1.3.3 Fisiopatología

En cuanto a su fisiopatología no existe un consenso universal. Varias hipótesis han sido descritas hasta la fecha. Watson y Scarborough (37) fueron los primeros en proponer como posibles causas de la ORN el trauma local y la infección. Esta teoría fue posteriormente popularizada por Meyer en 1970 (38) quien sugirió que tras un trauma el hueso irradiado era colonizado por la flora microbiológica oral y popularizó el uso del antibiótico para tratar la ORN, sin embargo, la antibioticoterapia propuesta obtuvo poca respuesta y no logró demostrar la invasión bacteriana en el hueso comprometido. Además se demostró que la ORN podía ocurrir sin un evento traumático previo.

En 1983 Marx (17) observó que las zonas de hueso y mucosa irradiadas que eran sometidas a un traumatismo presentaban una mayor demanda de oxígeno y un aumento de su metabolismo en comparación a su estado basal previo, creando una situación de estrés incapaz de reparar el tejido. Además objetivó que un 35% de las ORN se producían sin trauma previo y presentaban un perfil microbiológico diferente al de la osteomielitis. Basándose en estos principios postuló la teoría de las tres “H” (hipoxia-hipocelularidad-hipovascularidad) donde concluía que la ORN no es una infección primaria del hueso irradiado sino una alteración metabólica y homeostática del tejido que provoca muerte celular (hipocelularidad) debido a la hipoxia persistente y que comporta una herida crónica con un requisito de oxígeno y una demanda de los elementos básicos de la reparación tisular que están más allá de las capacidades del tejido local para proporcionar (17,27). Es decir, el trauma y los microorganismos tan sólo jugarían un papel secundario en la ORN (Figura 2).

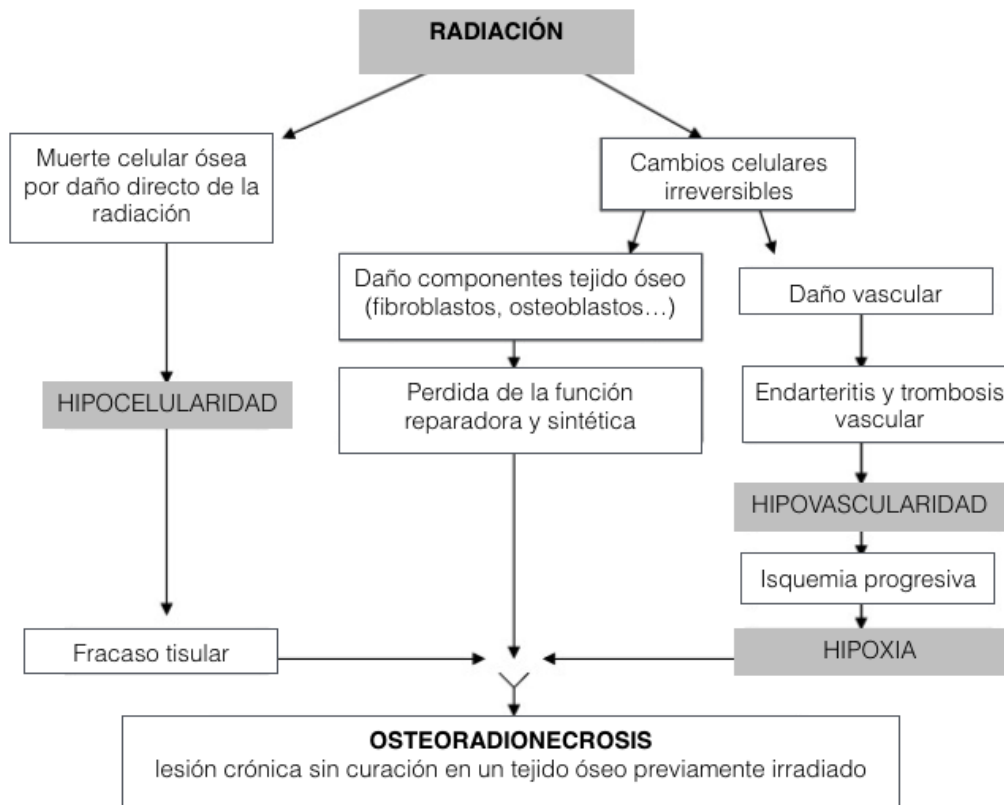


Figura 2. Esquema de la fisiopatología de la osteoradionecrosis según Marx (17).

Esta teoría ha sido la más ampliamente aceptada como explicación de la fisiopatología de la ORN pero actualmente ha sido cuestionada por Delanian y Lefaix en 2002 (39) quienes sugieren otra teoría basada en la desvitalización del hueso trabecular debido a la destrucción de osteocitos y a la pérdida de osteoblastos dando como resultado la progresiva destrucción patológica de la matriz ósea pobremente compensada por una osteogenesis defectuosa a favor de la aparición de un tejido cicatricial fibrótico radioinducido (radiation-induced fibrotic - RIF) el cual constituye una secuela tardía, local e inevitable de la radioterapia a dosis alta (39). Tradicionalmente dicha lesión ha sido



considerada irreversible, sin embargo, estos autores sugieren que este proceso puede ser reversible gracias a la terapia antioxidante.

El proceso RIF presenta tres fases clínicas e histopatológicas sucesivas (39):

- **Fase pre-fibrótica** inflamatoria inespecífica asintomática que tiene lugar durante los primeros meses tras la RT que resulta en un aumento de la permeabilidad vascular (edema), trombosis vascular y exposición del tejido conectivo. Durante esta fase los fibroblastos son activados y diferenciados a miofibroblastos.
- **Fase constitutiva** con actividad fibroblástica anormal que sucede durante los primeros años postradioterapia donde los signos inflamatorios han desaparecido y tiene lugar la formación de tejido atrófico y la formación de teleangiectasias.
- **Fase de remodelación tardía (fibroatrófica)** con una duración de 5 a 30 años tras la RT provocando la aparición de una atrofia retráctil y una destrucción gradual de los tejidos localizados en el área irradiada llegando, incluso, a la necrosis tisular. Los tejidos en esta fase son extremadamente friables y desarrollan una reactivación tardía de la respuesta inflamatoria aguda tras un mínimo traumatismo.

El fibroblasto, el cual es la célula clave en el tejido conectivo, muestra una morfología que varía en función de su actividad y se diferencia en diferentes estados, desde el fibrocito quiescente presente en el tejido conectivo maduro hasta el miofibroblasto presente en la curación de las heridas. El fibroblasto es una células secretora la cual produce los componentes de la matriz extracelular (ECM) y al mismo tiempo regula el balance entre su síntesis y su degradación. Las citoquinas y los factores de crecimiento son secretados por

esta célula. El miofibroblasto es una célula intermedia entre el fibroblasto y la célula del músculo liso, por lo que su acción es temporal y desaparece una vez la herida ha sido reparada.

El daño endotelial inducido por la radiación de manera directa o indirecta mediante especies reactivas de oxígeno (ROS) desencadena la liberación por parte de los fibroblastos de citoquinas quimiotácticas, incluyendo el interferón B (INF beta), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento plaquetario (PDGF) y interleucinas (IL-1,4 y 6), el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), TGF-B1 y prostaglandinas. Este proceso desencadena una respuesta inflamatoria aguda, una trombosis vascular y una isquemia local tisular. La liberación de estas citoquinas provocan la estimulación continua de los procesos inflamatorios y el cambio conformacional de fibroblasto a miofibroblasto, el cual presenta una inusual alta tasa de proliferación celular que favorece la liberación de componentes anormales de matriz extracelular (ECM) con una capacidad reducida para degradarlos. Por otro lado, el efecto indirecto de la radiación provoca una apoptosis de osteoblastos, osteocitos, osteoclastos, células osteoprogenitoras y células endoteliales que, asociado a la excesiva proliferación de miofibroblastos y la formación de ECM anormal, conlleva a una progresiva hialinización y fibrosis de los espacios medulares que condiciona una reducción de la vascularización ósea. En resumen, la hipótesis de RIF se base en el desequilibrio que existe entre la síntesis de tejido y su degradación debido a la activación celular persistente con alteraciones en su retroregulación debido a una producción continua de citoquinas (40).

### 1.3.4 Histología

El remodelado óseo que tiene lugar en las unidades básicas multicelulares (BRU) existe durante toda la vida aunque sólo con balance positivo hasta los 30 años. Cada año tiene lugar la renovación del 5% del hueso cortical y 20% del hueso esponjoso.

Histológicamente la ORN se caracteriza por presentar áreas de osteogenesis entre extensas áreas de osteolisis con un aumento de la reabsorción osteoclástica (39). Un reciente estudio histopatológico mostró, en el siguiente orden, los siete procesos que tienen lugar en un tejido irradiado: hiperemia, endarteritis, trombosis (Figura 3a), pérdida de células, hipovascularidad, aumento de grasa en la cavidad de la médula ósea y fibrosis (41) (Figura 3b). Estos hallazgos fueron observados tanto en hueso como en los tejidos blandos circundantes aunque la pérdida celular (hipocelularidad) y la fibrosis fue más significativa en el tejido óseo, apareciendo aproximadamente a los 6 meses tras la radiación y empeorando progresivamente con el tiempo (42, 43). La endarteritis progresiva provoca la reducción del flujo sanguíneo a través de los canales de Haversian y Volkmann causando la obliteración de la arteria alveolar inferior que condiciona un menor aporte vascular mandibular.

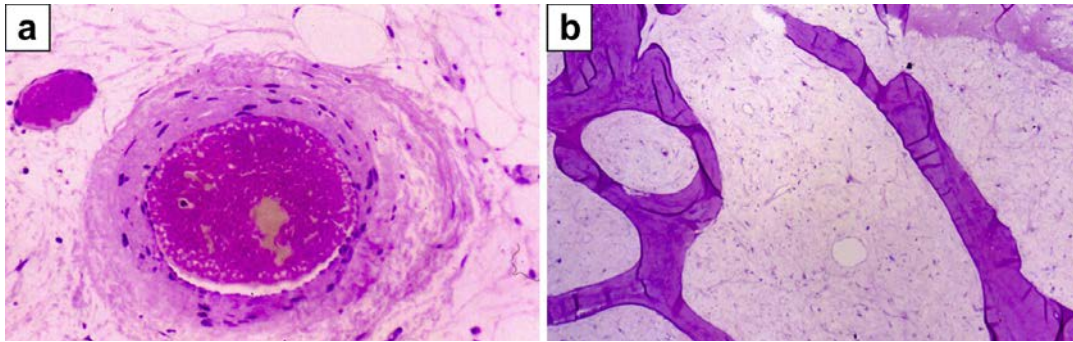


Figura 3. Imágenes histológicas obtenidas a partir de una biopsia ósea mandibular en un paciente que presentaba osteoradionecrosis a los 3 y 12 meses post-RT. a) Efectos precoces de la radiación. La imagen muestra la formación de una trombosis celular vascular. b) Efectos tardíos de la radiación. La imagen muestra un fragmento de tejido óseo con signos de hipovascularidad, hipocelularidad y fibrosis.

Marx y Tursun (41) compararon las características histopatológicas de la osteomielitis supurativa, la osteonecrosis inducida por medicamentos antiressortivos y/o antiangiogénicos (osteoquimionecrosis), y la osteoradionecrosis. Las tres evidenciaron el hallazgo común de hueso necrótico con lagunas osteocíticas vacías, pero cada una mostró un patrón histopatológico distintivo que indica un mecanismo diferente de la enfermedad. La osteomielitis supurativa se caracterizó por una intensa inflamación medular y trombosis de los vasos medulares con retención de osteoclastos viables y periostio. La osteoquimionecrosis se caracterizó por un espacio vacío de médula ósea y de lagunas de Howship, ausencia de osteoclastos y periostio viable. La osteoradionecrosis se caracterizó por una disminución de colágeno, un espacio medular hipovascular y periostio no viable sin evidencia de revascularización espontánea con el tiempo. Existe una relación inversa entre la densidad vascular del tejido irradiado y el riesgo directo de ORN. Es decir, la osteoquimionecrosis se caracteriza por la

alteración de la arquitectura y organización ósea normal y la ORN es una condición caracterizada por un aumento de la fibrosis (44).

No obstante es muy importante tener en cuenta que, incluso cuando el examen clínico es visualmente normal pueden existir dichas alteraciones histopatológicas (18,30,45,46).

### 1.3.5 Factores de riesgo

Los datos publicados en la literatura hasta la fecha apoyan la etiología multifactorial (factores externos e intrínsecos) de la ORN. A continuación se detallan todos los posibles factores causales de esta enfermedad.

Factores relacionados con el TUMOR: (19,47)

- Estadio tumoral (>T1)
- Localización del tumor: invasión o proximidad al hueso es uno de los factores más relevante (47)

Factores relacionados con el TRATAMIENTO:

- Técnica quirúrgica: cuanto más radical y extensa es la resección quirúrgica antes aparece la ORN. La osteotomía mandibular se asocia a un mayor riesgo y un peor pronóstico.
- Combinación de tratamientos: se ha reportado una mayor incidencia de ORN en los pacientes que son sometidos a una resección mandibular seguida de RT en comparación con los que no requieren cirugía mandibular (13,6% vs. 3.6%) (21).
- Radiación:
  - Dosis: elevada dosis total (>60Gy) (19). Si la dosis es <50Gy la incidencia de ORN disminuye (47,48).
  - Radioterapia Neoadyuvante: diferentes estudios han observado una incidencia de ORN significativamente mayor en los pacientes que recibieron radioterapia antes de la cirugía que aquellos que recibieron radioterapia post-quirúrgica (23).

- Fracción: regímenes cortos con elevadas dosis por fracción ( >1,8Gy) (32).
- Grandes campos de radiación
- Único campo homolateral
- Combinación con quimioterapia (especialmente los fármacos fibrogénicos como la bleomicina) (39). Diferentes estudios han sugerido que el uso de la quimioterapia combinada con RT aumenta la incidencia de ORN (49,50) aunque una de las últimas revisiones sistemáticas han demostrado que no existe incremento del riesgo (19)
- Tipo de RT:
  - Braquiterapia: esta técnica deposita mayor dosis de radioterapia en un menor tiempo.
  - IMRT: Varias publicaciones han asociado el uso de IMRT a una posible reducción del riesgo de ORN del 1 al 7,5% (47,51,52) ya que permite que la dosis de radiación se conforme con mayor precisión a la forma tridimensional (3-D) del tumor mediante la modulación (o el control) de la intensidad del haz de radiación en varios volúmenes pequeños enfocando dosis más altas en regiones dentro del tumor, al tiempo que se minimiza la exposición a la radiación en las estructuras circundantes (53,54). También se ha observado que los pacientes que han recibido IMRT muestran un periodo de latencia superior a desarrollar complicaciones mandibulares, pero tras 3 años postradioterapia, el riesgo parece similar al grupo de RT convencional (55).

Una reciente revisión sistemática de la literatura que incluyó el análisis de 31 estudios con aproximadamente un total de 4200 pacientes encontró que la incidencia de ORN fue similar en todos los casos sin diferencias respecto a la técnica utilizada (RT convencional, IMRT, quimioterapia o braquiterapia) con un rango de 5 al 7% (56).

Factores relacionados con el PACIENTE:

- Edad avanzada
- Género masculino
- Estado dental: higiene oral y presencia de enfermedad periodontal.
- Densidad del tejido: el hueso tiene una densidad de 1.6 a 1.8 veces superior a la del tejido blando. Debido a su alto contenido en calcio, el tejido óseo puede absorber de 30 a 40% más de radiación aunque cuando se utilizan fotones de alta energía, la dosis absorbida es aproximadamente la misma en ambos tejidos (57).
- Traumatismo intraoral
- Mal ajuste protésico (32): ulcera por decúbito.
- Cirugía Bucal: las extracciones dentales post-radioterapia son la principal causa desencadenante (17,32,48) aunque también puede originarse de manera espontánea. Sin embargo, los casos espontáneos de ORN son menos propensos a desarrollar un estadio avanzado de la enfermedad en comparación a los casos producidos tras una exodoncia o una condición local patológica (enfermedad periodontal) (24). Mayor incidencia en la región molar y en dientes con raíces que alcanzan la línea milohioidea.
- Presencia de IOI maxilo-mandibulares: La irradiación de los implantes ocasiona una sobredosificación. Los tejidos de alrededor anteriores a los



implantes reciben una dosis más alta (120%) que los situados por detrás (80%) (58). La dosis se incrementa aproximadamente en un 15% a 1 mm del implante (59). Cuando la radioterapia se aplica utilizando dos campos opuestos este efecto se reduce considerablemente (58).

- Patología dental: debido al trismus, la hiposalivación y la mucositis que se genera es muy difícil para el paciente la correcta higiene dental generando importantes problemas de caries rampante, periodontitis, infecciones fúngicas y bacterianas.
- Tabaco y alcohol: efecto sinérgico aunque su mecanismo de acción es desconocido. Algunos estudios han observado que la curación de la ORN en paciente fumados y/o bebedores es menor (60).
- Comorbilidades: diabetes mellitus, HTA, desnutrición, inmunodeficiencia o enfermedades del tejido conectivo. Paradójicamente, un estudio demostró que los pacientes con menor número de comorbilidades sufrían significativamente más complicaciones mandibulares y argumentaron que podía ser debido a que los pacientes con más comorbilidades probablemente eran menos propensos a vivir el tiempo suficiente para desarrollar osteoradionecrosis (55).

La mayoría de los estudios relacionados con la ORN se han centrado en la búsqueda de los factores de riesgo causales pero muy pocos han investigado sobre la asociación de estos factores con su severidad. Sin embargo, los factores que hasta la fecha han demostrado asociación de manera significativa han sido: el tabaco, el consumo de alcohol, la diabetes mellitus (DM), el tamaño y estadio tumoral, el tratamiento con quimioterapia, la salud dental previa a la radioterapia, las extracciones dentales tras la RT y una condición

local patológica crónica (periodontitis marginal o apical). Sin embargo, no se encontró relación con el género, la edad ni con la localización tumoral (24).

### **1.3.6 Diagnóstico: signos y síntomas**

#### SÍNTOMAS

El diagnóstico de la ORN se basa inicialmente en la clínica y los síntomas (17).

Los síntomas son muy variables y pueden incluir dolor, halitosis, disguesia, infección, fiebre, disestesia o anestesia del nervio dentario inferior, trismus, dificultad con la masticación o la deglución, dificultad con el habla, formación de fístulas, fractura mandibular patológica, y muy frecuentemente, exposición ósea intraoral. La exposición ósea consiste en la visualización directa del hueso mandibular o maxilar, a través de una región en donde ha desaparecido la mucosa y el periostio (Figura 4). Se conocen varios estados patológicos que se manifiestan en forma de hueso necrótico expuesto en la cavidad oral, entre las más comunes se encuentran la osteoradionecrosis y la osteoquimionecrosis. A pesar de sus similitudes en términos de imagen, factores de riesgo, prevención y tratamiento, un estudio determinó que los pacientes afectados de ORN presentan más dolor, mayor número de fracturas patológicas y fístulas cutáneas (61). Estas dos entidades son dos entidades patológicas distintas pero pueden presentar signos y síntomas similares, por lo tanto, es crucial para los profesionales de la salud bucal diferenciar entre estos dos procesos (62).

En algunos casos, la ORN se manifiesta de manera asintomática mediante la exposición de una pequeña área de hueso mandibular que permanece estable durante meses y acaba curando de manera espontánea mediante tratamiento conservador. Sin embargo, en otras situaciones la calidad de vida puede verse

afectada de manera significativa llegando incluso a requerir resección mandibular amplia y reconstrucción (15,22).



Figura 4. Paciente diagnosticado de osteoradionecrosis donde se observa exposición ósea intraoral del hueso mandibular.

### SIGNOS

Las pruebas de imagen, son actualmente, indispensables a la hora de diagnosticar y evaluar clínicamente la osteoradionecrosis. Los signos radiológicos no aparecen de manera simultánea con la clínica sino que no son observados hasta los 3-6 meses tras el inicio de la enfermedad y únicamente son aparentes si existe un grado de desmineralización del 30 al 50% (60).

Recientemente, Dambrain et al.(65) mostró la existencia de cuatro patrones de destrucción ósea en pacientes irradiados gracias a un análisis microradiográfico:

- 1) Reabsorción osteoclastica (actividad de los macrófagos), progresiva osteoporosis sin signos relevantes de osteogenesis.
- 2) Lisis periosteocítica (signo patognomónico de la ORN vinculado al deterioro de la actividad de los osteocitos.
- 3) Desmineralización masiva en forma de resorción química debido a la saliva y la infección.
- 4) Envejecimiento óseo acelerado.

### *La Ortopantomografía*

Patrón típico con áreas líticas y márgenes no escleróticos con posibles áreas radioopacas (Figura 5). Es la técnica más utilizada inicialmente aunque puede infraestimar la enfermedad.



Figura 5. Ortopantomografía donde se observan signos radiológicos de osteoradionecrosis en la rama mandibular derecha.

### *La Tomografía computerizada (TC)*

El TC muestra una reconstrucción tridimensional con buena delimitación de las lesiones y patrón típico de disrupción ósea, muy útil cuando existe sospecha de afectación mandibular profunda o posibilidad de secuestro óseo. El análisis con TC muestra una mejor asociación entre los hallazgos radiológicos y la extensión clínica, especialmente si lo comparamos con la ortopantomografía. El grado de implicación mandibular se basa en la extensión de los cambios óseos escleróticos, es decir, se observa una pérdida de contraste entre la corteza endosteal y el hueso medular subyacente en comparación al hueso sano. La enfermedad focal ósea se limita a una afectación osteosclerótica del hueso alveolar, mientras que la enfermedad difusa afecta al hueso alveolar y basal (66).

Hallazgos radiológicos con TC:

- 1) alteración estructural del hueso trabecular, desde el cambio inicial en el grosor y contenido mineral de los trabécula hasta la formación de microlacunaciones;
- 2) Erosión ósea cortical;
- 3) Osteosclerosis
- 4) Secuestro óseo
- 5) Reacción perióstica (neoformación ósea en el periostio y/o en la membrana mucosa de Schneider el seno maxilar)
- 6) Adelgazamiento mucoperióstico del seno maxilar
- 7) Comunicación oroantral

La alteración del hueso trabecular puede ser difícil de diferenciar de los cambios estructurales que se producen tras una extracción dental, y la osteosclerosis con los cambios producidos por la inflamación odontogénica

previa. Estas limitaciones reducen la capacidad de un diagnóstico precoz, incluso con el uso rutinario de TC. Por otro lado, en las lesiones más avanzadas la presencia de secuestro óseo y la reacción perióstica es constante y fácilmente identificable incluso en la ortopantomografía. Dicha neoformación de hueso observada en el periostio y en la membrana de Schneider del seno maxilar es considerada típica de esta patología. En estadios más severos la reacción perióstica se vuelve más gruesa, más mineralizada y menos distinguible del hueso cortical, casi imitando una segunda capa de hueso compacto (66).

#### *La Resonancia Magnética Nuclear (RMN)*

La RMN es ideal para examinar la médula ósea y los tejidos blandos. Existe baja señal en T1 y si resulta elevada en T2 sugiere infección. Por lo tanto, su realización es fundamental en estadios avanzados que requieren cirugía mayor resectiva-reconstructiva.

#### *El PET y SPECT*

El PET es una técnica poco sensible y específica.

El SPECT posee una mayor sensibilidad y especificidad siendo útil para realizar el diagnóstico diferencial con la recidiva tumoral aunque no debe realizarse en caso de manipulación dental reciente o enfermedad inflamatoria activa ya que podría condicionar falsos positivos.

#### *La Gammagrafía Ósea*

Es una técnica poco sensible y específica ya que es utilizada habitualmente para el diagnóstico de enfermedades metastásicas y puede generar resultados ambiguos.

Actualmente, no existe ninguna prueba de imagen que sea eficaz para el diagnóstico precoz de la ORN. El uso de TC puede ser justificado, por lo menos, para la información sobre la extensión de la lesión ya que es la prueba de imagen que mejor correlaciona los hallazgos radiológicos con la extensión clínica. En este sentido, todavía no hay los datos disponibles sobre la probable superioridad de la RM a la hora de definir la extensión de la lesión. Si esto se demostrara, la RM puede estar indicada sólo para las lesiones más amplias, teniendo en cuenta su alto coste y el menor rendimiento en la representación de los detalles óseos. A pesar de la superioridad de la RM y la tomografía computarizada en la rutina clínica, la ortopantomograma convencional es suficiente para las decisiones terapéuticas en las etapas iniciales sabiendo que puede infraestimar la enfermedad (66).

Desde la introducción del protocolo de Marx en 1983 (27), se han producido avances en las técnicas de imagen que han tenido un impacto significativo en el diagnóstico y manejo de esta patología ayudando a reducir su incidencia. Las ortopantomografías y los TC de alta resolución se han convertido en un componente clave en la evaluación y puesta en escena de la ORN antes de decidir un plan de tratamiento. Los pacientes pueden ahora ser estratificados en base a los hallazgos de imagen y clínicos, y el tratamiento se puede determinar en base a la etapa de la enfermedad, en lugar de determinar la etapa de la enfermedad en función de la respuesta de un paciente a un protocolo de tratamiento estandarizado (67,68).

### 1.3.7 El estadiaje

La mayoría de las clasificaciones propuestas hasta la fecha se han basado en los siguientes criterios para establecer su clasificación en diferentes estadios clínicos: dehiscencia de los tejidos blandos, superficie de exposición del hueso necrótico, presencia de fístula orocutánea y confirmación de fractura patológica (18). En 1983 (27), Marx propuso el primer sistema de estadificación para ORN. A pesar de ser un de los más ampliamente utilizados, éste se basa en una clasificación de la enfermedad según la respuesta de la ORN al tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica (OHB) (tabla 1). Posteriormente, fue evidente la necesidad de crear nuevos sistemas de estadiaje donde se incorporasen los hallazgos clínicos y radiológicos. La clasificación propuesta por Epstein et al. en 1987 (22) facilitó en gran medida el desarrollo de nuevos protocolos de tratamiento. En 1990, Marx y Myers (69) propusieron un nuevo estadiaje combinando los hallazgos clínicos y radiológicos a la respuesta tras el tratamiento con OHB. Desde entonces, la mayoría de las clasificaciones se basan en criterios clínico-radiográficos (tabla 1).



Tabla 5. Clasificación de los estadios de la osteoradionecrosis mandibular

Autor	Estadios	Descripción
Marx (1983) (27)	I-III	Basado en la respuesta a 30 sesiones OHB: I: mejoría → 30 sesiones extras (total 60 sesiones) II: ausencia de respuesta → secuestrectomía y 30 sesiones extras (total 60 sesiones) III: fractura patológica, fístula orocutánea, hallazgos radiológicos de reabsorción del borde inferior mandibular: 30 sesiones extras seguidas de resección mandibular.
Epstein et al (1987) (22)	I-III	Basado en hallazgos clínicos y radiológicos: I Curación o ORN asintomática. Ia no fractura patológica Ib fractura patológica II crónica, enfermedad no progresiva (>3 meses) IIa no fractura patológica IIb fractura patológica III Activa, enfermedad progresiva IIIa no fractura patológica IIIb fractura patológica
Morton and Simpson (1986) (67)	Minor/ Moderada /Mayor	Basado en hallazgos clínicos: Minor: ulceración con hueso expuesto e historia de espículas óseas. Curación espontánea en meses. Moderada: hueso expuesto y pequeños secuestros autolimitados. Curación espontánea con tratamiento conservador en 6 a 12 meses. Mayor: grandes áreas de hueso expuesto, formación de grandes secuestros y posible fractura patológica. Progresión rápida y frecuentemente requieren tratamiento radical.
Marx and Meyer (1990) (69)	I-III	Basado en hallazgos clínicos/radiológicos y respuesta a OHB 1: <2mm exposición ósea con/sin dolor y signos radiológicos de desmineralización difusa que responde a la HBO. 2: >2mm exposición ósea. No respuesta a la OHB, requiere legrado. 3: fractura patológica, fístula oral, fístula o lesión del borde inferior mandibular. Necesario realizar resección completa y reconstrucción.
Notani et al. (2003) (70)	I-III	Basado en hallazgos clínicos y radiológicos: I: ORN confinada al hueso alveolar II: ORN limitada al hueso alveolar y/o por encima del margen inferior del canal del NDI. III: ORN envuelve la mandíbula por debajo del margen inferior del canal NDI con afectación de la cortical basal y/o presencia de fístula y/o fractura patológica.
Glanzmann and Gratz (1995) (71)	I-V	Basado en hallazgos clínicos: I: exposición ósea durante >3 meses sin signos de infección. II: exposición ósea con signos de infección o secuestro óseo. III: ORN tratada con resección mandibular con resultados satisfactorios IV: ORN tratada con resección mandibular sin resultados satisfactorios. V: Muerta a causa de la ORN.

Tabla 5. Clasificación de los estadios de la osteoradionecrosis mandibular

Autor	Estadios	Descripción
Schwartz and Kagan (2002)(73)	I-III	Basado en hallazgos radiológicos: I: afectación superficial mandibular II: afectación mandibular localizada III: afectación difusa mandibular
Karagozugu (2014) (74)	0-III	Basado en hallazgos clínicos y radiológicos: 0: exposición ósea durante <1mes. Sin cambios radiológicos en la ortopantomografía o radiografía periapical. I: exposición ósea durante >1mes. Sin cambios radiológicos en la ortopantomografía o radiografía periapical. a: asintomático b: sintomático (dolor o presencia de fístula cutánea) II: exposición ósea durante > 1 mes. Cambios radiológicos sin afectar el borde inferior mandibular. a: asintomático b: sintomático (dolor o presencia de fístula cutánea) III: exposición ósea durante > 1 mes. Cambios radiológicos afectado el borde inferior mandibular.
NCI CTCAE version 4.0 (2003) (39)	I-IV	Basado en la repercusión funcional: I: asintomático, únicamente hallazgos radiológicos II: sintomático con mínima repercusión funcional; indicación de mínimo legrado óseo. III: sintomático con repercusión en las actividades de la vida diaria; indicación de OHB o cirugía mayor. IV: Deshabilitado.

OHB:oxigenoterapia hiperbárica; ORN: osteoradionecrosis; NDI: nervio dentario inferior; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

En la revisión bibliográfica que realizó Chrcanovic et al. (75) sobre los diferentes sistemas de clasificación de la ORN propuestos hasta la fecha destacó que varios de estos sistemas son basados en la respuesta al tratamiento, y por lo tanto, sólo pueden utilizarse de manera retrospectiva.

### 1.3.8 Prevención de la osteoradionecrosis

A la hora de prevenir o evitar el desarrollo de la ORN, en la práctica clínica es esencial tener en cuenta dos aspectos fundamentales: la restricción o eliminación de todos los factores de comorbilidad asociados y la optimización del estado de salud oral antes del inicio del tratamiento con RT.

#### Factores de comorbilidad (18,39,76)

- Detener el consumo de tabaco y alcohol.
- Control estrecho de la diabetes y la hipertensión, entre otros.

#### Optimización del estado de salud oral:

##### **Antes de la radioterapia:**

- Selección adecuada de los pacientes candidatos a recibir el tratamiento con RT.
- Informar adecuadamente al paciente de los efectos secundarios (precoces y tardíos) de la RT y proporcionar detalladamente las medidas a adoptar antes, durante y después del tratamiento con el fin de prevenir el desarrollo de la ORN.
- Definición de las áreas a irradiar por parte del especialista en Oncología Radioterápica, indicando especialmente las áreas de máxima irradiación.
- Retirada de los elementos metálicos
- No es necesario retirar los IOI (tapón de cierre y cubrimiento de la mucosa).
- Instrucciones de higiene oral y motivación del paciente.
- Valoración del estado dental. Derivación al servicio de Odontología.

- Tratamiento de las caries y de la enfermedad periodontal
- Confección de una férula para la aplicación diaria de flúor en gel
- Si el paciente es portador de prótesis: valorar y asegurar la estabilidad oclusal evitando áreas de decúbito en la mucosa gingival, especialmente las superficies linguales de la mandíbula.
- Eliminación quirúrgica de torus o irregularidades óseas cubiertas de mucosa delgada.
- Realizar las extracciones dentales oportunas. La decisión de extraer dientes sintomáticos y/o asintomáticos antes de la radioterapia se ha basado tradicionalmente en protocolos diseñados empíricamente, no en estudios basados en pruebas (26).

Las principales indicaciones son:

(1) Piezas dentales semierupcionadas.

(2) Piezas dentales patológicas con mal pronóstico, especialmente en las áreas irradiadas:

- Caries avanzadas con afectación pulpar
- Enfermedad periodontal avanzada (afectación de la furca, pérdida ósea avanzada, movilidad > grado 2). especialmente en molares mandibulares (26).
- Restos radiculares que no están cubiertos por el hueso alveolar.
- Imágenes apicales, con o sin endodoncia.
- Pronóstico dental incierto o de supervivencia <1 año
- Dientes con grandes reconstrucciones.
- Realizar exodoncia en pacientes con mal estado de salud oral y probable escasa adherencia a las medidas higiénicas o tratamiento conservador.

El tiempo de adecuado para la curación de los sitios de extracción antes de la radioterapia se considera esencial. Marx y Johnson (42) observaron una mayor incidencia de ORN en aquellos pacientes en los que se inició el tratamiento con RT en las dos primeras semanas después de la extracción, sin embargo, no se reportó ningún caso cuando la RT se inició tras 21 días o más después de la exodoncia. Un informe de consenso en 1990 del Instituto Nacional del Cáncer recomendó un tiempo mínimo de 2 semanas (77). A pesar de todo, existen otros estudios publicados desde 1986 que demuestran que la incidencia de ORN después de las exodoncias pre-RT (3-3,2%) es aproximadamente la misma que la ORN después de las exodoncias post-RT (3,1-3,5%) (78), por lo tanto, en base a estos resultados debemos considerar que es más importante no retrasar la radioterapia que esperar a que las zonas de extracción dental cicatricen aunque lo ideal sería esperar de 14 a 21 días hasta el inicio de la radiación.

#### **Durante la radioterapia:**

- Evitar los traumatismos locales o biopsias.
- Protector bucal de resina acrílica blanda de doble espesor para reducir la radiación dispersa potencial en los pacientes con coronas y/o puentes de metal (76).
- Limitar el uso de las prótesis dentales sólo a las comidas.
- Protectores de las glándulas salivares durante las sesiones.
- Lavados bucales con clorhexidina.
- Salivas artificiales y sialogogos.
- Cepillado 4 veces/día con pasta en alta contenido en flúor.

- Régimen de fluoruro (NaF neutro 1,1% con 5,000 ppm) en forma de enjuagues, dentrífico o gel en cubeta individual de fluorización 15 minutos 2 veces/día (79).

#### Después de la radioterapia:

- Estricto control y seguimiento por el servicio de Odontología y Cirugía Maxilofacial.
- Control y prevención de la enfermedad periodontal: tartrectomía con profilaxis antibiótica.
- Control y prevención de las caries (higiene dental, fluorización).
- Si es necesario realizar extracciones dentales, se debe tener en cuenta lo siguiente:
  - Si es posible realizar el tratamiento conservador de una pieza dental, se le dará prioridad a la endondoncia (con resección de la corona si fuese necesario) con respecto a la exodoncia.
  - Exodoncia atraumática (utilización de forceps)
  - Mínimo traumatismo del periostio ya que es el responsable del mayor aporte vascular (80).
  - Alveoloplastia y alveolectomía (\*)
  - Cierre primario hermético con sutura. Algunos autores recomienda evitar las extracciones donde sea necesario realizar un colgajo mucoperióstico para el cierre del alveolo pero otros son partidarios del cierre primario el cual generalmente requiere de la manipulación de los tejidos blandos circundantes y del periostio (\*).
  - Evitar el cierre a tensión: utilizar colgajos locales de avance de tejido sano.

- Anestesia SIN vasoconstrictor y por bloqueo
- Profilaxis antibiótica (\*\*): 2 días antes hasta 7-14 días postquirúrgicos (Augmentine o amoxicilina 1g/8h; Clindamicina 300mg/8h en alérgicos a la penicilina)
- Valorar realizar OHB(\*\*\*)
- Valorar realizar tratamiento con Pentoxifilina y Tocoferol (\*\*\*\*)

(\*) En un reciente estudio retrospectivo donde se evaluaron 951 extracciones determinaron que la alveolectomía, la alveoloplastia y el cierre primario no son procesos esenciales para minimizar el riesgo de ORN (76).

(\*\*) El uso de la profilaxis antibiótica antes de las extracciones no ha sido validada en ningún estudio, sin embargo, muchos autores lo incorporan a su protocolo preventivo.

(\*\*\*)A pesar que no existe evidencia sobre el beneficio preventivo de la ORN mediante el uso de OHB antes de las exodoncias, del legrado óseo o de la cirugía reconstructiva mandibular, se puede valorar realizar el siguiente protocolo:

- 1) 20 sesiones OHB antes de la exodoncia o manipulación dento-alveolar.
- 2) Cirugía
- 3) 10 sesiones OHB postquirúrgica

(\*\*\*\*)Algunos estudios sugieren el tratamiento preventivo con Pentoxifilina 800mg/día y Tocoferol 1000UI/día una semana antes de la intervención, prolongándolo hasta completar las 8 semanas. Si finalmente se desarrolla la

ORN es posible continuar con el mismo tratamiento durante 6 meses más incorporando Clodronato si tras 3 meses no se objetiva mejoría (57).

Han sido propuestos varios protocolos para reducir el riesgo de ORN tras las extracciones dentales, siendo lo más relevantes la profilaxis antibiótica y la cámara hiperbárica, sin embargo, no existen pruebas científicas suficientes para apoyar el uso de estos tratamientos profilácticos (18,78).

No existe un protocolo establecido sobre el periodo mínimo que debe transcurrir desde la finalización de la radioterapia hasta las extracciones dentales. Un reciente estudio reportó que la incidencia de ORN disminuyó significativamente en el grupo de pacientes donde el tiempo hasta la extracción fue < 6 meses tras la RT y en el grupo donde el número de piezas dentales extraídas fueron <5 (81). Así mismo, varios autores han concluido que las exodoncias preradiación representan un mayor riesgo de necrosis ósea (82) y otros, sin embargo, no han encontrado ningún impacto significativo en el desarrollo de esta complicación el realizar antes o después la extracción dental (76). Para poder prevenir la ORN se requiere, principalmente, el compromiso del paciente y la implementación de una estrategia multidisciplinar que involucra a los profesionales en Odontología, Cirugía Maxilofacial y Oncología Radioterápica.



### La rehabilitación oral con implantes

Respecto a la colocación de implantes intraóseos, no hay una recomendación explícita que lo contraindique ni una asociación entre un implante correctamente osteointegrado y ORN. Visch et al.(83) observaron una tasa de supervivencia del implante significativamente mayor al 86% después de 10 años para implantes insertados fuera del campo de irradiación en comparación al 71% de los insertados dentro del área. Estudios previos han reportado mayores tasas de fracaso cuando se utilizan dosis de radiación superiores a 50Gy. Así mismo, los implantes insertados en el maxilar muestran una menor supervivencia con respecto a los insertados en la mandíbula (84,85). De acuerdo con los resultados de Yerit et al.(86), no existen diferencias entre la rehabilitación protésica con implantes durante los 2 primeros años tras haber finalizado la radioterapia y posteriormente, sin embargo otros investigadores sugieren esperar 24 meses para el inicio de la rehabilitación oral. No se recomienda la colocación de implantes antes de la radioterapia si se espera que no haya finalizado el periodo de osteo-integración en ese momento y se sugiere evitar la colocación de implantes al menos 24 meses tras finalizar el tratamiento con RT (87).

## 1.4. EL TRATAMIENTO DE LA OSTEORADIONECROSIS

La ORN establecida no regresa espontáneamente, puede permanecer estable o empeorar gradualmente (39). Una vez se ha establecido el diagnóstico de ORN debe monitorizarse estrechamente al paciente y eliminar el máximo número de factores de riesgo, especialmente el tabaco y el consumo de alcohol, así como mejorar la higiene oral. Su tratamiento no ha sido estandarizado y se basa esencialmente en la severidad de los síntomas que presenta el paciente.

Los principales objetivos del abordaje terapéutico del paciente con ORN son:

- Ajustar el tratamiento al estadio clínico/radiológico actual del paciente.
- Tratamiento sintomático: dolor, infección, etc...
- Favorecer la funcionalidad: alimentación, habla, apertura oral, etc...
- Favorecer la estética.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes

En algunos casos únicamente se realizará un tratamiento conservador, y en otros, será necesario llevar a cabo terapias quirúrgicas más agresivas. El tratamiento conservador está enfocado para los estadios iniciales (I) y el quirúrgico para situaciones más avanzadas (III). La terapia a administrar en los estadios intermedios (II) es difícil de establecer ya que podrá necesitar de ambas (16,19).

### 1.4.1 El tratamiento conservador

El tratamiento básico que suele realizarse en, prácticamente, todos los pacientes consiste en una estricta y adecuada higiene oral con enjuagues bucales de clorhexidina acuosa al 0,12% asociados a analgésicos, combinados o no, con antibioticoterapia.

Otras terapias incluidas en esta categoría son:

- La terapia con ultrasonidos
- La oxigenoterapia hiperbárica (OHB)

El tratamiento conservador con antibióticos, enjuagues bucales antisépticos y/ o HBO ha demostrado ser efectivo en un 25%-44% de los casos (22,26,29). A pesar de todo, Beumer et al. (88) reportó que los pacientes que desarrollaron ORN tras una dosis de RT >65Gy no responden favorablemente al tratamiento conservador. Por el contrario, la ORN localizada en el maxilar superior generalmente demuestra una favorable evolución clínica debido a sus factores anatómicos (menor tamaño óseo y mejor vascularización). Por esta razón, el tratamiento conservador combinado con secuestrectomía local suele ser suficiente incluso en los casos más avanzados de la enfermedad (89).

#### LA HIGIENE ORAL

La higiene oral deberá realizarse con cepillos blandos con el fin de evitar lesiones de la mucosa oral y la clorhexidina podrá aplicarse mediante enjuagues o en forma de gel sobre las zonas ulceradas de la mucosa. Es esencial concienciar al paciente de la importancia de mantener una buena

higiene dental con control de placa y aplicación de gel fluorado así como la necesidad de cesar el consumo de tabaco y/o alcohol.

#### EL TRATAMIENTO ANALGÉSICO

El tratamiento con analgésicos deberá tener en cuenta las comorbilidades del paciente, en especial la enfermedad renal, a la hora de prescribir antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Generalmente el tratamiento se inicia con dos analgésicos combinados entre ellos cada 4 horas, incluyendo o no, un AINE (ejemplo: paracetamol, metamizol, ibuprofeno, enantyum). En casos de dolor severo puede incluirse un tercer fármaco de rescate. Si el dolor persiste a pesar del uso de 3 fármacos, incluyendo un AINE en pauta alterna, se recomienda iniciar el tratamiento con Tramadol (sustituyendo a uno de los analgésicos de la pauta previa). En algunas situaciones, se debe considerar derivar al paciente a la clínica del dolor para un mejor manejo analgésico.

#### LA ANTIBIOTICOTERAPIA

El uso de antibióticos para la prevención de la ORN continúa siendo discutida. A pesar de haber sido propuestas diferentes terapias antibióticas no existe consenso sobre cuál es la más efectiva. Marx describió el papel bacteriano como una sobreinfección en lugar de relacionarlo en su patogénesis. Estudios previos han demostrado que los microorganismos que producen estos estados infecciosos responden correctamente al tratamiento inicial con Penicilina o clindamicina (38,90). Sin embargo, es esencial solicitar valoración por un especialista en enfermedades infecciosas una vez identificada la bacteria responsable para establecer la terapia más efectiva (78).

Las indicaciones de realizar un único tipo de tratamiento o, por el contrario, una terapia combinada de varias opciones terapéuticas no han sido establecidas (70).

*La antibioticoterapia como tratamiento preventivo: existen algunos estudios que han intentado establecer un protocolo antibiótico perioperatorio combinado con enjuagues bucales antibacterianos (clorhexidina al 0,12%) para la prevención de la ORN tras las extracciones dentales. La mayoría de protocolos publicados proponen el inicio de penicilina vía oral (amoxicilina 500mg-1g o amoxicilina-acido clavulánico 1g) 2-3 días antes de la exodoncia hasta 7-14 días postextracción para reducir el riesgo (91).*

#### LA TERAPIA CON ULTRASONIDOS

En 1992, Harris et al.(92) introduzco los ultrasonidos (US) como tratamiento de la ORN. Esta terapia aplicada a 40-50v induce angiogénesis, mejora el flujo sanguíneo muscular y favorece la curación de las úlceras varicosas. En su estudio demostró que el desbridamiento combinado con los US aplicados 15min/día durante un total de 40-100 sesiones sobre la piel adyacente al área de ORN mandibular conseguía la curación en un 48% de los casos (92). Hasta la fecha existe un gran volumen de datos disponibles sobre este tema aunque con resultados contradictorios y sin estudios actualizados.

## LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

La oxigenoterapia hiperbárica (OHB) o también denominada “la cámara hiperbárica” es una modalidad de terapéutica física que se fundamenta en la obtención de presiones parciales de oxígeno elevadas, al respirar oxígeno puro en el interior de una cámara a una presión superior a la atmosférica. Es una técnica que utiliza aire u otras mezclas de gases a una presión superior a la atmosférica en intervalos cortos para tratar diversas patologías (93). La dosis del oxígeno puede regularse en función de la presión máxima alcanzada, la duración de la sesión y la frecuencia y número total de exposiciones. Por otro lado, la aplicación local del oxígeno o la ozonoterapia carecen de eficacia demostrada ya que no modifican la presión parcial del oxígeno ni aumentan su transporte plasmático.

Esta técnica consiste en la administración de oxígeno al 100% (mediante mascarilla, casco o tubo endotraqueal) a un paciente sometido a una presión ambiental superior a las 1,3 atmósferas absolutas (ATA) dentro de un recinto cerrado denominado cámara hiperbárica las cuales pueden ser monoplaza o multiplaza. Las cámaras monoplaza están formadas por dos tubos de plexiglas presurizados a 2 ATA con oxígeno puro, son más económicas y sólo permiten tratar a un enfermo (93). Por el contrario, las cámaras multiplaza permiten el tratamiento múltiple de varios pacientes al mismo tiempo, son más seguras, pueden alcanzar las 6 ATA y permiten prestar asistencia médica en el interior.

La OHB es indicada generalmente para el tratamiento del embolismo gaseoso, la enfermedad descompresiva, el síndrome de hiperpresión intratorácica del buceador, la intoxicación aguda por monóxido de carbono, la gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial), el síndrome de aplastamiento y síndromes

compartimentales (93). En el campo de la cirugía maxilofacial, la OHB se utiliza como tratamiento complementario en procesos de osteítis y osteomielitis crónica refractaria maxilo-mandibular, en infecciones necrotizantes de partes blandas (no clostridiales), en la prevención y el tratamiento de la osteoradionecrosis, en los retrasos de cicatrización secundarios a vasculopatías periféricas, en las grandes quemaduras y en la rehabilitación implantológica de pacientes oncológicos irradiados (94). Esta terapia es generalmente bien tolerada pero no debe ser aplicada en pacientes con pneumotórax, historia de bullas pulmonares, neuritis óptica, enfermedad neoplásica activa o enfisema pulmonar, y su uso está relativamente contraindicado en pacientes con enfermedad obstructiva pulmonar, infección de vía respiratoria superior, cirugía reciente de oído medio o torácica, o en situaciones de claustrofobia. La HBO tiene escasos efectos indeseados aunque se han descrito casos raros de miopía transitoria y crisis epilépticas (87).

La OHB es conocida desde hace más de 60 años, aunque sólo se utiliza con propiedad desde hace 25. Su valor terapéutico de HBO se observó originalmente en experimentos in vivo realizados en quemaduras. El incremento diario de la concentración de oxígeno en los tejidos hipóxicos mostró estimulación de la angiogénesis capilar, de la proliferación de fibroblastos y de la síntesis de colágeno (95) incrementando la densidad vascular y mejorando la circulación. Además, también se le atribuyen efectos bacteriostáticos y bactericidas (96,97). El hallazgo de que la OHB promueve y estimula la angiogenesis dio lugar a cierta preocupación con respecto a su uso en pacientes con cáncer ya que los tumores dependen del aporte sanguíneo para crecer y el aumento de la angiogénesis podría promover el crecimiento tumoral. Sin embargo, una reciente revisión sistemática concluyó que no

existe ninguna razón para suponer que una historia de malignidad deba ser considerada como una contraindicación para la terapia de OHB ya que hasta la fecha este tratamiento no ha sido relacionado con efectos cancerígenos (98).



### Tratamiento curativo de la ORN

En 1976, Hart y Mainous publicaron sus primeros resultados tras aplicar oxígeno hiperbárico a 69 pacientes con necrosis por radiación y consiguiendo la curación en la mayoría (99). Desde entonces esta terapia ha sido utilizada como tratamiento curativo de la ORN y/o preventivo administrándola en el preoperatorio y en el postoperatorio de pacientes con alto riesgo de desarrollar osteoradionecrosis maxilo-mandibular que deben someterse a una extracción dental u otra intervención quirúrgica oral.

Como protocolo, se recomiendan sesiones diarias de 60 a 90 minutos con oxígeno al 100% a presiones de 2,2 y 2,4 ATA durante al menos 15 días (96) para incrementar el oxígeno en los tejidos hipóxicos e inducir la neo-angiogéneiss, la proliferación de fibroblastos y la formación de colágeno. Se considera que la máxima estimulación de la neovascularización y de la fibrosis ocurre entre las 20 y 30 horas de exposición a oxígeno. El número de sesiones puede variar pero generalmente se recomiendan 20 sesiones preoperatorias y 10 postoperatorias (97,98). El objetivo de las sesiones postoperatorias es reducir la dehiscencia de suturas promoviendo la formación de colágeno y eliminando/reduciendo al máximo la hipoxia en el lecho quirúrgico (87).

Los resultados obtenidos hasta la fecha en la literatura sobre su eficacia son controvertidos y limitados, y sus porcentajes de curación varían de 15%-43% tras OHB frente a 18%-90% después de OHB combinado con cirugía (100). Varios autores han demostrado sus buenos resultados, tanto en animales como en humanos, tras su uso como terapia adyuvante al desbridamiento y al tratamiento antibiótico (101,102,103).

Estos resultados retrospectivos pronto establecieron que sin el tratamiento quirúrgico la monoterapia con OHB no puede resolver el proceso de la enfermedad en la mayoría de los casos (27) ya que esta técnica no puede revitalizar el hueso necrótico, por lo tanto, será esencial realizar un legrado óseo o una secuestrectomía como tratamiento principal. Maier et al.(104) mostró que la probabilidad de curación era igual en los pacientes que habían sido sometidos únicamente a tratamiento quirúrgico y antibioticoterapia con respecto a los que habían realizado, además, OHB postquirúrgica (MAIER). Otros autores han observado que hasta un 70% de los casos de ORN grado I y II muestran una respuesta favorable al tratamiento conservador (legrado óseo) sin la necesidad de OHB o cirugía radical (90,104). En los casos más severos o avanzados de ORN (fístula, fractura patológica) la resección mandibular con reconstrucción mediante injerto óseo vascularizado libre se ha convertido en el tratamiento estándar. Marx et al.(90) concluyó que la terapia preoperatoria con OHB es beneficiosa para mejorar la vascularización local con una tasa de éxito del 91%. Sin embargo, Cal et al.(82) han demostrado que el grupo de pacientes que había recibido previamente OHB y posteriormente eran sometidos a una mandibulectomía segmentaria con reconstrucción fueron significativamente más propensos a tener complicaciones postoperatorias en comparación con el grupo que no había realizado OHB (105).

Actualmente, existe una extensa bibliografía publicada sobre su uso aunque con escasos estudios randomizados, de calidad y metodología pobre, y diferentes criterios de inclusión lo que conlleva a resultados muy diversos y contradictorios. Su utilidad continua siendo cuestionada en múltiples estudios que demuestran su escaso beneficio para el tratamiento curativo de esta patología (106) ya que no existe evidencia clínica que apoye esta hipótesis

(107). No obstante, esta terapia ha demostrado ser útil en la prevención de las complicaciones tardías tras la radiación y puede resultar beneficiosa en la mejoría o estabilidad de los síntomas relacionados con la ORN como el dolor, el eritema y el edema (82).

### Tratamiento preventivo de la ORN

Varios ensayos clínicos randomizados han demostrado la disminución significativa de la incidencia de ORN en los pacientes de alto riesgo sometidos a tratamiento con OHB antes de realizar extracciones dentales en comparación con el grupo que realizó profilaxis antibiótica. Marx et al.(90) describió una incidencia de ORN en el grupo OHB del 5,4% y en el grupo de profilaxis antibiótica del 29,9%. Nabil y Samman (20) estimaron un 4% tras OHB y 6% tras el tratamiento con antibiótico. Una reciente revisión sistemática que incluyó 20 estudios experimentales y clínicos sobre el impacto de la OHB en la ORN concluyó que el 75% de los mismos mencionaban un efecto positivo en la prevención o en el tratamiento de la ORN aunque el 60% no incorporaban grupo control y la mayoría eran retrospectivos (108). En los estudios experimentales que evalúan la monoterapia con OHB no han mostrado efectos positivos en el tejido irradiado, mientras que ningún efecto negativo ha sido reportado.

Por el contrario, Annane et al. en 2004 (109) demostró tras un año de seguimiento en 68 pacientes que el uso de la OHB como tratamiento único preventivo no supone ningún beneficio en la disminución de la incidencia de la ORN con respecto al tratamiento con placebo (OHB 6/31 vs. placebo 12/37). Un reciente metanálisis (110) destacó que este ensayo clínico realizado por Annane et al. no siguió el régimen habitual de tratamiento para el manejo de la ORN, el cual se basa en OHB combinada con desbridamiento quirúrgico, y por lo tanto, puede no ser comparable con otros estudios ya que el tratamiento único con OHB no está recomendado por la Sociedad de Submarinismo y Medicina Hiperbárica (UHMS) (98). Además, las formas graves de ORN no se incluyeron en este estudio.

El metanálisis Cochrane (110) más actualizado sobre este tema sugiere que aunque existe evidencia sobre la asociación de la OHB a un mejor resultado en pacientes con lesiones tisulares por radiación (mejora la cicatrización de la mucosa, la restauración de la continuidad del hueso y disminuye la dehiscencia de la herida) no se ha demostrado que sea útil para la recuperación completa de la ORN ni para la reducción de su incidencia en pacientes irradiados que requieran extracciones dentales, por lo tanto, es necesario la realización de más ensayos aleatorizados con mayor rigor metodológico (111).

### El protocolo de tratamiento

Gran parte de la literatura clínica sobre la terapia de OHB ha seguido el protocolo propuesto por Marx para la estadificación y tratamiento de la ORN. Aunque esta práctica es apropiada para su uso clínico, no es útil para la investigación debido al sesgo de selección que se genera como resultado de la asignación de terapias más complejas a los pacientes más enfermos, alterando la fiabilidad del análisis retrospectivo. Es esencial que los casos sean comparables y que sólo se diferencien en el tratamiento recibido ya que sino podría suceder que los pacientes sanos con enfermedad leve sanen por sí solos y solo los casos más avanzados reciban OHB. Además aumento significativo de la tasa de mortalidad en los grupos de OHB sugiere que al menos algunos de estos pacientes podrían presentar enfermedad maligna persistente o recurrente, por lo tanto, la ORN podría haber sido mal diagnosticada (106,112).

A pesar de la dificultad actual para definir científicamente las mejores indicaciones y/o protocolos terapéuticos de esta técnica en el último congreso realizado por La Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología y el Comité Europeo para la Medicina Hiperbárica (111) se estipuló que la terapia de oxígeno hiperbárico debe ser administrada para prevenir la radionecrosis en pacientes irradiados que necesiten extracciones dentales siendo necesarios, al menos, 10 días tras las exodoncias antes de reiniciar la radioterapia. Se recomienda realizar 20 sesiones antes de la cirugía y 10 sesiones postoperatorias (112). Las exodoncias postradiación deben ser pospuestas, si es posible, hasta pasados 9-12 meses después de haber completado el tratamiento con la finalidad de disminuir el riesgo (113-116).

### *OHB y la colocación de implantes*

La colocación de implantes dentales en el paciente oncológico irradiado se ha considerado durante mucho tiempo como una contraindicación absoluta. En los años 90 aparecen los primeros estudios que demuestran la osteointegración de implantes en el hueso irradiado (117-119). Según Beumer et al.(120) la predictibilidad de los implantes dentales colocados en hueso irradiado depende del sitio anatómico seleccionado, de la dosificación recibida en el mismo, y del uso de OHB. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que tras la aplicación de 20 sesiones previas a la colocación y 10 postquirúrgica (90 min/sesión a 2,4 ATA) aumenta la tasa de osteointegración del IOI en el hueso irradiado e incluso en el hueso del colgajo libre microvascularizado (121).

### Situación actual de la OHB

Las investigaciones sobre el uso de OHB y el poder de los hallazgos clínicos son limitados debido a la falta de extensos ensayos clínicos controlados aleatorizados probablemente debido a las cuestiones éticas que plantea y a la necesidad de la inclusión de un mayor número de pacientes para poder detectar un beneficio clínicamente significativo. La terapia con OHB es cara, incómoda y su cumplimiento ha sido siempre un problema, por lo tanto, debido a estos factores y a los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la ORN, existe una tendencia generalizada a priorizar el tratamiento médico como primera opción.

#### Evidencia científica:

- Existe evidencia del beneficio en prevenir el desarrollo de la ORN tras las extracciones dentales en pacientes irradiados.
- No existe evidencia de que mejore los resultados en el tratamiento curativo de las ORN leves y moderadas, especialmente el tratamiento único con HBO.
- Existe beneficio tras su uso como terapia adyuvante al desbridamiento y al tratamiento antibiótico.
- Algunos artículos han demostrado que la OHB puede mejorar los resultados postquirúrgicos en los pacientes que necesitan resección mandibular.
- Un reciente estudio ha concluido que la OHB puede mejorar la calidad de vida de los pacientes en aspecto tales como la deglución, la consistencia salival, la xerostomía y el dolor oral tras la radiación (122).
- Puede resultar beneficiosa en la mejoría o estabilidad de los síntomas relacionados con la ORN como el dolor, el eritema y el edema (82).



En resumen, es esencial realizar más investigaciones, tanto clínicas como experimentales, antes de sacar conclusiones sólidas. El mecanismo de acción de la OHB debe ser más estudiado en los estudios experimentales para que sea posible implementarlos en la investigación clínica y generar un protocolo preciso para la prevención y el tratamiento de los efectos secundarios tardíos inducidos por la radiación en la región de la cabeza y el cuello.

## 1.4.2 El tratamiento quirúrgico

Los principales objetivos del tratamiento quirúrgico son:

- Eliminar las zonas de hueso necrótico/secuestros
- Incrementar el aporte vascular de los tejidos mediante la movilización de colgajos locoregionales y/o de injerto libres microvascularizados.
- Favorecer la función y la estética del aparato estomatognático.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico incluyen la presencia de: osteolisis del borde inferior mandibular, fractura patológica, fístula orocutánea y/o fracaso del tratamiento conservador. El tratamiento principal es el desbridamiento quirúrgico eliminando radicalmente todos los tejidos desvitalizados realizando el legrado óseo hasta que se produce el sangrado del hueso. Otras opciones quirúrgicas son la secuestrectomía, la alveolectomía con cierre primario, el cierre de la fístula orocutánea y, en casos más avanzados, la mandibulectomía segmentaria (57). El cierre del defecto intraoral y/o extraoral debe realizarse sin tensión y de forma hermética con el mínimo trauma tisular, siempre, mediante colgajos locoregionales de tejido sano. En el mismo acto quirúrgico es imprescindible obtener una muestra de las secreciones patológicas para realizar un estudio microbiológico y, al mismo tiempo, hacer una biopsia para descartar una posible recidiva neoplásica local.

El protocolo de tratamiento propuesto por Marx en 1983 (27) estableció que los pacientes que presentaban signos de progresión de la ORN después de la terapia conservadora eran tributarios a una resección radical de la zona mandibular afectada seguida de una reconstrucción con injerto óseo no-

vascularizado. Desde la introducción de dicho protocolo se han producido grandes avances en las técnicas quirúrgicas, entre otras, las reconstrucciones con colgajos microvascularizados (16,20,39,46).

Por razones funcionales y estéticas, una resección ósea significativa asociada a un defecto tisular necesita una reconstrucción mandibular para restablecer su continuidad mediante placas de osteosíntesis, injerto óseo autólogo, colgajo local o colgajo óseo vascularizado, el cual representa la modalidad reconstructiva más efectiva. Las zonas dadoras de colgajos óseos más utilizadas son: el peroné, la escápula y la cresta ilíaca. El colgajo óseo de peroné se ha convertido en la primera opción terapéutica reconstructiva en los defectos >5cm debido a la calidad y cantidad ósea. Si únicamente es necesario aportar tejido blando se puede utilizar el colgajo radial (defecto limitado de partes blandas) y el colgajo anterolateral de muslo (gran defecto de partes blandas) (123,124). En aquellos pacientes que no son tributarios a realizar una reconstrucción microquirúrgica debido a sus comorbilidades asociadas (enfermedad vascular periférica) o su expectativa de vida limitada, es posible utilizar colgajos regionales pediculados como por ejemplo el colgajo de músculo temporal para defectos del maxilar superior.

### **1.4.3 El tratamiento molecular biológico**

El uso de moléculas biológicas para el tratamiento de la ORN ha sido investigado. Los sustitutos óseos y las citoquinas angiogénicas están diseñados con el fin de mejorar técnicas de injerto o evitar la cirugía y la morbilidad del sitio donante. Un reciente artículo utilizó las células obtenidas del aspirado medular de cresta ilíaca para tratar un caso de ORN con fractura patológica mandibular. Las células madre fueron inoculadas conjuntamente con la placa de osteosíntesis obteniendo una rápida osteogénesis, reinervación del nervio facial y regeneración cutánea (125). No obstante, existe escasa investigación en este campo.

### **1.4.4 El tratamiento médico**

Diversos fármacos (D-penicillamine, colchicine, interferon gamma, inhibidor de la angiotensina II) utilizados en estudios in vitro/in vivo con animales y en células humanas han mostrado un efecto favorable, sin embargo, no han sido efectivos en humanos debido a su toxicidad (126). Los recientes conocimientos publicados sobre su fisiopatología basados en el concepto de fibrosis radio inducida (RIF) ha permitido incorporar un nuevo régimen terapéutico con Pentoxifilina y Tocoferol.



## 1.5. PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL

### 1.5.1 Los fármacos

La **pentoxifilina** es un derivado de la metilxantina que ejerce un efecto anti-TNF alfa, incrementa la flexibilidad de los eritrocitos, produce vasodilatación, inhibe reacciones inflamatorias in vivo y ha mostrado in vitro una reducción de la proliferación de fibroblastos, la producción de ECM y la actividad colganeasa. Cada comprimido de liberación prolongada contiene 400 mg de pentoxifilina y 23,33 mg de lactosa. Tras su administración oral es prácticamente absorbida y sus metabolitos aparecen en plasma rápidamente alcanzando los niveles de pico plasmático durante la primera hora. La vida media de eliminación de su metabolito es de 60 a 90 minutos y su excreción es, fundamentalmente, vía urinaria (96%). Este fármaco ha demostrado eficacia en el alivio de los síntomas del síndrome de distrés respiratorio agudo y es utilizado clínicamente en el manejo de las enfermedades vasculares, especialmente en la disfunción microcirculatoria.

El **tocoferol** es el nombre de varios compuestos orgánicos conformados por varios fenoles metilados, que forman una clase de compuestos químicos llamados tocoferoles de los cuales varios actúan como Vitamina E. Las cápsulas suelen ser de 200UI y 400UI. Este fármaco es un antioxidante que posee la propiedad de proteger a los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas y otras estructuras celulares de la peroxidación lipídica además de inhibir parcialmente a TGF-beta1. Varios metaanálisis han demostrado que el tratamiento con Vitamina E no se relaciona con un aumento de la mortalidad en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular crónica (128), aunque

existe otro estudio que concluyó que una dosis diaria superior a 400UI durante más de un año puede incrementar la mortalidad en estos pacientes (129). Es importante tener en cuenta que posee propiedades antagonistas de la vitamina K, y por lo tanto, puede inducir cambios en la coagulación (130).

Hasta la actualidad, la pentoxifilina ha sido utilizada para tratar la fibrosis radica de los tejidos blandos y, su uso aislado, ha demostrado una reducci3n del tiempo de curaci3n de las heridas superficiales (131,132). Futran et al. (133) mostr3 que 1200 mg/día de pentoxifilina acelera la curaci3n de las lesiones mucosas inducidas por radiaci3n en 9 de 12 casos de necrosis de los tejidos blandos intraorales sin osteoradionecrosis. En 1989 Dion et al.(131) realiz3 el primer experimento con ratones donde prob3 la eficacia de la monoterapia con pentoxifilina en la reducci3n de las lesiones radioinducidas de los tejidos. Posteriormente administr3 el mismo farmaco a 15 pacientes que presentaban necrosis de la mucosa oral (4), de la mucosa genital (4) y de la piel (7) obteniendo mejoría clínica en el 87% (13/15) tras 9 semanas de tratamiento. Este potencial clínico de la pentoxifilina ha sido sugerido en varias series observacionales donde concluyen que tras la RT el uso de este farmaco condiciona una reducci3n parcial de la fibrosis de los tejidos blandos, y una curaci3n de la osteoradionecrosis. A parte de este uso, Chua et al. (134) mostr3 una mejoría de 4mm en el grado de apertura oral en 16 pacientes que presentaban trismus tras 8 semanas de tratamiento con pentoxifilina. Sin embargo, la concentraci3n necesaria de este farmaco para suprimir la síntesis de colágeno ha demostrado ser extremadamente t3xica, lo que su administraci3n aislada no constituye un tratamiento antifibr3tico aceptable (39). La combinaci3n de pentoxifilina con tocoferol ha demostrado ser más eficaz que el placebo siendo superior a la monoterapia con cualquiera de los

agentes (135) gracias a su efecto sinérgico. Recientes estudios in vitro han demostrado que la terapia combinada PVe provoca una reducción de la fibrosis mediante la reducción de la proliferación de los fibroblastos(127,136).

El uso combinado de PVe se encuentra limitado en:

- Pacientes de edad avanzada
- Niños
- Pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes (acenocumarol, warfarina), fármacos hipoglucemiantes o antihipertensivos: es muy importante monitorizar a estos pacientes ya que se pueden agravar los efectos de esta medicación, pudiendo llegar a ser necesario reducir la dosis de los mismos.
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal: comporta un aumento de la biodisponibilidad del metabolito PVe.

El uso combinado de PVe se encuentra contraindicado en:

- Intolerancia a la pentoxifilina, metilxantinas (teofilina) o a algún componente de su formulación.
- Intolerancia a los tocoferoles o sus derivados.
- Accidente cerebro-vascular reciente (<6 meses)
- Hemorragia retiniana reciente (<6 meses)
- Infarto agudo de miocardio reciente (<6 meses)
- Enfermedad coronaria severa

La incidencia de sus efectos adversos es menor al 1% siendo los más frecuentes: los gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarreas) los cuales son dosi-dependiente, por lo que, si el paciente presenta síntomas una opción podría ser reducir la dosis. Otras reacciones adversas menos frecuentes son:



taquicardia, arritmia, vértigo, cefalea, fatiga, shock anafiláctico, angioedema, anorexia, anemia aplásica, meningitis aséptica, visión borrosa, dolor torácico, colecistitis, conjuntivitis, depresión, alucinaciones, hepatitis, hipotensión, leucemia, leucopenia, disminución enzimas hepáticas, pancitopenia, escotoma, convulsiones y trombocitopenia (137-140).

### **1.5.2 Su uso combinado**

En 1998, Delanian et al.(141) publicaron el primer caso tratado con tratamiento combinado de pentoxifilina (800mg/día) y tocoferol (1000UI/día) en una paciente que presentaba una fibrosis cervicoesternal tras haber recibido quimiorradioterapia por un carcinoma de tiroides 10 años antes y que consiguió curación completa a los 18 meses de tratamiento. Un año después iniciaron el primer ensayo clínico de fase II con 43 pacientes donde se incluyeron un total de 50 áreas con fibrosis radioinducida (RIF) sintomáticas bajo terapia con PVe durante 12 meses objetivando una regresión clínica progresiva del 66% y mejoría funcional de todas las lesiones evaluadas (137). Los resultados obtenidos fueron confirmandos histológicamente en un segundo estudio experimental con animales obteniendo una regresión del 70% del volumen de RIF tras 6 meses de tratamiento (76) y, posteriormente, en el primer ensayo clínico aleatorizado con 24 pacientes divididos en 4 grupos donde se comparó el tratamiento con PVe, PTX+placebo, Vit E+placebo y doble placebo observándose una reducción significativa de superficie RIF en el grupo PVe con respecto al resto (PVe 60% vs. placebo 43%) tras 6 meses (127).

En el 2011, Macleod et al. (142) publicó una serie retrospectiva de 12 pacientes que habían recibido PVe durante una media de 14,8 meses

observando mejoría en 5 pacientes, estabilidad en 5 y empeoramiento en 2 requiriendo cirugía reconstructiva microvascular. Otro estudio retrospectivo analizó 62 pacientes diagnosticados de ORN que recibieron tratamiento con PVe durante una media de 237 días (49). El uso de PVe consiguió la curación del 56% (14/25) tras una media de 8 meses de tratamiento pero, paradójicamente, cuando se combinó con antibióticos, solamente se observó mejoría en el 27% (6/22). Además, cuando el origen de la ORN fue espontáneo se alcanzó la curación en el 68% pero cuando la causa fue inducida (exodoncia) no hubo respuesta (49). Recientemente en 2014 un centro hospitalario publicó los resultados retrospectivos del análisis clínico de los pacientes diagnosticados de osteoradionecrosis tras la implementación en su centro de un nuevo protocolo médico basado en la administración de pentoxifilina 800mg/día, tocoferol 1000UI/día y doxiciclina 100mg/día (143). Tras la incorporación del nuevo protocolo obtuvieron una tasa de curación y estabilidad clínica del 70% en los pacientes con estadio I-II, y una estabilidad clínica, sin ningún caso de curación, en el 40% del grupo con estadio III. Los pacientes que no respondieron al tratamiento conservador se analizaron adicionalmente según la necesidad de reconstrucción mandibular. Antes de la introducción del nuevo protocolo el 51% (20/39) de los pacientes requirieron resección y reconstrucción con colgajo libre, sin embargo, una vez iniciado el nuevo manejo médico tan sólo el 25% (8/32) necesitó cirugía (143). Ese mismo año Lyons et al. (144) publicó un ensayo clínico donde estratificó a 85 pacientes según su estadio clínico de la ORN y observó que en estadios leves el porcentaje de curación fue del 60,7% (17/28), en estadios moderados del 28,5% (2/7) y en estadios avanzados no observó ninguna curación. Los resultados de estos estudios refuerzan la teoría sobre el beneficio curativo del tratamiento PVe en estadios leve-moderado. Estos resultados reforzarían los

datos publicados por D'Souza. Posteriormente Hayashi et al. (140) publicó un estudio retrospectivo donde observó una curación del 85% en un grupo de 13 pacientes tras una media de 13,5 meses, no obstante, el resultado no se encuentra estratificado según el estadio.

Por otro lado, no existe un consenso universal en cuanto a las dosis terapéuticas de PVe, a pesar de todo, la gran mayoría de estudios publicados administran: pentoxifilina 800mg/día y tocoferol 1000UI/día.

### **1.5.3 Pentoxifilina y Tocoferol como tratamiento preventivo**

Un reciente estudio observacional analizó de manera retrospectiva la utilidad clínica del tratamiento combinado con pentoxifilina (800mg/día) y tocoferol (1000UI/día) (PVe) como tratamiento preventivo de la ORN en pacientes que habían recibido previamente radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello y, además, eran tributarios a realizar extracciones dentales (145). Se realizaron 390 exodoncias en un total de 82 paciente tras una media de 95 meses postradioterapia y sólo uno (1,2%) desarrolló ORN. Los pacientes habían tomado PVe durante una media de 11 semanas antes de la cirugía y 13,6 semanas después de la operación. 30 pacientes (24%) recibieron al mismo tiempo antibiótico antes de las extracciones y 77 (94%) lo recibieron durante el postoperatorio (49 recibieron penicilina y el resto penicilina con metrodinazol). Sin embargo, el hecho de haber administrado antibiótico al 94% de los pacientes durante el postoperatorio puede enmascarar el resultado.

#### 1.5.4 Pentoxifilina, Tocoferol y Clodronato

Posteriormente han sido varios los autores que han añadido clodronato (1600mg/día) al tratamiento con PVe en los casos más severos de ORN. El clodronato es un bifosfonato oral no-nitrogenado de primera generación utilizado para el tratamiento de la osteoporosis y la hipercalcemia secundaria a neoplasias malignas debido a su efecto reabsortivo a nivel óseo al reducir la actividad de los osteoclastos, disminuir la proliferación de fibroblastos (146) y favorecer la formación de hueso por parte de los osteoblastos (147). A pesar de que los bifosfonatos están claramente implicados en la osteonecrosis mandibular inducida por fármacos, el clodronato no ha sido relacionado con ese efecto hasta el momento ya que es el único con capacidad de estimular los osteoblastos (57,148). A diferencia del resto de bifosfonatos, el clodronato tiene una significativa acción directa en la células osteoblásticas, incrementando la formación ósea sin actividad antiangiogénica (149). Su administración a largo plazo es correctamente tolerada (150).

En 2002, Delanian et al.(30) administro PENTOCLO a una paciente de 68 años con una extensa lesión fibrótica preesternal 15x11cm con orificio fistuloso asociada a una severa osteoradionecrosis del esternon de 7x4cm alcanzando la curación completa tras 3 años. Antes de iniciar dicho tratamiento administró a los pacientes en una primera fase un protocolo diario antibiótico y antiinflamatorio con Amoxicilina-Acido clavulanico 2g, ciprofloxacino 1g, fluconazol 50mg y prednisona 20mg durante 4-6 semanas para controlar la inflamación aguda y resolver el cuadro infeccioso antes de la terapia PENTOCLO. Algunos autores han comprobado que esté protocolo médico inicial

antiséptico y antiinflamatorio es relativamente ineficaz por sí solo para revertir el proceso de radionecrosis (29). Tras estos hallazgos, se intentó demostrar el efecto beneficioso de la asociación de clodronato a la terapia con PVe (151). Inicialmente se administró PVe a 18 pacientes y, posteriormente, se añadió clodronato (1600mg/día) en los 8 casos más severos de ORN que no mostraron mejoría tras los 3 primeros meses de tratamiento con PVe. El 89% (16/18) de los pacientes alcanzaron la curación completa y una mejoría sintomática en una media de 6 meses. En vista de los buenos resultados obtenidos, en 2011, se llevó a cabo otro estudio clínico con 54 pacientes que presentaban ORN refractaria al tratamiento conservador con OHB y al tratamiento quirúrgico (57). Administraron PENTOCLO desde el inicio y obtuvieron una curación del 100% de los pacientes tras una media de tratamiento de 9 meses. Un total de 36 pacientes presentaron secuestrectomía espontánea y, en todos ellos, se observó una clara mejoría sintomatológica estimada mediante la escala de valoración LENT-SOMA (SOMA inicial=15,7p vs. SOMA 36 meses=0,4p).

Robard et al.(60) realizó recientemente otro estudio prospectivo donde un grupo de 25 pacientes diagnosticados de ORN recibieron el mismo protocolo propuesto por Delanian et al. durante un periodo de 12 meses obteniéndose la curación en el 60% (16/27) tras una media de 110 días de tratamiento siendo más rápida en los pacientes que habían recibido sólo RT (49 días) con respecto a los que realizaron quimiorradioterapia concomitante (167 días). En el análisis por subgrupos se observó menor curación o mejoría en los pacientes que no habían cesado el consumo de alcohol y tabaco durante su participación. Es importante destacar que se realizó legrado óseo durante el tratamiento al 45%

de los pacientes (12/27) y en un pequeño porcentaje de casos no representativo mejoró la apertura oral y disminuyó el consumo de analgésicos.

No existe ningún protocolo establecido sobre las dosis terapéuticas, a pesar de todo, la gran mayoría de estudios publicados administran: pentoxifilina 800mg/día, tocoferol 1000UI/día y clodronato 1600mg/día (57, 60, 151).

### 1.5.5 Revisión sistemática: datos actuales

Previo inicio del presente ensayo clínico se realizó un artículo científico de revisión sistemática donde se pretendía evaluar el beneficio de curación que aporta el tratamiento combinado de PVE y PENTOCLO (Anexo 2). Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se identificaron 10 artículos. Las conclusiones obtenidas fueron las siguientes:

- Ninguno de los estudios era aleatorizado o controlado.
- Únicamente 5/10 artículos eran prospectivos (57, 60, 140, 144, 151).
- La duración mínima del tratamiento para conseguir la curación no ha sido determinada aunque se ha observado que tiempos inferiores a los 18 meses se asocian a un efecto rebote y tratamientos superiores a los 2-3 años son innecesarios (60).
- La mayoría de los autores han clasificado a los pacientes según el área de hueso expuesto.
- El tiempo de seguimiento varía entre 1 mes a 10 años, con una media de curación de 6 a 13 meses y un porcentaje de curación completa o mejoría clínica superior al 60% en la mayoría de los casos.
- Es importante destacar durante la fase aguda, algunos autores, como Delanian (57, 151) y Robard (60), están a favor de administrar un tratamiento antibiótico y antiinflamatorio de 2-4 semanas de duración antes de iniciar la terapia antifibrogénica con la finalidad de resolver la osteitis y obtener un efecto curativo mayor. Sin embargo, la mayoría de los artículos no especifican si el paciente ha recibido antibiótico previamente o simultáneamente al tratamiento.

- Tan sólo 5 estudios han indicado si fue necesario realizar desbridamiento o secuestrectomía ósea durante el tratamiento (57, 60, 144, 151, 155).
- Los estadios más avanzados requieren mayor tiempo de tratamiento (60, 143).
- Según los datos analizados, las mejores tasas de curación y mejoría clínica tienen lugar en los estadios leves y moderados de ORN (60, 143, 144).
- En los casos más avanzados o refractarios de ORN (fractura patológica, fístula orocutánea) el tratamiento quirúrgico, a día de hoy, es la única opción terapéutica disponible (57, 151).
- La terapia con PVe y PENTOCLO ha presentado hasta la fecha una buena tolerancia y adherencia por parte del paciente.
- Es una terapia fácil de administrar y sin efectos adversos importantes descritos.
- Ninguno de los fármacos incluidos en dichas terapias ha demostrado, por sí solo, eficacia en resolver completamente casos de ORN (152).
- Hasta el momento ningún estudio experimental con PVe o PENTOCLO ha incluido pacientes con enfermedad neoplásica activa ya que se desconoce su interferencia con el cáncer (57).
- Aunque el uso de PVe y PENTOCLO en el área maxilofacial es relativamente nuevo, esta combinación terapéutica presenta unos resultados bien establecidos a lo largo del tiempo en el tratamiento de la fibrosis radio-inducida y la osteoradionecrosis en otros lugares anatómicos.
- Son necesarios más ensayos clínicos prospectivos randomizados controlados para corroborar los datos actuales y determinar la dosis óptima de estos fármacos.





## 2. Justificación del estudio



La osteoradionecrosis sigue siendo la complicación más problemática, y generalmente irreversible, que ocurre después de la utilización de la radioterapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, generalmente durante los primeros 3 años tras su finalización. Su incidencia es variable según los diferentes estudios realizados (de 0,4% hasta el 56%) y su abordaje diagnóstico-terapéutico es complejo. Esta patología es un proceso que se caracteriza por la exposición intraoral de hueso necrótico el cual se vuelve gradualmente más hipocelular (menos osteoblastos) y se evidencia una menor formación de matriz ósea compensada con una mayor fibrosis. A pesar de los avances en las técnicas de radioterapia la osteoradionecrosis continúa siendo una entidad frecuente y casi siempre severa, requiriendo en muchos casos un tratamiento rápido y agresivo. Su prevención es, sin duda, el principal objetivo ya que no existe ninguna terapia definitiva curativa. Por este motivo, sería de gran utilidad poder disponer de otros métodos terapéuticos más conservadores con el fin de conseguir su curación o de evitar la progresión a estadios más severos.

Los nuevos estudios sobre su fisiopatología han proporcionado un nuevo enfoque terapéutico basado en las propiedades antioxidantes y antifibróticas de los fármacos Pentoxifilina y Tocoferol. La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina que aporta varios efectos considerados beneficioso en el tratamiento de la osteoradionecrosis, incluyendo la dilatación vascular y la mejoría del flujo sanguíneo. Además, la pentoxifilina tiene actividad anti-TNF- $\alpha$  que podría reducir la proliferación de fibroblastos y la cascada de citoquinas producidas en la ORN. El Tocoferol es una vitamina liposoluble (vitamina E) con propiedades antioxidantes capaz de neutralizar sustancias oxidantes involucradas en la patogénesis de la osteoradionecrosis responsables de la

peroxidación de las membranas celulares y también muestra un efecto parcial inhibitorio de TGF- $\beta$ 1. Este efecto antioxidante y antifibrótico ha sido demostrado en diversos experimentos in vitro, en animales y en pacientes con lesiones fibróticas radioinducidas tras el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello observándose una disminución y una curación más rápida de la necrosis presente en los tejidos blandos radiados. Además, esta terapia presenta escasos efectos adversos consiguiendo una gran tolerancia, adhesión y cumplimiento por parte de los pacientes.

El propósito de nuestro estudio se basa en comprobar si gracias al tratamiento farmacológico diario con Pentoxifilina y Tocoferol en los pacientes diagnosticados de osteoradionecrosis es posible una disminución de la exposición ósea intraoral consiguiendo, incluso, su curación completa para poder incluir dicha terapia en el protocolo de nuestro centro para el manejo de esta patología. Para alcanzar este objetivo el presente ensayo clínico pretende comparar un grupo control, el cual realizará el tratamiento estándar que se realiza actualmente en el servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebron, frente a un grupo experimental que realizará la terapia con Pentoxifilina y Tocoferol.

# 3. Hipótesis y Objetivos



## **HIPÓTESIS**

**H1:** El tratamiento farmacológico diario con Pentoxifilina y Tocoferol en los pacientes diagnosticados de osteoradionecrosis mandibular tras el tratamiento con radioterapia del cáncer de cabeza y cuello reduce parcial o completamente la ulceración de la mucosa oral asociada a exposición ósea.

**H0:** El tratamiento farmacológico diario con Pentoxifilina y Tocoferol en los pacientes diagnosticados de osteoradionecrosis mandibular tras el tratamiento con radioterapia del cáncer de cabeza y cuello no reduce ni parcial ni completamente la ulceración de la mucosa oral asociada a exposición ósea.



## OBJETIVOS

### Objetivo Principal:

- Evaluar clínicamente si en los pacientes diagnosticados de osteoradionecrosis mandibular del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebrón existe una disminución significativa de la ulceración de la mucosa intraoral asociada a exposición ósea en el grupo experimental tras el inicio del tratamiento farmacológico con Pentoxifilina y Tocoferol durante un mínimo de 6 meses y un máximo de 18 meses con respecto al grupo control.

### Objetivos Secundarios:

- Evaluar si existen diferencias significativas con respecto a la apertura oral máxima voluntaria entre el grupo experimental tras el inicio del tratamiento con respecto al grupo control.
- Analizar mediante técnicas de procesamiento avanzado sobre imágenes de ortopantomografías los cambios que se producen sobre la microestructura ósea mandibular tras el tratamiento con PVe y evaluar si existen diferencias significativas entre ambos grupos.



# 4. Material y Métodos



### Tipo de estudio

El estudio consisten en un ensayo clínico prospectivo abierto unicéntrico nacional randomizado mediante aleatorización simple con un grupo experimental y un grupo control sin placebo.

### Tamaño muestral

El tamaño de la muestra fue calculado con la colaboración del Servicio de Estadística y Bioinformática del Institut de Reserva Vall d'Hebron (VHIR) mediante la prueba T de Student para dos muestras independientes según los datos obtenidos en los últimos estudios publicados. Para observar una reducción de 12 mm en el grupo experimental y una reducción al azar de 2 mm en el grupo de control serian necesarios un total de 12 pacientes por grupo con un nivel de significación del 5% y una potencia del 80% (Tabla 6).

H0: Media1=Media 2

H1: Media1>Media 2

Tabla 6. Cálculo del tamaño muestral mediante la prueba T de Student.

Power	N1	N2	Ratio	Alpha	Beta	Mean1	Mean2	S1	S2
0.84761	9	9	1.000	0.0500	0.15239	12.0	0.0	8.0	8.0
<i>0.83295</i>	<i>12</i>	<i>12</i>	<i>1.000</i>	<i>0.0500</i>	<i>0.16705</i>	<i>12.0</i>	<i>2.0</i>	<i>8.0</i>	<i>8.0</i>
0.80704	17	17	1.000	0.0500	0.19296	12.0	4.0	8.0	8.0
0.80141	29	29	1.000	0.0500	0.19859	12.0	6.0	8.0	8.0

Por lo tanto, para poder conseguir la H1 se necesitan *un mínimo de 24 pacientes.*

## **Ética y legislación**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitari Vall d'Hebrón en Abril del 2015 (Anexo 4) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en Septiembre del 2015 (Anexo 5). Previo inicio del ensayo clínico se entregó una hoja de información del estudio al paciente y se hizo firmar un Consentimiento Informado tal y como recogen los Principios de la Declaración de Helsinki (Anexo 6).

## **Población a estudio**

El presente ensayo clínico va dirigido a todos los pacientes diagnosticados hasta la fecha previa al inicio del estudio de osteoradionecrosis maxilomandibular por el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebrón tras el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello con radioterapia.

## **Diagnóstico y Recogida de datos**

El diagnóstico efectuado ha sido según la anamnesis, la exploración física y la pruebas complementarias radiológicas.

- Anamnesis: durante la historia clínica se anotó: género, edad, número de teléfono, consumo de alcohol y/o tabaquismo (indicando la cantidad y duración en caso afirmativo), antecedentes patológicos, medicación habitual y alergias o reacciones adversas farmacológicas. El principal criterio para el diagnóstico de osteoradionecrosis ha sido descartar la ingesta de bifosfonatos orales o endovenosos.

- Exploración Física: se ha tenido en cuenta la apertura oral máxima voluntaria, supuración intraoral, la fistulización orocutánea y, especialmente, la ulceración de la mucosa oral asociada a exposición ósea.
- Mediciones: la ulceración de la mucosa intraoral a sido evaluada mediante una regla milimétrica flexible estéril de un solo uso (Figura 6) y un pie de rey digital para medir la apertura oral máxima voluntaria (Figura 7).



Figura 6. Regla milimétrica flexible



Figura 7. Pie de rey digital

- Pruebas complementarias radiológicas: la ortopantomografía es la prueba fundamental que nos permite identificar áreas de irregularidad en el contorno óseo alveolar del maxilar y la mandíbula.
- Recogida de datos: Los datos clínicos registrados incluyen la fecha del diagnóstico del tumor primario, su localización y estadio tumoral, el tratamiento recibido (radioterapia neoadyuvante/postadyuvante, quimioterapia, cirugía), la aparición de cualquier otro tumor primario o recidiva tumoral a nivel de cabeza y cuello, el intervalo de tiempo desde la aplicación de la radioterapia hasta el diagnóstico de la osteoradionecrosis, los posibles factores causales y el tratamiento recibido antes y después de su inclusión en el estudio (Anexo 6).

**Criterios de Inclusión:**

Pacientes diagnosticados de osteoradionecrosis mandibular tras el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello con radioterapia por el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebrón independientemente del género, edad o estadio.

**Criterios de Exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con signos de enfermedad neoplásica activa o metastásica en el momento de la inclusión.
- Pacientes que hayan presentado accidente cerebro-vascular, hemorragia retiniana o infarto de miocardio reciente (<6 meses).
- Pacientes que presenten algún trastorno de la coagulación.
- Pacientes con reacciones de hipersensibilidad o intolerancia a la pentoxifilina, metilxantinas (teofilina) o algún componente de su formulación.
- Pacientes con intolerancia a los tocoferoles (vitamina E) o a algunos de sus excipientes (especialmente la lactosa).
- Pacientes con comorbilidades médicas que impidan realizar correctamente el tratamiento.
- Pacientes con osteoradionecrosis que requiera cirugía mayor (resección mandibular).
- Pacientes con osteoradionecrosis que se encuentren en el momento de la inclusión bajo tratamiento con antibiótico o realizando cámara hiperbárica.
- Pacientes con osteoradionecrosis que presenten signos de infección activa.



### **Criterios de retirada de los sujetos:**

- Una vez transcurridos los 18 meses.
- Si existen comorbilidades asociadas o reacciones adversas que impidan continuar la terapia.
- Si se observa alguna reacción adversa o intolerancia al tratamiento.
- Si existe progresión o empeoramiento de la osteoradionecrosis y fuese necesario realizar tratamiento con antibiótico, cámara hiperbárica o cirugía mayor.
- Negativa del paciente a continuar en el estudio

Si existe una retirada prematura de los sujetos por alguno de los anteriores motivos no serán reemplazados. Una vez interrumpido el tratamiento los pacientes continuarán realizando el protocolo de seguimiento habitual del servicio que consiste en visitas clínicas periódicas con pruebas radiológicas de control anuales.

## **Aleatorización y Grupos de tratamiento**

Aleatorización: una vez incluidos los pacientes en el estudio, tras la firma del consentimiento informado, se realizó una aleatorización simple abierta mediante sobres cerrados donde se indicaba si pertenecería al grupo control o al grupo experimental. Tras la apertura del sobre el tratamiento a realizar será conocido tanto por el evaluador como por el paciente.

Grupo Experimental: 13 pacientes realizaron un tratamiento diario vía oral con 800mg de Pentoxifilina (2 comprimidos al día de 400mg) y 1000UI de Tocoferol (2 comprimidos al día de 400UI y 1 comprimido de 200UI) durante un mínimo de 6 meses y un máximo de 18 meses. Ambos fármacos están aprobados y autorizados por la AEMPS y fueron suministrados gratuitamente al paciente por el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial en consultas externas durante las visitas clínicas hasta la finalización del estudio.

Grupo Control: 12 pacientes continuaron realizando el manejo terapéutico que se lleva a cabo actualmente en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial que consiste en un control clínico semestral en consultas externas mediante exploración física y la realización de pruebas complementarias radiológicas semestrales o anuales, según el criterio médico, para valorar la estabilidad o progresión de la osteoradionecrosis.

## Tratamiento

Los fármacos utilizados en el grupo experimental son:

- Pentoxifilina 400mg (Figura 8): 2 comprimidos 400mg.
- Tocoferol 400UI y 200UI (Figura 9): 2 comprimidos 400UI y 1 comprimido 200UI.

Los 5 comprimidos deben administrarse vía oral, sin deshacerlos o masticarlos, de manera simultánea y en el mismo momento del día durante todo el tratamiento.



Figura 8. Comprimidos de Pentoxifilina 400mg



Figura 9. Comprimidos de Tocoferol 400 UI y 200UI

Primera Visita (M0): realización de la anamnesis y exploración física, la recogida de datos, la aceptación del consentimiento informado, la inclusión del paciente en el estudio mediante aleatorización simple, la realización de fotografías clínicas (intra/extraorales) y entrega de la medicación al grupo experimental.

Seguimiento: los pacientes de ambos grupos fueron evaluados por el mismo cirujano maxilofacial en todas sus visitas hasta la finalización del ensayo clínico. Las visitas sucesivas de control se realizaron los meses: 1 (M1), 3 (M3), 6 (M6), 9 (M9), 12 (M12) y 18 (M18). En casa visita se llevo a cabo una exploración física orocervical con especial interés en el tamaño de la exposición ósea intraoral utilizando una regla milimétrica flexible estéril de un solo uso (mm2) y en el grado de apertura oral máxima voluntaria realizando la medición mediante un pie de rey digital. En las visitas M0, M6, M12 y M 18 se realizó una ortopantomografía. En el caso de empeoramiento clínico o signos que sugiriesen una progresión de la osteoradionecrosis se realizó un TC mandibular, el cual fue evaluado por el mismo cirujano maxilofacial, para valorar la necesidad de realizar cirugía menor (legrado óseo) o mayor (resección mandibular amplia). Si durante el seguimiento se observasen signos que sugiriesen infección del foco de osteoradionecrosis se remitiría una muestra de exudado patológico para estudio microbiológico y se iniciaría tratamiento antibiótico individualizado en función de los resultados. Así mismo, se solicitaría valoración por parte del servicio de Infecciosas de nuestro mismo centro hospitalario para determinar la duración de la antibioticoterapia. En ambas circunstancias, el paciente sería retirado del ensayo clínico y, si perteneciese al grupo experimental, suspendería la terapia con Pentoxifilina y Tocoferol.

## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico ha sido llevado a cabo en la Unidad de Estadística y Bioinformática (UEB) del Instituto de Investigación del Hospital de Vall Hebrón (VHIR).

El principal objetivo del análisis estadístico ha sido el análisis exploratorio del conjunto de pacientes y la comparación entre los distintos grupos (control y experimental).

Todos los análisis han sido realizados con el programa estadístico “R”( R versión 3.3.3 (2017-03-06), Copyright (C) 2015 The R Foundation for Statistical Computing ).

ANÁLISIS EXPLORATORIO: análisis descriptivo donde se muestra un resumen general de los datos.

COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS: test de comparación entre grupos para evaluar si existen diferencias entre las variables clínicas.

## **Protección de datos**

Los datos personales que se han utilizado en el estudio son el nombre y apellidos, el número de historia clínica, la edad y el número de teléfono para realizar un control postoperatorio.

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales obtenidos han sido los necesarios para cubrir las finalidades del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparece su nombre, y su identidad no ha sido revelada a ninguna persona excepto para cumplir con las finalidades del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable ha sido conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad.

Los monitores del estudio, así como las autoridades sanitarias han tenido acceso a la historia clínica del participante en cualquier momento si lo han encontrado necesario. Así como los pacientes han tenido derecho al acceso, rectificación o cancelación de sus datos.





# 5. Resultados





## 5. 1. Muestra

Se han analizado los datos procedentes de 25 pacientes, a los cuales se les realizó un seguimiento durante los meses 1, 3, 6, 9, 12 y 18 desde Mayo 2015 hasta Enero 2017. La media de edad fue de 66 (58-73) años con un total de 20 hombres (80%) y 5 mujeres (20%). Los sujetos fueron aleatorizados hasta conseguir un grupo control de 12 pacientes y un grupo experimental de 13 pacientes, el cual realizó un tratamiento diario con Pentoxifilina 800mg y tocoferol 1000UI. En cada visita clínica se realizaron fotografías intraorales de cada paciente (Anexo 7). En el Anexo 8 se muestran la tabla con la recogida de datos clínicos de cada paciente para las diferentes variables.

## 5. 2. Análisis de los datos clínicos

Si analizamos los datos clínicos de las variables EO y AO obtenidos en la primera visita M0 y los comparamos con los de la última visita M18 (Anexo 8) observamos que:

### Variable EO

- Grupo control:
  - 5/12 (42%) mostraron disminución de la EO
  - 2/12 (16%) estabilidad de la EO
  - 5/12 (42%) aumento de la EO
- Grupo experimental:
  - 11/13 (85%) mostraron disminución de la EO: 9/13 curación (0x0mm) y 2/13 mínima ulceración (2x1mm).
  - 1/13 (7%) aumento de la EO
  - 1 paciente retirado del estudio por empeoramiento de su patología de base.

### Variable AO

- Grupo control:
  - Disminución del grado de apertura oral una media de -0,66mm.
- Grupo experimental:
  - Aumento del grado de apertura oral una media de +0,69mm.

Es importante destacar que en el grupo experimental 6 pacientes (6/13) presentaron varios episodios de secuestrectomía espontánea en comparación al grupo control donde este evento no se objetivó en ningún paciente (0/12).

### 5. 3. Pérdidas y efectos adversos

22 pacientes completaron con éxito el ensayo clínico. Los pacientes nº 4, nº 14 y nº 20 tuvieron que abandonar el estudio antes de los 18 meses debido al empeoramiento de su patología de base:

Paciente nº 14: abandono en la visita M12 debido al empeoramiento de la insuficiencia renal crónica. Se continuó con tratamiento conservador de la osteoradionecrosis: enjuagues con clorhexidina y analgésicos.

Paciente nº 4 y nº 20: abandono en la visita M12 debido a la progresión clínica de la osteoradionecrosis (aumento de la exposición ósea, empeoramiento de la sintomatología asociada). Tras la realización de un TC mandibular se decidió llevar a cabo, en ambos casos, la resección quirúrgica mandibular (mandibulectomía segmentaria) de ángulo izquierdo a parasífnisis ipsilateral y reconstrucción del defecto óseo con colgajo microvascularizado de peroné.

Paciente nº 18: presentó a partir de la visita M12 una progresión de su osteoradionecrosis con la aparición de una fístula orocervical. Sin embargo, el paciente se negó a recibir tratamiento quirúrgico ya que refería encontrarse asintomático.

Ningún paciente presentó efectos adversos o secundarios al tratamiento con pentoxifilina y tocoferol.

Ningún paciente, exceptuando los anteriormente mencionados, refirió empeoramiento de sus síntomas, a pesar de objetivarse en alguno de ellos aumento del área de exposición ósea intraoral, ni presentó signos o síntomas de sobreinfección intraoral durante el ensayo clínico por lo que no fue necesario administrar antibióticos. Así mismo, no se realizó ningún legrado óseo (cirugía menor) durante el estudio.

## 5. 4. Análisis exploratorio

En este apartado se ha realizado un análisis descriptivo donde se muestra un resumen general de los datos.

### Análisis numérico

A continuación se muestran los resultados del análisis numérico (Tabla 7). Para las variables categóricas se han calculado las frecuencias (totales y en porcentaje entre paréntesis) y para las variables continuas se ha calculado la mediana y el rango intercuartílico.

Tabla 7. Análisis numérico del resumen general de los datos.

	[ALL] N=25	N
<b>GRUPO:</b>		25
C	12 (48.0%)	
E	13 (52.0%)	
<b>EDAD</b>	66.0 [58.0;73.0]	25
<b>GÉNERO:</b>		25
hombre	20 (80.0%)	
mujer	5 (20.0%)	
<b>FUMADOR (actual)</b>		25
No	15 (60.0%)	
si	10 (40.0%)	
<b>CONSUMO ALCOHOL (actual):</b>		25
2 UBE/día	4 (16.0%)	
3 UBE/día	6 (24.0%)	
5 UBE/día	2 (8.00%)	
no	13 (52.0%)	
<b>Cirugía:</b>		25
No	12 (48.0%)	
si	13 (52.0%)	
<b>RT postquirúrgica (adyuvante):</b>		25
No	14 (56.0%)	
si	11 (44.0%)	
<b>RT prequirúrgica (neoadyuvante):</b>		25
No	23 (92.0%)	
si	2 (8.00%)	
<b>QT:</b>		25
No	6 (24.0%)	
si	19 (76.0%)	
<b>RT-Dx. ORN (años)</b>	4.00 [2.00;5.00]	25
<b>Causas de la ORN:</b>		25
enfermedad periodontal	4 (16.0%)	
origen espontáneo	4 (16.0%)	
post-exodoncia	16 (64.0%)	
traumatismo prótesis	1 (4.00%)	

*continúa en la siguiente página*

Tabla 7 - Continuación de la página previa

	[ALL] N=25	N
Localización de la ORN:		25
rama mandibular izquierda (3 <sup>o</sup> cte)	12 (48.0%)	
rama mandibular bilateral (3 <sup>o</sup> -4 <sup>o</sup> cte)	1 (4.00%)	
rama mandibular derecha (4 <sup>o</sup> cte)	12 (48.0%)	
Legrado óseo previo:		25
No	4 (16.0%)	
si	21 (84.0%)	
OHB previa:		25
No	14 (56.0%)	
si	11 (44.0%)	
AO (mm) M0	25.0 [20.0;32.0]	25
AO (mm) M1	25.0 [20.0;30.0]	25
AO (mm) M3	26.0 [20.0;30.0]	25
AO (mm) M6	26.0 [20.0;30.0]	25
AO (mm) M12	26.0 [20.0;30.0]	25
AO (mm) M18	29.0 [20.0;32.0]	22
EO (mm <sup>2</sup> ) M0	50.0 [25.0;110]	25
EO (mm <sup>2</sup> ) M1	40.0 [25.0;75.0]	25
EO (mm <sup>2</sup> ) M3	40.0 [18.0;75.0]	25
EO (mm <sup>2</sup> ) M6	25.0 [2.00;55.0]	25
EO (mm <sup>2</sup> ) M12	15.0 [2.00;35.0]	25
EO (mm <sup>2</sup> ) M18	2.00 [0.00;32.5]	22

En el análisis numérico del resumen general de los datos del total de los 25 pacientes incluidos en el ensayo clínico se observa que 12 corresponden al grupo control y 13 al grupo experimental. El 40% de los pacientes eran fumadores activos en el momento de su inclusión en el estudio.

El principal factor causal de la ORN ha sido la extracción dental siendo la mandíbula la localización más afectada. Ningún paciente presentó ORN en el maxilar. La media de tiempo transcurrido desde la aplicación de la radioterapia hasta el diagnóstico de la ORN ha sido de 4 años.

El 48% (12/25) de los pacientes recibieron tratamiento con RT-QT y 52% (13/25), además, fue intervenido quirúrgicamente. Del total de estos pacientes, el 84,6% (11/13) recibió RT adyuvante (postquirúrgica) y el 15,4% recibió RT neoadyuvante (prequirúrgica).

El 84% (21/25) fue sometido a legrado óseo antes de ser incluido en este estudio y el 44% (11/25) había recibido OHB.



## Análisis gráfico

Además se ha realizado un análisis gráfico para cada una de las variables. Para las variables categóricas se ha realizado un diagrama de barras, donde cada barra indica una categoría y el eje vertical el porcentaje, el recuento absoluto se muestra en cada una de las categorías. Para las variables numéricas se ha realizado un histograma.

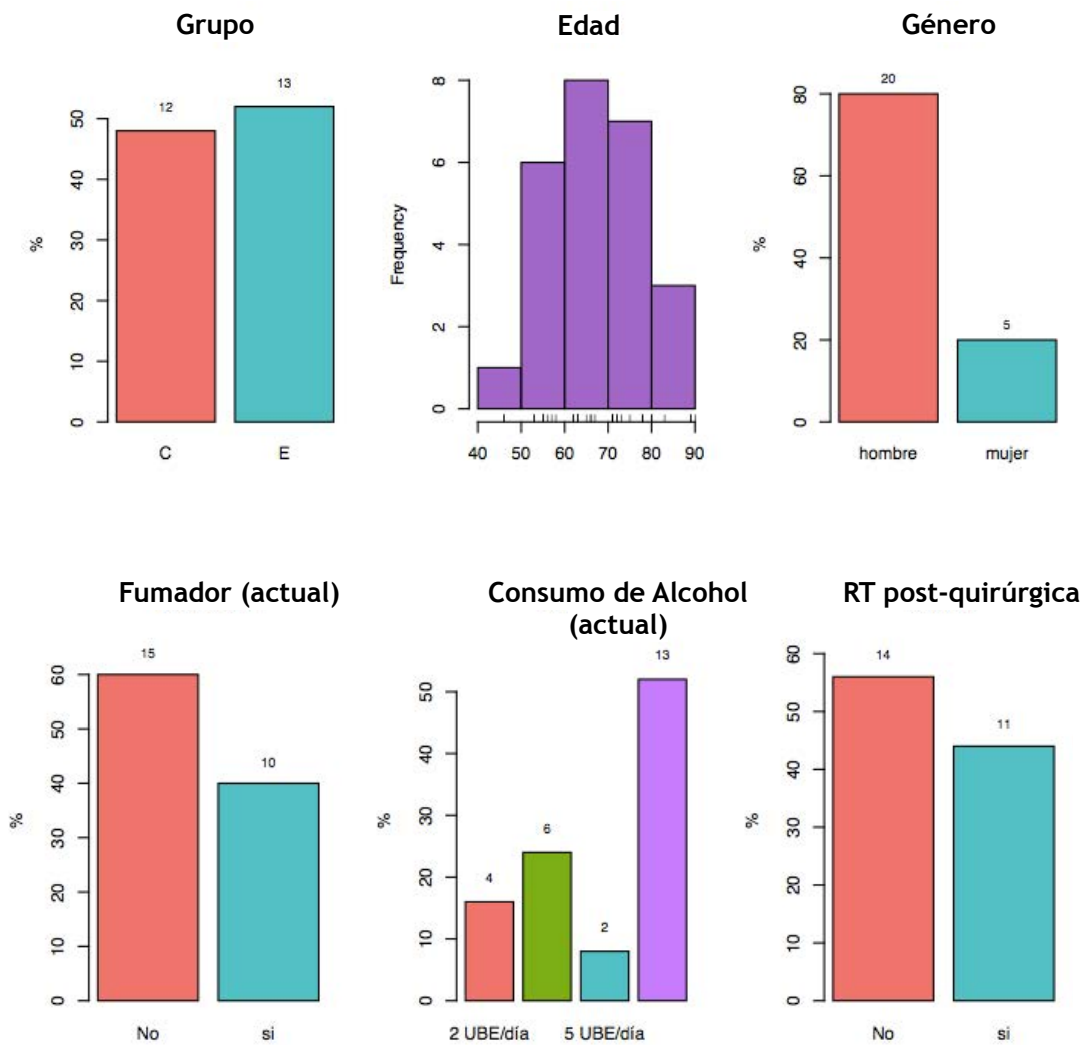
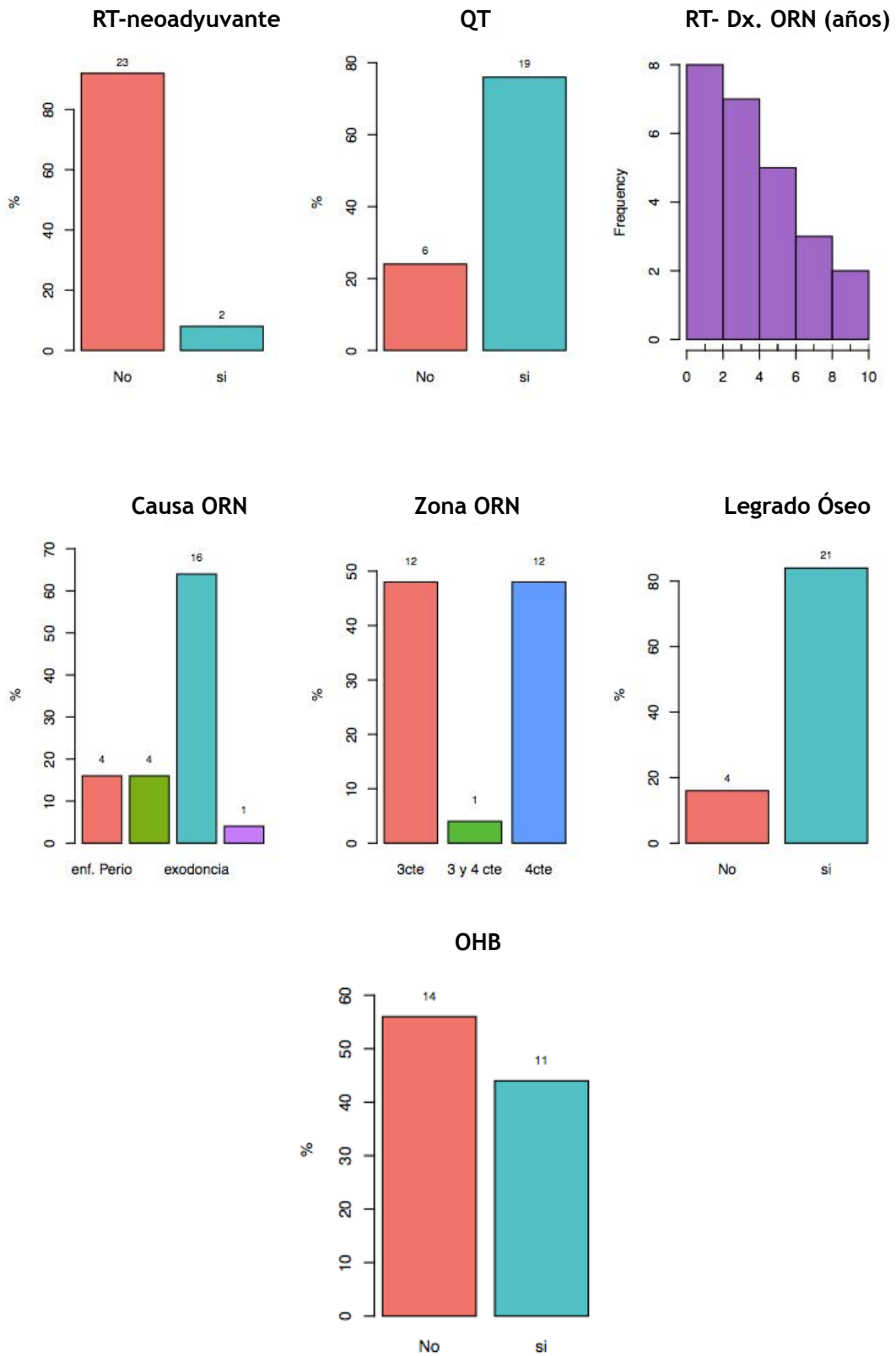


Gráfico 1. Análisis global de la distribución de las diferentes variables.



Gráfica 1. Continuación de la página anterior.

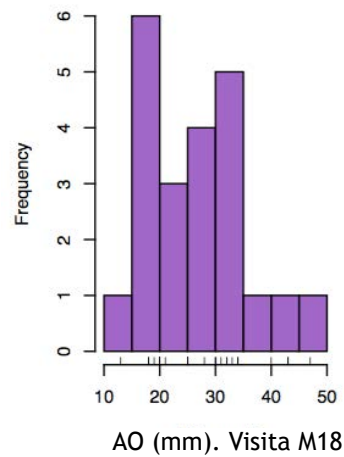
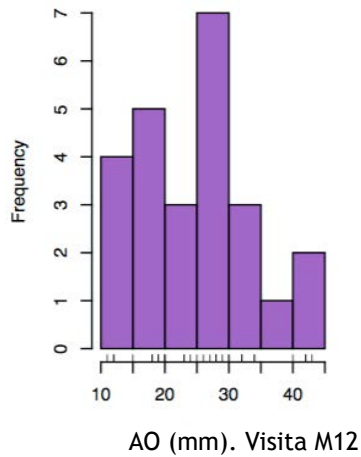
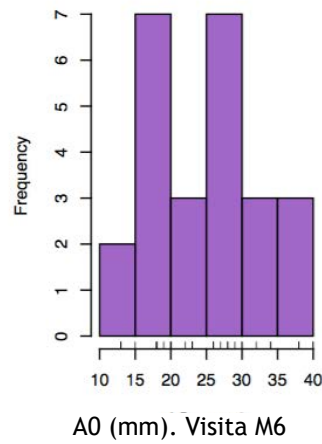
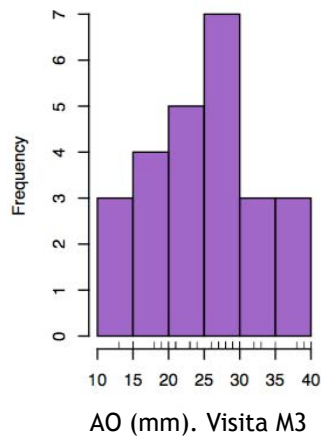
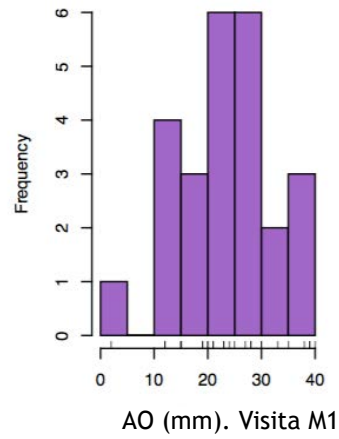
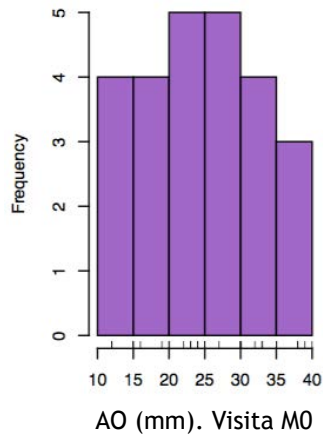


Gráfico 2. Gráficas que muestran la distribución de la variable AO (apertura oral) a lo largo de las visitas clínicas en la totalidad de los pacientes (n= 25). Se observa el aumento progresivo de la AO durante los meses del estudio, siendo la mediana inicial de 25mm y la final de 29mm.

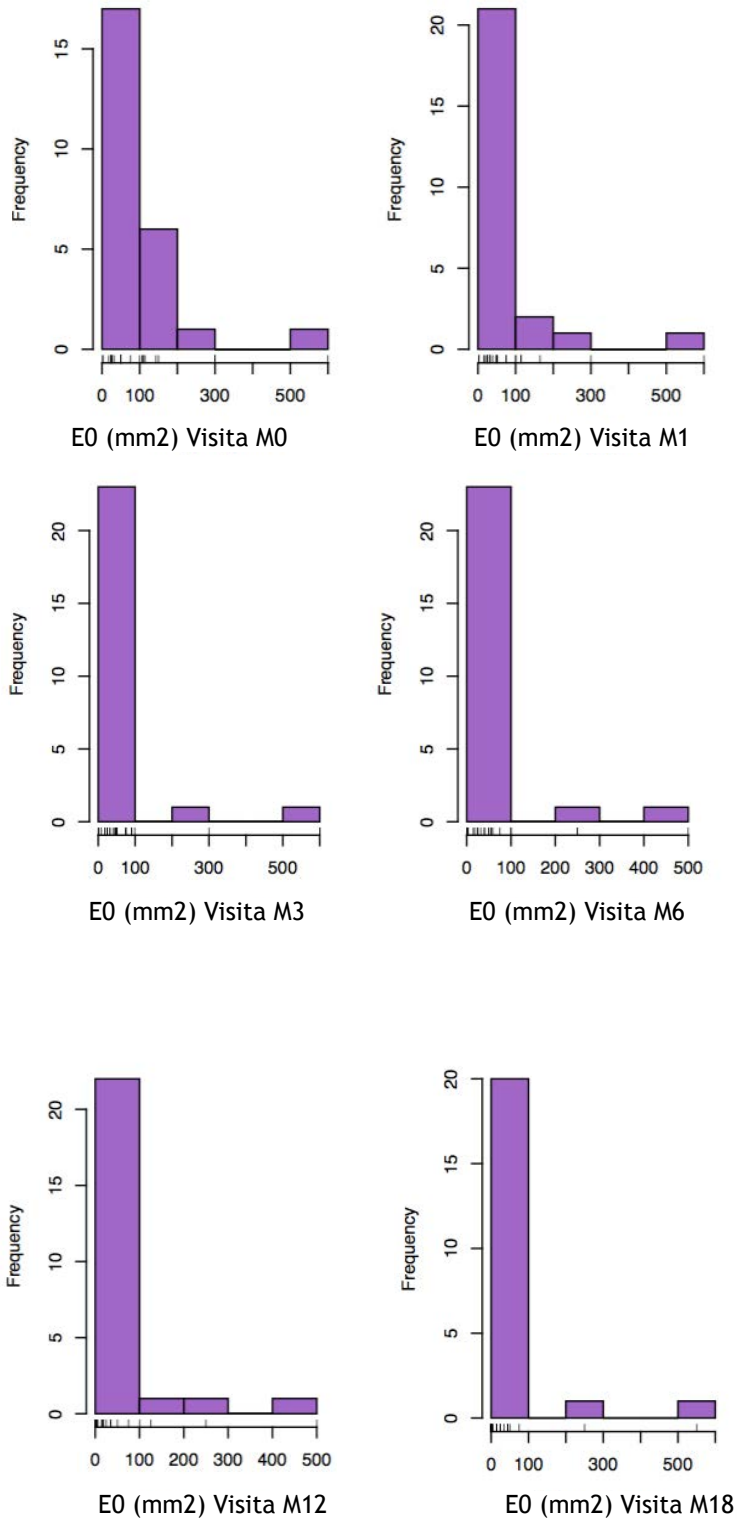


Gráfico 3. Gráficas que muestran la distribución de la variable EO (exposición ósea) a lo largo de las visitas clínicas en la totalidad de los pacientes (n= 25). Se observa la disminución progresiva de la EO durante los meses del estudio, siendo la mediana inicial de 50mm y la final de 2mm.

## 5. 5. Análisis de comparación entre grupos

La tabla 8 muestra el resumen comparativo de las variables entre grupos para evaluar si existen diferencias entre las variables clínicas. Para las variables categóricas se ha realizado una prueba Chi-cuadrado, en el caso de que las frecuencias absolutas en alguna de las celdas de la tabla sea inferior a 5, se ha calculado el test exacto de Fisher. Para las variables continuas se ha realizado la prueba U de Mann-Withney.

Tabla 8. Resumen comparativo de las variables entre grupos.

	CONTROL N=12	EXPERIMENTAL N=13	p
Edad	64.0 [61.8;71.2]	67.0 [56.0;75.0]	0.785
Género:			1.000
hombre	10 (83.3%)	10 (76.9%)	
mujer	2 (16.7%)	3 (23.1%)	
Fumador (actual)			0.226
No	9 (75.0%)	6 (46.2%)	
si	3 (25.0%)	7 (53.8%)	
Consumo de alcohol (actual):			0.090
2 UBE/día	4 (33.3%)	0 (0.00%)	
3 UBE/día	2 (16.7%)	4 (30.8%)	
5 UBE/día	0 (0.00%)	2 (15.4%)	
no	6 (50.0%)	7 (53.8%)	
RT-postquirúrgica (adyuvante)			1.000
No	7 (58.3%)	7 (53.8%)	
si	5 (41.7%)	6 (46.2%)	
RT-neoadyuvante:			1.000
No	11 (91.7%)	12 (92.3%)	
si	1 (8.33%)	1 (7.69%)	
QT:			0.645
No	2 (16.7%)	4 (30.8%)	
si	10 (83.3%)	9 (69.2%)	

*continúa en la siguiente página*

Tabla 8 - Continuación de la página previa

	<b>CONTROL</b>	<b>EXPERIMENTAL</b>	<b>p</b>
	N=12	N=13	
RT-Dx. ORN (años)	3.00 [2.00;3.50]	5.00 [4.00;7.00]	0.036
Causas de la ORN:			0.097
enfermedad periodontal	4 (33.3%)	0 (0.00%)	
origen espontáneo	1 (8.33%)	3 (23.1%)	
post-exodoncia	7 (58.3%)	9 (69.2%)	
traumatismo prótesis	0 (0.00%)	1 (7.69%)	
Localización de la ORN:			0.554
rama mandibular izquierda	7 (58.3%)	5 (38.5%)	
rama mandibular bilateral	0 (0.00%)	1 (7.69%)	
rama mandibular derecha	5 (41.7%)	7 (53.8%)	
Legrado óseo previo:			1.000
No	2 (16.7%)	2 (15.4%)	
si	10 (83.3%)	11 (84.6%)	
OHB previa:			0.529
No	8 (66.7%)	6 (46.2%)	
si	4 (33.3%)	7 (53.8%)	
AO (mm) M0	27.5 [21.5;30.8]	25.0 [16.0;32.0]	0,0585
AO (mm) M1	0.00 [-0.25;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0,089
AO (mm) M3	0.00 [-2.00;0.00]	0.00 [0.00;2.00]	0,161
AO (mm) M6	-0.50 [-3.00;0.00]	1.00 [0.00;3.00]	0,006
AO (mm) M12	0.00 [-3.25;0.25]	1.00 [0.00;3.00]	0,015
AO (mm) M18	0.00 [-1.00;1.50]	0.00 [0.00;3.00]	0,087
EO (mm2) M0	25.0 [22.5;73.2]	75.0 [50.0;110]	0,504
EO (mm2) M1	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [-18.00;0.00]	0,359
EO (mm2) M3	0.00 [0.00;0.00]	-20.00 [-52.00;-16.00]	0,005
EO (mm2) M6	0.00 [-29.75;0.00]	-50.00 [-60.00;-25.00]	0,03
EO (mm2) M12	-11.50 [-38.75;0.00]	-50.00 [-95.00;-44.00]	0,022
EO (mm2) M18	-3.00 [-36.50;0.00]	-100.00 [-108.00;-50.00]	0,001

La media de edad del grupo control fue de 64 (61,8-71,2) años y de 67 (56-75) en el grupo experimental. La proporción hombre:mujer ha sido similar en ambos grupos (4:1). En el presente análisis estadístico no se realizó estratificación de los grupos por estadiaje clínico de la osteoradionecrosis, es decir, se incluyeron en el análisis todos los pacientes incluidos desde el inicio. Para las variables apertura oral y exposición ósea se ha calculado la diferencia entre las distintas visitas de seguimiento (M1, M3, M6, M12 y M18) y el valor inicial (M0). Una vez realizada la comparación de las diferentes variables entre el grupo control y el grupo experimental, en la tabla 8 es posible observar aquellas que muestran un resultado estadísticamente significativo:

- Periodo de latencia desde la aplicación de la RT hasta el diagnóstico de la ORN, siendo ese tiempo menor en el grupo control (3 años [rango:2-3,5]) con respecto al grupo experimental (5 años [rango:4-7]) ( $p=0.036$ ).
- Mayor apertura oral a los M6 ( $p=0,006$ ) y M12 meses ( $p=0,015$ ) tras la inicio del ensayo clínico en el grupo experimental.
- Menor exposición ósea intraoral en los meses M3 ( $p=0,005$ ), M6 ( $p=0,03$ ), M12 ( $p=0,022$ ) y M18 ( $p=0,001$ ) en el grupo experimental.

En el resto de variables no se encuentran diferencias estadísticamente significativas según los diferentes test utilizados.

La siguiente tabla 9 muestra un resumen de la anterior (Tabla 8) Se indica para cada una de las variables el número total de casos (absoluto y por grupo), el tipo de variable, el test utilizado, el p-valor correspondiente a la prueba

usada y el p-valor mediante el método FDR (Benjamini Hochberg, 1995). Habitualmente se considera que un test es estadísticamente significativo cuando el p-valor es inferior a 0.05. Pero debido a la realización de múltiples tests sobre una misma variable por azar, alguna prueba saldría significativa, es por ello que se ha realizado un ajuste del p-valor con el fin de hacer frente a los problemas de comparaciones múltiples derivadas de realizar muchos tests.



Tabla 9. Resumen del análisis de la tabla 8 con ajuste del p-valor.

	N	C	E	Tipo	Test	p-valor	adj.p.valor
Edad	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,785	0,942
Género	25	12	13	categorica	Fisher's exact test	1	1
Fumador	25	12	13	categorica	Fisher's exact test	0,226	0,418
Consumo alcohol	25	12	13	categorica	Fisher's exact test	0,09	0,212
RT-postquirurgica	25	12	13	categorica	Chi-squared test	1	1
RT-neoadyuvante	25	12	13	categorica	Fisher's exact test	1	1
QT	25	12	13	categorica	Fisher's exact test	0,645	0,814
RT-Dx. ORN (años)	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,036	0,125
Causa ORN	25	12	13	categorica	Fisher's exact test	0,097	0,212
Zona ORN	25	12	13	categorica	Fisher's exact test	0,054	0,78
Legrado óseo previo	25	12	13	categorica	Fisher's exact test	1	1
OHB previa	25	12	13	categorica	Fisher's exact test	0,529	0,78
AO (mm) M0	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,0585	0,78
AO (mm) M1	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,089	0,212
AO (mm) M3	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,161	0,323
AO (mm) M6	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,006	0,051
AO (mm) M12	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,015	0,091
AO (mm) M18	22	11	11	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,087	0,212
EO (mm) M0	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,504	0,78
EO (mm) M1	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,359	0,615
EO (mm) M3	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,005	0,051
EO (mm) M6	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,03	0,122
EO (mm) M12	25	12	13	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,022	0,106
EO (mm) M18	22	11	11	cuantitativa	U Mann-Withney test	0,001	0,032

La tabla 9 muestra que existen diferencias estadísticamente significativas en distintos momentos temporales, pero que, cuando ajustamos el p-valor perdemos la significación estadística excepto en la disminución del valor de exposición oral a los 18 meses en el grupo experimental ( $p=0,032$ ). Sin embargo, este hecho no quiere decir que las diferencias no sean clínicamente relevantes ya que el p-valor ajustado en muchos casos se encuentra “en el límite”.

Tras estos hallazgos se analizaron las poblaciones a estudio observándose que ambos grupos han sido homogéneos respecto a las diferentes variables demográficas excepto para la variable clínica EO. El análisis de los datos mostró que dos individuos (nº 5 y nº 18) presentaba unos valores extremos en la variable EO ya que padecían un estadio más avanzado de osteoradionecrosis (>3cm de exposición osea) lo que explicaría que se alejen del comportamiento del resto de casos. Por lo tanto, se realizó un re-análisis de los datos obtenidos prescindiendo de los outliers nº5 y nº 18 con el fin de homogeneizar la muestra.

Tabla 10. Re-análisis comparativo de las variables entre grupos prescindiendo de los dos individuos con comportamiento extremo.

	C N=10	E N=13	p.overall	adj.p.valu e
Edad	65.5 [63.0;71.8]	67.0 [56.0;75.0]	0.951	1
Género:			1.000	1
hombre	8 (80.0%)	10 (76.9%)		
mujer	2 (20.0%)	3 (23.1%)		
Fumador (actual)			0.074	0,186
No	9 (90.0%)	6 (46.2%)		
si	1 (10.0%)	7 (53.8%)		
Consumo alcohol			0.145	0,279
2 UBE/día	3 (30.0%)	0 (0.00%)		
3 UBE/día	2 (20.0%)	4 (30.8%)		
5 UBE/día	0 (0.00%)	2 (15.4%)		
no	5 (50.0%)	7 (53.8%)		
RT postquirúrgica			1.000	1
No	5 (50.0%)	7 (53.8%)		
si	5 (50.0%)	6 (46.2%)		
RT neoadyuvante			1.000	1
No	10 (100%)	12 (92.3%)		
si	0 (0.00%)	1 (7.69%)		
QT:			0.660	0,868
No	2 (20.0%)	4 (30.8%)		
si	8 (80.0%)	9 (69.2%)		
RT-Dx. ORN (años)	3.00 [2.00;3.00]	5.00 [4.00;7.00]	0.036	0,0996
Causa ORN:			0.211	0,351
enfermedad periodontal	3 (30.0%)	0 (0.00%)		
origen espontáneo	1 (10.0%)	3 (23.1%)		
post-exodoncia	6 (60.0%)	9 (69.2%)		
trauma prótesis	0 (0.00%)	1 (7.69%)		
Zona ORN:			0.813	1
3cte	6 (60.0%)	5 (38.5%)		
3 y 4 cte	0 (0.00%)	1 (7.69%)		
4cte	4 (40.0%)	7 (53.8%)		
Legrado óseo previo			1.000	1
No	2 (20.0%)	2 (15.4%)		
si	8 (80.0%)	11 (84.6%)		

Tabla 10 - Continuación de la página previa

	C N=10	E N=13	p.overall	adj.p.valu e
OHB previa			0.197	0,351
No	8 (80.0%)	6 (46.2%)		
si	2 (20.0%)	7 (53.8%)		
AO (mm) M0	27.5 [22.5;32.2]	25.0 [16.0;32.0]	0.514	0,713
AO (mm) M1	0.00 [-0.75;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.144	0,279
AO (mm) M3	0.00 [-1.75;0.00]	0.00 [0.00;2.00]	0.012	0,049
AO (mm) M6	-0.50 [-2.75;0.00]	1.00 [0.00;3.00]	0.022	0,069
AO (mm) M12	0.00 [-3.25;0.75]	1.00 [0.00;3.00]	0.140	0,2794
AO (mm) M18	0.00 [-2.00;2.00]	0.00 [0.00;3.00]	0.487	0,713
EO (mm2) M0	25.0 [19.5;30.2]	75.0 [50.0;110]	0.006	0,291
EO (mm2) M1	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [-18.00;0.00]	0.460	0,713
EO (mm2) M3	0.00 [0.00;0.00]	-20.00 [-52.00;-16.00]	0.014	0,049
EO (mm2) M6	0.00 [-1.50;0.00]	-50.00 [-60.00;-25.00]	0.005	0,029
EO (mm2) M12	-1.00 [-22.50;0.00]	-50.00 [-95.00;-44.00]	0.004	0,029
EO (mm2) M18	-2.00 [-21.00;0.00]	-100.00 [-108.00;-50.00]	0.001	0,017

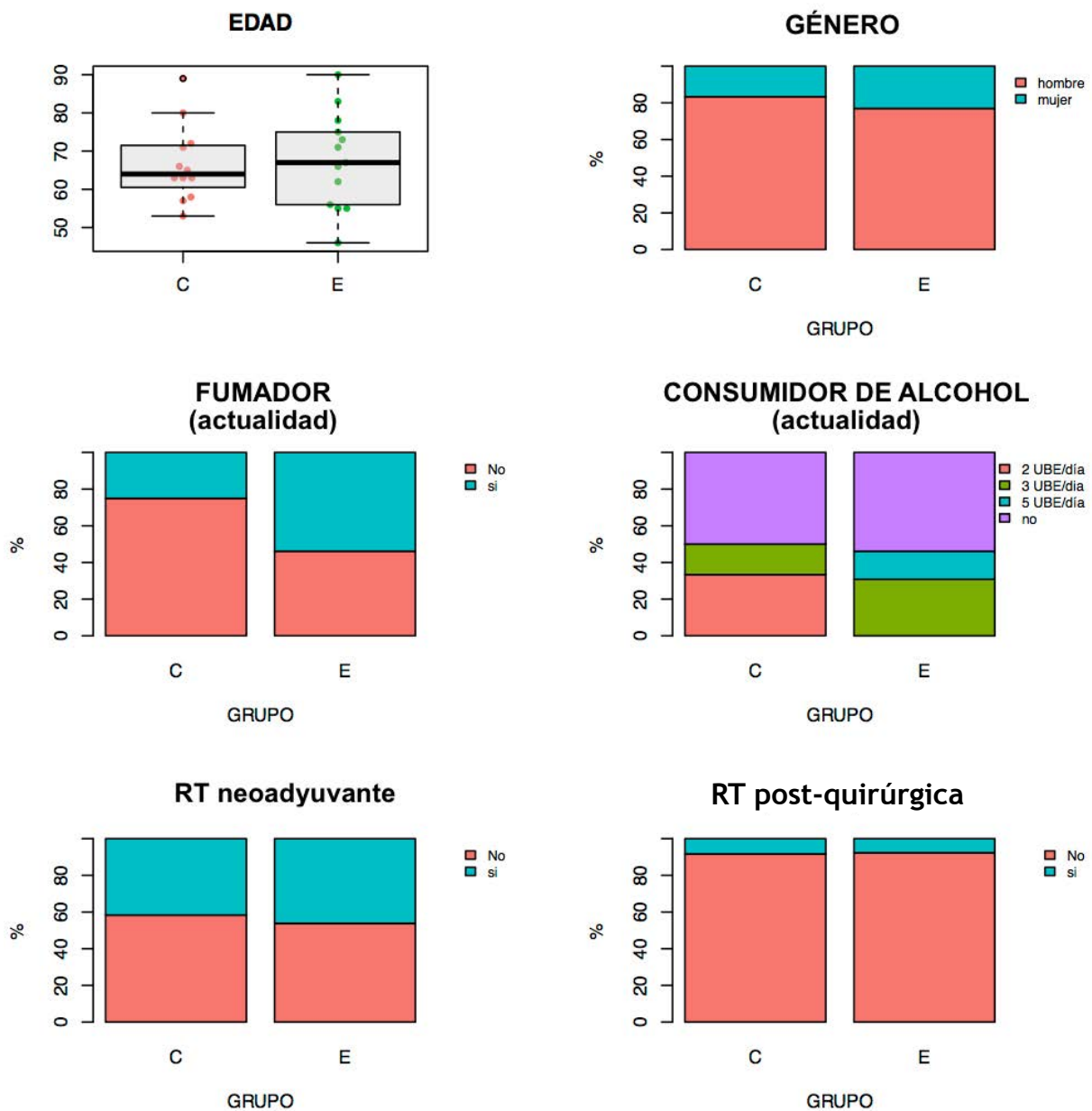
Tras el re-análisis se puede observar que alcanzan significación estadística las variables:

- Mayor apertura oral a los 3 meses en el grupo experimental (p=0,049).
- Menor exposición ósea intraoral a los M3 (p=0,049), M6 (p=0,029), M12 (p=0,029) y M18 meses (p=0,017) en el grupo experimental.

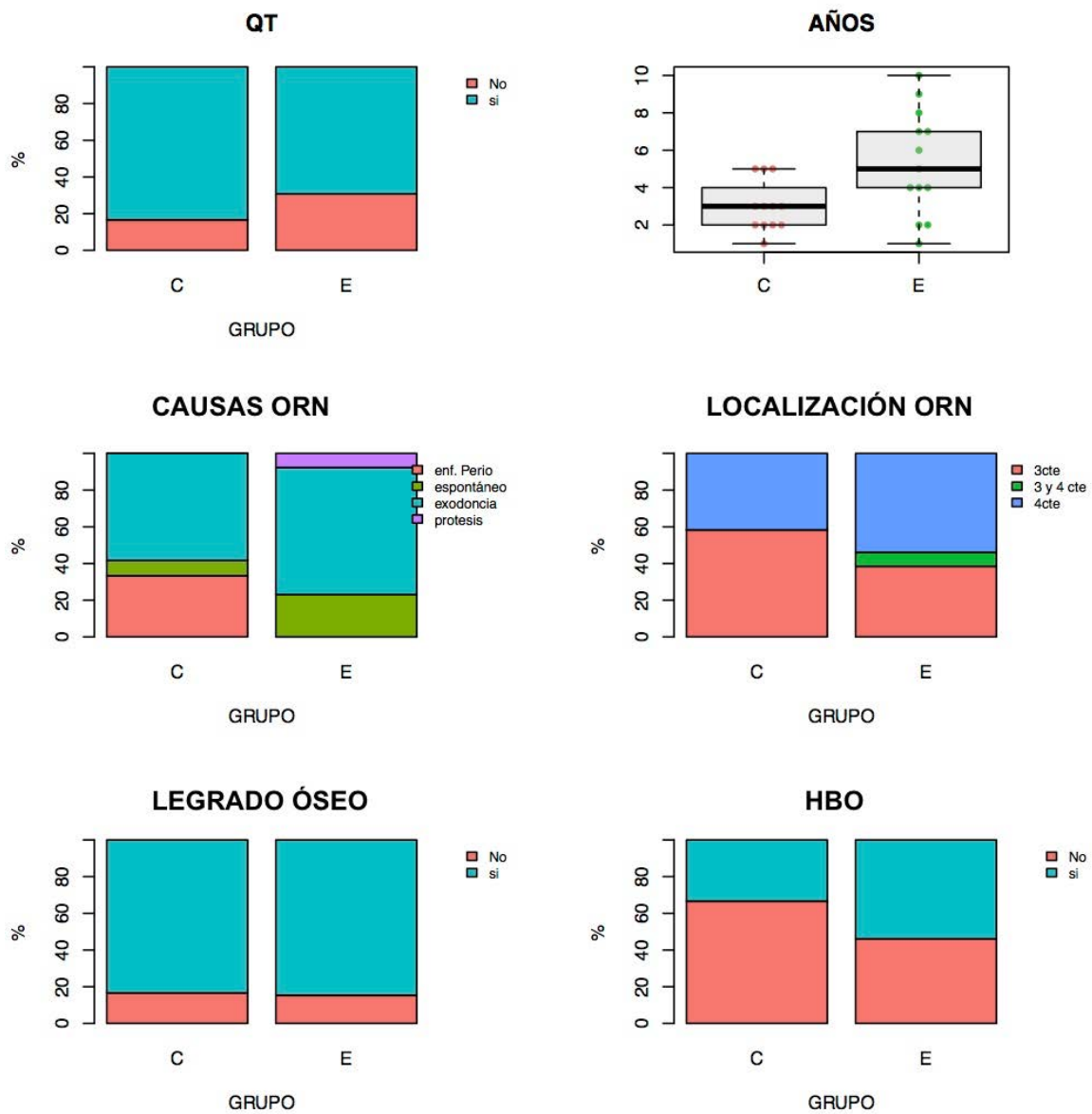
En resumen, aunque cuando se analizan los resultados de la totalidad de los 25 pacientes incluidos en este estudio se obtiene únicamente diferencias estadísticamente significativas en la variable EO M18, cuando se excluyen a los individuos con un estadio clínico más avanzado de la osteoradionecrosis encontramos que nuestra variable principal de estudio es estadísticamente significativa desde el tercer mes de tratamiento (EO M3, EO M6, EO M12, EO M18).

### Análisis gráfico

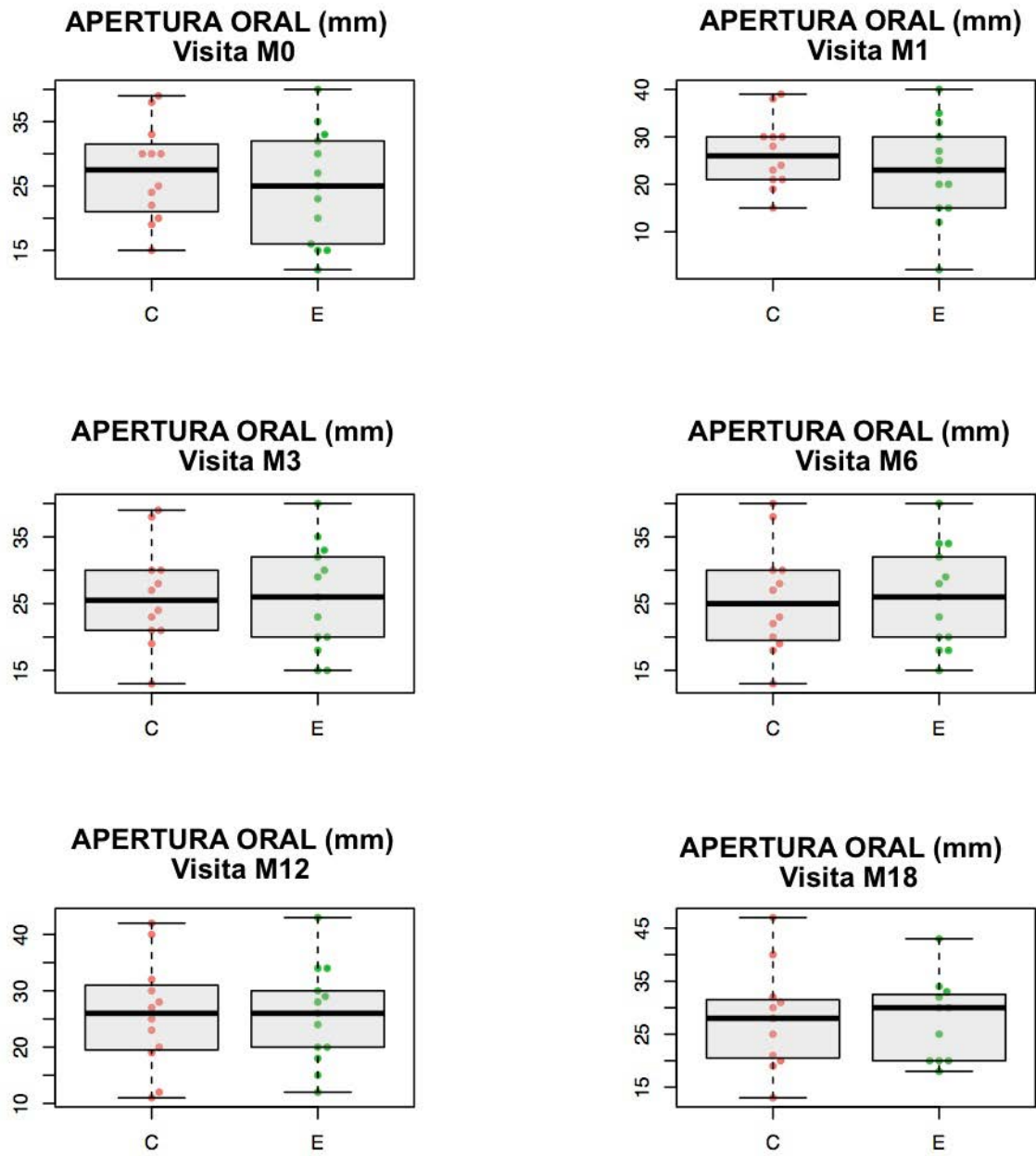
El gráfico X muestra un análisis gráfico para cada pareja de variables. Para las variables categóricas se ha realizado un diagrama de barras, donde cada barra indica un grupo y cada color una categoría de la variable clínica a tener en cuenta, el eje vertical indica el porcentaje el porcentaje. Para las variables numéricas se ha realizado un boxplot (diagrama de cajas) teniendo en cuenta cada uno de los grupos.



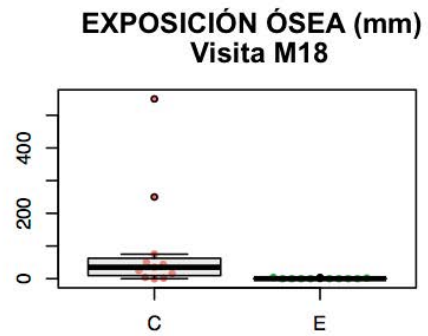
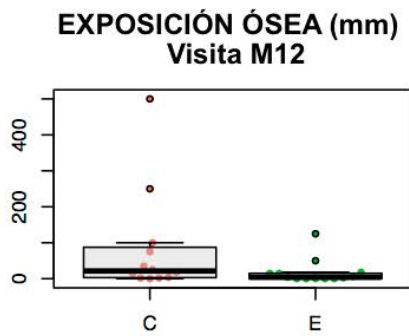
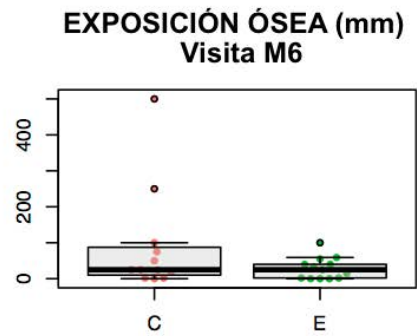
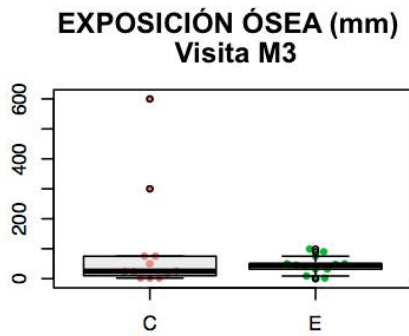
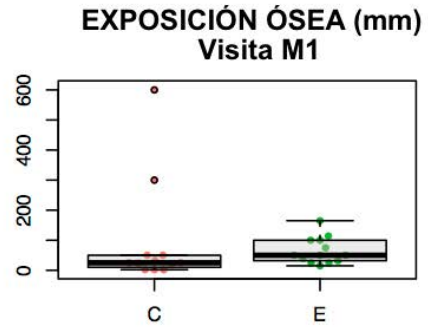
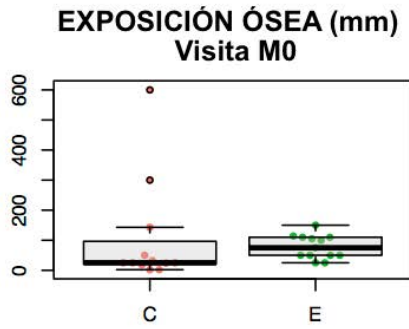
Gráfica 4. Análisis gráfico entre grupos para cada variable.



Gráfica 4. Continuación página anterior.



Gráfica 4. Continuación página anterior.

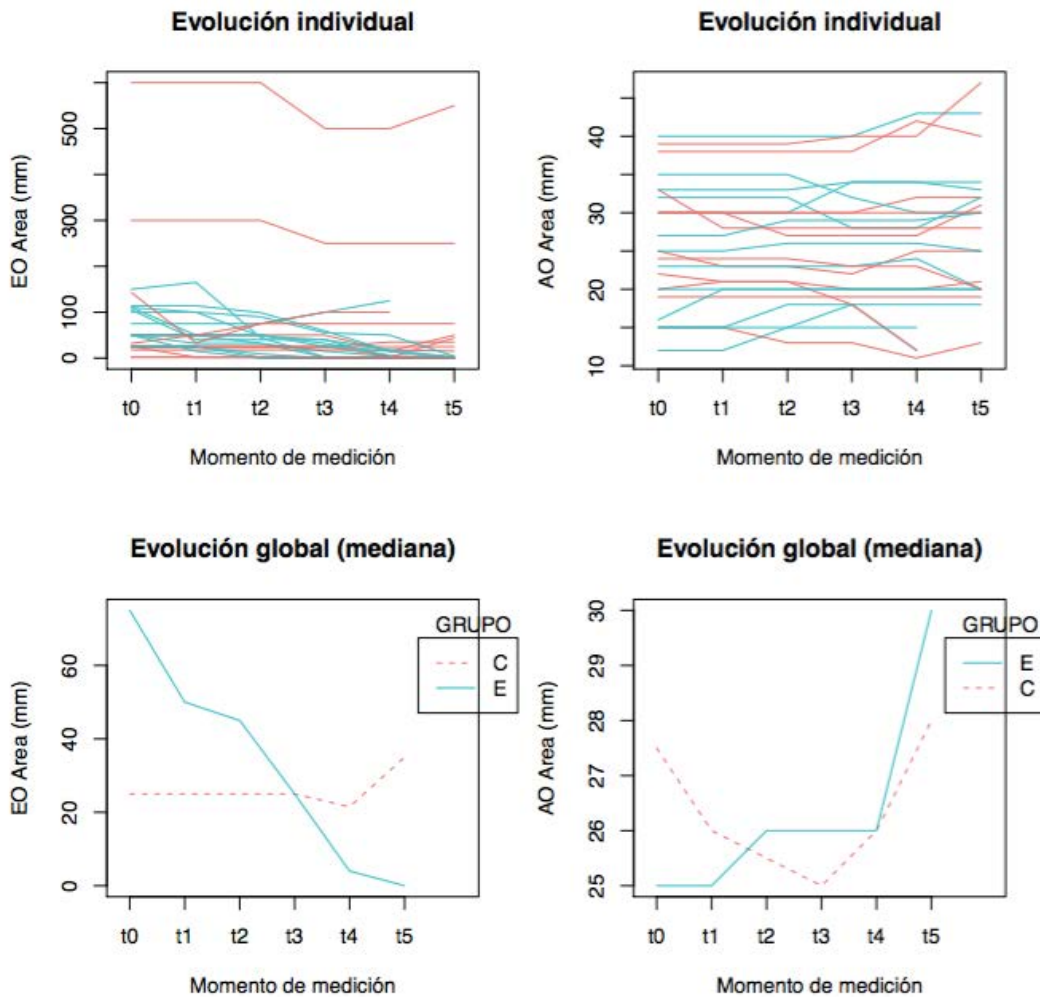


Gráfica 4. Continuación página anterior.



## 5. 6. Evolución temporal

A continuación se muestra gráficamente la evolución temporal de cada individuo y la global según el grupo (control/experimental).



Gráfica 5. Gráficos que muestran la evolución temporal individual y global según el grupo.

En el gráfico anterior es posible observar el comportamiento extremo de dos individuos del grupo control para la variable EO siendo, claramente, la tendencia de la evolución global del grupo experimental a la disminución de dicha variable.

## **5. 7. Análisis de las ortopantomografías**

El principal objetivo de este análisis es el desarrollo de nuevos métodos de cuantificación que permitan monitorizar con precisión los cambios que se producen sobre la microestructura ósea mandibular tras el tratamiento con PVe. Dicho análisis ha sido realizado por la plataforma online QUIBIM (Quantitative Imaging Biomarkers In Medicine) de análisis de imágenes médicas.

Estos métodos de cuantificación resultan de aplicar e integrar técnicas de procesamiento avanzado y métodos de elementos finitos mediante el empleo de algoritmos computarizados avanzados sobre las Ortopantomografías 2D Panorámicas realizadas en los pacientes durante la primera visita (M0) y la última (M18). Concretamente se han extraído diferentes parámetros característicos de la microestructura ósea como (porcentaje de volumen óseo respecto al volumen total, el espesor trabecular, la separación trabecular, el número de trabéculas), además de la complejidad fractal mediante la cuantificación de la dimensión fractal (153, 154).

### **Preparación de las imágenes**

Las Ortopantomografías exportadas fueron tratadas con antelación a la aplicación de los algoritmos de cuantificación. Inicialmente se realizó la segmentación de las Ortopantomografías mediante el posicionamiento de una región de interés (ROI) rectangular, verificando en todo momento que las regiones segmentadas contenían exclusivamente hueso trabecular, excluyendo el hueso cortical (fig. 10). Además, se emplearon técnicas de eliminación de ruido y corrección de heterogeneidad de la señal, y se evaluó finalmente un

nuevo método de incremento aparente de la resolución espacial mediante un algoritmo de superresolución.

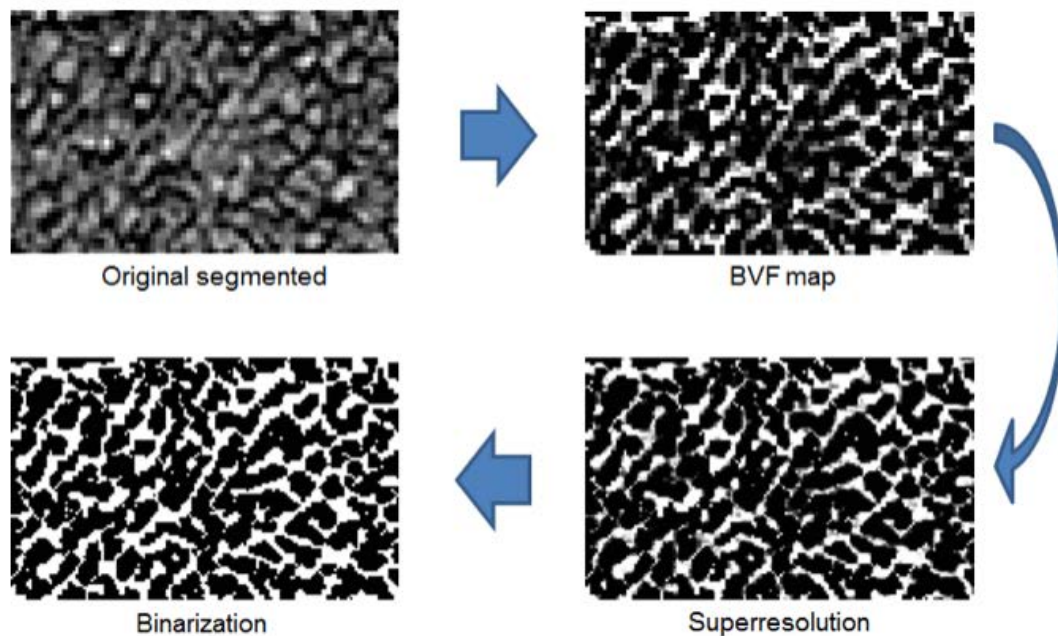


Figura 10. Metodología de pre-procesado para el análisis de la microarquitectura ósea.

### Análisis morfométrico

Con respecto a las propiedades morfológicas, se ha calculado:

- El espesor trabecular medio (Tb.Th), (um) que expresa el promedio del espesor de las trabéculas en la región bajo estudio.
- La separación trabecular media (Tb.Sp), (um) que refleja el diámetro promedio de los poros que separan las trabéculas.
- El índice trabecular (Tb.N), (um<sup>-1</sup>) que se obtiene de la fracción entre el BV/TV y Tb.Th. Un valor alto indica que el hueso ocupa un volumen elevado, pero el grosor de las trabéculas es pequeño en

comparación. Valores bajos indican poca cantidad de hueso en comparación al grosor de la trabécula.

- El porcentaje de volumen de hueso (BV/TV), (%) que representa el volumen ocupado por hueso dentro del volumen analizado.
- D2D (dimensión fractal en 2D): la dimensión fractal mide la complejidad de la estructura trabecular. Cuanto más elevados son estos índices, mayor complejidad presenta la estructura y, a priori, mejor calidad y resistencia del hueso que en el caso de una estructura simple.
- QTS (quality of trabecular structure score): es un índice sintético que mediante un modelo matemático engloba todos los demás, condensando en un sólo "score" la evaluación del hueso trabecular contenido en la ROI. Cuanto más elevado sea, mejor calidad del hueso.

Por cada imagen Ortopantomográfica analizada se ha generado un informe estructurado, como el que se muestra en el Anexo 9, donde se muestra de forma resumida los parámetros más significativos para la caracterización morfológica y mecánica de la microestructura trabecular analizada.

El análisis morfométrico se ha realizado en las ortopantomografías iniciales (M0) y finales (M18) de 19 pacientes. Se han excluido 5 pacientes de dicho análisis: los 2 pacientes con exposición ósea mayor a 3cm de longitud y los tres individuos que fueron retirados del estudio antes de completar los 18 meses. El valor utilizado para evaluar y comparar las diferencias intraindividuales e intergrupales ha sido el QTS.

En la tabla 11 se muestra los resultados de QTS al inicio (M0) y al final (M18) del estudio para cada individuo. Los individuos excluidos del análisis aparecen en la tabla sin datos asociados. Cada número de paciente de la tabla 11 se correlaciona con el mismo número de la tabla de datos clínicos incluida en el Anexo 8.

Tabla 11. Análisis morfométrico QTS de las ortopantomografías realizadas al inicio (M0) y al final (M18) del estudio.

	Grupo	QTS (ua) M0	QTS (ua) M18
1	C	117,38	98,89
2	E	122,21	107,98
3	C	128,56	96,68
4	E		
5	C		
6	E	135,03	161,58
7	C	131,39	105,19
8	C	144,21	141,55
9	E	101,18	124,85
10	E	94,80	100,27
11	E	125,34	105,86
12	C	130,23	113,27
13	C	93,01	91,96
14	E		
15	E	108,23	116,68
16	E		
17	C	127,56	96,58
18	C		
19	E	127,66	112,81
20	C		
21	E	82,85	93,45
22	E	111,64	125,95
23	E	133,21	138,26
24	C	114,55	112,75
25	C	129,85	87,84

En la tabla 11 se puede observar como los valores de QTS de las ortopantomografías finales en el grupo control son inferiores respecto a los valores iniciales. Sin embargo, en el grupo experimental tan sólo 3 pacientes presentan valores inferiores. El resto de pacientes muestran valores finales de QTS superiores, lo que indica que la evaluación del hueso trabecular de la región radiológica que corresponde al área de osteoradionecrosis presentan mejor calidad ósea. La media del valor QTS en el grupo experimental es de +4,55 y de -19,11 en el grupo control. Tras realizar el análisis comparativo entre grupos mediante el test T Student (tabla 12) observamos que las diferencias no son estadísticamente significativas a pesar de los resultados obtenidos en la tabla 11 ( $p=0.15$ ).

Tabla 12. Análisis comparativo entre grupos mediante el test T Student para muestras pareadas.

mean QTS (ua) M0	mean QTS (ua) M18	mean differences	p-value
118.89	112.23	-6.66	0.15





## 6. Discusión





La osteorradionecrosis mandibular es una de las complicaciones más graves e irreversibles derivadas de la radioterapia en cabeza y cuello. Esta enfermedad se describe como una alteración ósea en la que hay debilitación y pérdida de calidad ósea, con hipovascularización, hipocelularidad e hipoxia tisular local (15-18) en ausencia de recidiva local neoplásica o enfermedad metastásica. El hueso es 1,8 veces más denso que los tejidos blandos, y por tanto absorbe una proporción de irradiación mayor que el mismo volumen de tejido blando (30, 57). Habitualmente la ORN aparece, más frecuentemente, en la mandíbula (33) de forma tardía y supone un deterioro importante en la calidad de vida de los pacientes, pudiendo dar lugar a importantes problemas en la deglución, masticación y en el habla. En general, los estudios anteriores a la década de 1970 mostraron una incidencia de ORN del 5,4 al 11,8%. Estudios más recientes, sin embargo, han situado la incidencia más cerca del 3.0% (19) aumentando dicho porcentaje en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo adicionales: pobre higiene dental, tabaquismo activo, consumo excesivo de alcohol (60), diabetes mellitus (55), manipulación dental tras la aplicación de la radioterapia (exodoncia) (17, 32, 48), condiciones patológicas locales (enfermedad periodontal) (24), mal ajuste protésico (32) y tratamiento combinado con quimioterapia (39). La ORN es rara en pacientes que reciben dosis de RT inferiores a 50Gy (47, 48) siendo más frecuente en aquellos que reciben dosis superiores a 60Gy (19, 21).

Y el tiempo medio de aparición de la enfermedad después de la radioterapia es de 3 años con un pico máximo entre los 6 meses y los 2 años iniciales (35, 36) aunque el riesgo de desarrollar esta patología puede persistir durante

años. En nuestro estudio, los resultados muestran una media de 3 años de tiempo desde la realización de la radioterapia hasta el diagnóstico en el grupo control y de 5 años en el grupo experimental. Una vez establecida no regresa espontáneamente y puede permanecer estable o empeorar gradualmente con periodos de inflamación aguda (21). Su diagnóstico y clasificación se basa en criterios clínicos y radiológicos (2) los cuales no aparecen de manera simultánea con la clínica sino que no son observados hasta los 3-6 meses tras el inicio de los síntomas y únicamente son aparentes si existe un grado de desmineralización del 30 al 50% (12). Actualmente, no existe ninguna prueba radiológica que sea eficaz para su diagnóstico precoz aunque la tomografía computarizada (TC) es la técnica que mejor correlaciona los hallazgos radiológicos con la extensión clínica, sin embargo, la ortopantomografía es suficiente para las decisiones terapéuticas en las etapas iniciales, teniendo en cuenta que puede infraestimar la enfermedad (66).

El ORN mandibular se desarrolla con mayor frecuencia después de un trauma local, como extracciones dentales, biopsias, cirugía relacionada con el cáncer y procedimientos periodontales, pero también puede ocurrir espontáneamente. En 1983, Marx postuló la teoría de las tres "H" donde concluía que tras la irradiación de la mandíbula, el periostio y el tejido blando subyacente tiene lugar un proceso de hiperemia, inflamación y endarteritis. Estas condiciones finalmente conducen a hipoxia tisular local, trombosis, muerte celular (hipocelularidad) hipovascularidad progresiva y fibrosis (17). El lecho irradiado es hipocelular y está desprovisto de fibroblastos, osteoblastos y células osteocompetentes indiferenciadas incapaces de reparar el hueso tras una lesión. Actualmente, esta teoría ha sido cuestionada por Delanian y Lefaix en 2002 (39) quienes sugieren que la ORN es el resultado final de un proceso

patológico progresivo donde tiene lugar la destrucción de la matriz ósea y de las células asociado a una osteogénesis defectuosa favoreciendo la aparición de tejido cicatricial fibrótico radioinducido. Estos autores sugieren que este proceso puede ser reversible gracias a la terapia antioxidante con pentoxifilina y tocoferol (135). En la actualidad, uno de los grandes retos es encontrar un tratamiento eficaz para conseguir la curación de la osteoradionecrosis.

Los resultados de ese estudio revelaron que los pacientes que realizaron el tratamiento diario con pentoxifilina 800mg y tocoferol 1000UI durante un periodo de 18 meses mostraron una reducción estadísticamente significativa de la exposición ósea intraoral en comparación con el grupo control ( $M18p=0,032$ ). Sin embargo, si evaluamos los resultados sin realizar el ajuste del p-valor se puede observar que la disminución de la exposición ósea es significativa a partir del tercer mes ( $M3p=0,005$ ,  $M6p=0,03$ ,  $M12p=0,022$  y  $M18p=0,001$ ). Tras el ajuste de p-valor, dichos valores pierdan su significación estadística pero se encuentran en un límite muy próximo a  $p=0,05$ , lo que nos sugiere, que las diferencias son clínicamente relevantes. Es importante destacar que en el análisis estadístico de este estudio no se realizó estratificación de los grupos por estadiaje clínico de la osteoradionecrosis, es decir, se incluyeron en el análisis todos los pacientes incluidos desde el inicio. Sin embargo, tras el análisis de los datos se observó que dos individuos presentaba un comportamiento extremo en la variable EO ya que dichos pacientes padecían un estadio más avanzado de osteoradionecrosis ( $>3\text{cm}$  de exposición ósea). El resto de pacientes (23/25) presentaban una exposición ósea inferior a 3cm de longitud mandibular y ninguno de ellos presentaba fractura patológica previa a su inclusión al estudio. Por lo tanto, se realizó un re-

análisis de los datos excluyendo a los dos pacientes que presentaban un estadio más avanzado y los resultados obtenidos muestran que, una vez conseguida la homogeneidad de los grupos y realizando el ajuste de p-valor, la variable EO es estadísticamente significativa a partir del tercer mes de tratamiento en el grupo experimental (M3p=0,049, M6p=0,029, M12p=0,029 y M18p=0,017).

Durante el actual estudio fue necesario retirar a un paciente del grupo experimental por empeoramiento clínico de su patología de base (insuficiencia renal crónica). Cuatro pacientes presentaron un empeoramiento progresivo de su osteoradionecrosis siendo necesario realizar resección mandibular mediante mandibulectomía segmentaria y posterior reconstrucción con colgajo microvascularizado en dos de ellos. Los otros dos pacientes se negaron a recibir tratamiento quirúrgico. Es importante destacar que 3 de los 4 pacientes con mala evolución clínica pertenecían al grupo control, dos de ellos fumadores activos. El paciente perteneciente al grupo experimental era fumador activo y consumidor de cantidades excesivas de alcohol. No obstante, el tabaquismo y al consumo alcohol no han mostrado asociación estadística con la evolución clínica de la ORN.

Si analizamos los datos clínicos de la variable EO (Anexo 8) observamos que en el grupo experimental el 85% de los pacientes (11/13) mostró disminución de la exposición ósea y el 69% (9/13) curación completa (0x0mm) en comparación con el grupo control que únicamente se observó disminución de la EO en el 42% (5/12) con curación completa en un paciente (1/13).

A la hora de comparar nuestros datos con los publicados en la literatura cabe destacar que hasta la fecha no se han realizado estudios prospectivos aleatorizados con grupo control y grupo experimental. En el momento actual, todos los artículos publicados son estudios retrospectivos y prospectivos no controlados, por lo tanto, a la hora de comparar resultados pueden existir algunas limitaciones. Nuestra principal limitación a la hora de comparar resultados con el resto de estudios se basa en que nuestro ensayo clínico pretende evaluar la curación o mejoría de la osteoradionecrosis mediante la variable clínica cuantitativa EO según si aumenta o disminuye el área (mm<sup>2</sup>) de exposición ósea intraoral en los individuos. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios relacionan esta curación o mejoría al conjunto de criterios clínicos (signos y síntomas) que ayudan a estadiar esta patología, es decir, la curación o mejoría podría estar basada únicamente en los síntomas subjetivos del paciente. Teniendo este dato en extrema consideración podemos observar que si comparamos nuestros resultados con los estudios retrospectivos publicados hasta la fecha (Anexo 2) observaremos que McLeod (142), D'Souza (143) y Patel (49) muestran unos porcentajes de curación y/o mejoría de la ORN del 41,6%, 70% y 56% respectivamente. Por otro lado, según los ensayos clínicos prospectivos no controlados realizados por Delanian,(151) y Hayashi (140) muestran una curación del 89% y 85% respectivamente. Podríamos decir que, en términos generales, los porcentajes de curación publicados en la literatura son similares a los obtenidos en nuestro estudio donde el grupo experimental muestra una disminución de la EO del (85%). Si analizamos el estudio de Lyons et al. (144) donde estratificando a 85 pacientes según el estadio clínico de la ORN se observa que en los estadios leves se obtienen unos porcentajes de curación y/ o mejoría del 79%, no obstante, en estadios moderados y avanzados se obtiene un 49% y 25%, respectivamente. Resultados similares

fueron publicados por D'Souza et al. (143) quien observó en el grupo de pacientes con un estadio leve (Notani I) una curación del 25% (3/12) y un estabilidad de la ORN del 66,6% (8/12). El grupo con estadio moderado (Notani II) presentó una curación del 66,6% (2/3) y el grupo con estadio avanzado (Notani III) una estabilidad del 40% (4/10) sin evidenciarse ninguna curación completa. El 60% (6/10) de los pacientes con estadio avanzado empeoraron siendo necesario realizar resección mandibular con reconstrucción microquirúrgica en 5 de estos pacientes. Por otro lado, McLeod et al. (142) mostró que el 100% de los pacientes que mostraron curación de la ORN pertenecían al estadio de ORN más avanzado. En nuestro estudio claramente se evidencia que los pacientes con un estadio más avanzado de ORN presentan escasa o nula respuesta al tratamiento con PVe.

El tiempo medio de curación según el análisis de los estudios publicados hasta la fecha varia de los 6 meses, según Delanian (151), Kahenasa (155) y Bohn (156), a los 13,5 meses, según Hayashi (140). D'Souza et al. (143) estimó 7,5 meses en estadios leves y 9 meses en estadios moderados. Según nuestros datos, a partir del tercer mes se objetiva disminución de la exposición ósea estadísticamente significativa aunque el mayor porcentaje de curación completa se observa a los 18 meses del inicio del tratamiento. El tiempo medio de curación completa en el grupo experimental, excluyendo a los dos pacientes que detuvieron el tratamiento precozmente, es de 13 meses (rango: 3-18).

Uno de nuestros objetivos secundarios era evaluar las posibles variaciones del grado de apertura oral máxima forzada tras el tratamiento con PVe. Los datos obtenidos muestran que el aumento de la apertura oral es estadísticamente

significativo durante el sexto mes ( $M6 p=0,006$ ) y el año ( $M12 p=0,015$ ) de seguimiento en el grupo experimental con respecto al grupo control, aunque tras el análisis con ajuste del p-valor esta significación se pierde. No obstante, en el re-análisis con muestra homogeneizada esta variable alcanza significación estadística a los tres meses en el grupo experimental ( $M3 p=0,049$ ). Si analizamos y comparamos los datos clínicos obtenidos en las visitas M0 y M18 (Anexo 8) se observa en el grupo experimental una media de aumento del grado de AO de +0,69mm a diferencia del grupo control que muestra una disminución de -0,66mm. En la actualidad no existe ningún estudio que haya investigado la posible relación entre el grado de apertura oral y el tratamiento con PVe, únicamente Robard et al. (60) reportó una mejoría del trismus en 3 de los 25 pacientes incluidos en su ensayo clínico aunque sin cuantificarla. No obstante, Chua et al. (134) publicó una mejoría de 4mm en la apertura oral de 16 pacientes con trismus tras 8 semanas de tratamiento únicamente con Pentoxifilina.

Durante el actual ensayo clínico ningún paciente, exceptuando los 4 individuos que presentaron empeoramiento clínico de su ORN, presentó un proceso infeccioso activo asociado a la ORN por lo que no fue necesario realizar tratamiento antibiótico a diferencia de otros estudios recientes donde se administró, antes de iniciar el manejo terapéutico con PVe, un protocolo combinado de antibióticos y antiinflamatorios con el objetivo de disminuir la fase inflamatoria (57, 60, 151). Ningún paciente se encontraba bajo tratamiento analgésico al inicio del ensayo clínico. Así mismo, ninguno de ellos, exceptuando los 4 anteriormente mencionados, refirió empeoramiento subjetivo de sus síntomas a pesar de objetivarse en alguno de ellos aumento del área de exposición ósea intraoral. No se realizó ningún legrado óseo



durante el estudio. El 46 % de los pacientes del grupo experimental (6/13) presentó secuestrectomía espontánea durante el tratamiento, sin embargo, en el grupo control no tuvo lugar este evento.

La terapia con PVe ha mostrado una buena tolerancia y adherencia por parte de los pacientes (100%). Ningún paciente presentó problemas a la hora de ingerir los comprimidos vía oral. Tampoco tuvo lugar ningún efecto adverso o secundario a los fármacos. No obstante, en otros estudios publicados se han descrito casos de síntomas gastrointestinales (vómitos, náuseas, diarreas) que mejoraban tras reducir la dosis de la medicación (137, 140-143).

La ortopantomografía es una prueba radiológica sencilla que proporciona datos esenciales para el seguimiento de la ORN: el estado de desmineralización ósea, el engrosamiento perióstico, la estructura trabecular y la presencia de complicaciones (secuestro óseo, fractura patológica, signos de osteomielitis). En los estudios publicados hasta la fecha las ortopantomografías han sido utilizadas para evaluar de manera subjetiva la evolución radiológica de los pacientes, es decir, dichas pruebas eran valoradas por el profesional médico sin utilizar ningún software que analizara la estructura ósea (140-145). En nuestro estudio, tras analizar cuantitativamente las propiedades morfológicas óseas mediante un procesador de imágenes radiológicas, se ha observado que el 70% de los pacientes (7/10) que han realizado el tratamiento durante 18 meses con PVe presentan mejor microestructura trabecular en la ortopantomografía final en comparación al grupo control, sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas. En la tabla 11 se muestra los resultados de QTS al inicio (M0) y al final (M18) del estudio para cada individuo. Los individuos excluidos del análisis aparecen en la tabla sin datos

asociados. Cada número de paciente de la tabla 11 se correlaciona con el mismo número de la tabla de datos clínicos incluida en el Anexo 8.

En base a los resultados obtenidos con el actual estudio se ha llevado el diseño de un protocolo para la prevención de la osteoradionecrosis (Anexo 10) y un protocolo para el abordaje diagnóstico-terapéutico de esta patología una vez establecida (Anexo 11). En dichos protocolos se pretende proporcionar al profesional médico una guía detallada con los diferentes pasos a seguir para alcanzar los mejores resultados terapéuticos.

Existe muchos estudios prospectivos no controlados que afirman que el tratamiento con pentoxifilina y tocoferol mejora la osteoradionecrosis mandibular y así lo ha confirmado este estudio con diferencias estadísticamente significativas tras comparar un grupo experimental con un grupo control. A pesar de los esperanzadores resultados obtenidos con nuestro estudio son necesarios más ensayos clínicos prospectivos controlados y con un mayor número de pacientes con la finalidad de poder corroborar nuestros hallazgos y alcanzar datos concluyentes que puedan ser incorporados universalmente al manejo terapéutico de la osteoradionecrosis. Es muy importante tener en cuenta que este tipo de pacientes fácilmente puede estar realizando simultáneamente otros tratamientos (antibiótico, OHB, legrado óseo,...) que pueden enmascarar nuestros resultados. Por lo tanto, es fundamental tener en cuenta todos estos aspectos a la hora de realizar ensayos clínicos para evitar sesgos. Como proyectos futuros de investigación sería muy interesante llevar a cabo un estudio randomizado y controlado con grupos control donde se evaluaran las diferentes opciones terapéuticas en monoterapia y asociadas entre ellas. Sin embargo, un estudio de estas

características implica una gran dificultad debido al escaso número de pacientes con osteoradionecrosis mandibular. Así mismo, también sería interesante investigar si existen diferencias clínicas significativas entre los pacientes que realizan el protocolo combinado de antibiótico y antiinflamatorios previo a la administración de PVe propuesto por algunos autores con respecto a los que no lo realizan. Otro aspecto importante es evaluar el tiempo mínimo de tratamiento necesario para conseguir efectos clínicos beneficiosos y el tiempo máximo de administración ya que algunos estudios han sugerido un efecto rebote si el tratamiento se suspende antes de los 6 meses. Por ello es primordial continuar el seguimiento clínico de estos pacientes una vez finalizado el tratamiento con PVe ya que hasta la fecha ningún estudio ha aportado datos concluyentes sobre la curación definitiva de la osteoradionecrosis.

Mientras esperamos a disponer de más resultados concluyentes y significativos, la prevención de la osteoradionecrosis continua siendo su pilar fundamental. Por ello, futuros ensayo clínicos que analicen si el tratamiento con PVe en pacientes que hayan recibido radioterapia tiene propiedades profilácticas frente a dicha patología sería extremadamente interesante.

# 7. Conclusiones



1. El tratamiento con PVe en pacientes diagnosticados de osteoradionecrosis mandibular, con un área de exposición ósea intraoral menor a 3cm de longitud y sin ningún proceso infeccioso activo asociado, reduce de manera estadísticamente significativa la exposición ósea y aumenta el grado de máxima apertura oral forzada a partir del tercer mes de tratamiento.
2. Los estadios avanzados de osteoradionecrosis que presentan una exposición ósea mayor a 3cm de longitud no han respondido al tratamiento con PVe.
3. El tabaco y el consumo activo de alcohol no ha mostrado ninguna relación estadísticamente significativa con la evolución clínica de la osteoradionecrosis.
4. El tratamiento con PVe mejora la microestructura trabecular mandibular respecto al grupo control con diferencias que no son estadísticamente significativas.
5. El tratamiento combinado de PVe ha mostrado ser una terapia fácil de administrar, efectiva y exenta de efectos adversos.





# Anexos





## Anexo 1. Bibliografía

1. Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gérard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(1):52-60.
2. Svensson H, Möller TR; SBU Survey Group. Developments in radiotherapy. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):430-42.
3. Macmanus M, Leong T. Incorporating PET information in radiation therapy planning. *Biomed Imaging Interv J*. 2007;3(1):e4.
4. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, et al. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1033-8.
5. Chen YY, Zhao C, Wang J, Ma HL, Lai SZ, Liu Y, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces radiation-induced trismus in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study with >5 years of follow-up. *Cancer*. 2011;117(13):2910-6.
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):69-90.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43-66.
8. Kreimer, A, Clifford G, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(1):467-475
9. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
10. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004;31(3):744-54.

11. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res.* 2007;86(2):104-14.
12. Shi W, Pataki I, MacMillan C, Pintilie M, Payne D, O'Sullivan B, et al. Molecular pathology parameters in human nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002;94(1):1997-2006.
13. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(1):489-501.
14. Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C. Head and neck cancer-Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ.* 2010;341:c4684.
15. Cheriex KC, Nijhuis TH, Mureau MA. Osteoradionecrosis of the jaws: a review of conservative and surgical treatment options. *J Reconstr Microsurg.* 2013;29(2):69-75.
16. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol.* 2010;46(11):795-801
17. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(5):283-8.
18. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(8):653-60.
19. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(1):54-69.
20. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):229-43.
21. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, Kim GE, Choi EC, Cha IH. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular

- osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(4):1084-91.
22. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987;45(2):104-10.
  23. 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;32(3):289-95.
  24. Chronopoulos A, Zarra T, Tröltzsch M, Mahaini S, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(6):837-46.
  25. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, Nakamura M. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck.* 2003;25(3):181-6.
  26. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Postradiation dental extractions: a review of the literature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg.* 1983;6(1):581-6.
  27. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(6):351-7.
  28. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1992;30(5):313-8.
  29. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84(1):16-21.
  30. Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Br J Radiol.* 2002;75(893):467-9.

31. Saka B, Wree A, Henkel KO, Anders L, Gundlach KK. Blood supply of the mandibular cortex: an experimental study in Göttingen minipigs with special reference to the condyle. *J Craniomaxillofac Surg.* 2002;30(1):41-5.
32. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(10):1088-93.
33. Perrier M, Moeller P. Osteoradionecrosis. A review of the literature. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 1994;104(3):271-7.
34. Epstein J, van der Meij E, McKenzie M, Wong F, Lepawsky M, Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible: a long-term follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(6):657-62.
35. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980;6(5):543-8.
36. Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(3):215-21.
37. Watson WL, Scarborough JE. Osteoradionecrosis in intraoral cancer. *Am J Roentgenol.* 1938;40(1):524-38.
38. Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg.* 1970;28(1):17-26.
39. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* 2004 Nov;73(2):119-31.
40. Lefaix JL, Daburon F. Diagnosis of acute localized irradiation lesions: review of the French experimental experience. *Health Phys.* 1998 Oct;75(4):375-84.
41. Marx RE, Tursun R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison

and its implications for the mechanism of each disease. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Mar;41(3):283-9.

42. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987 Oct;64(4):379-90.
43. El-Naggar AM, Hanna IR, Chanana AD, Carsten AL, Cronkite EP. Bone marrow changes after localized acute and fractionated X irradiation. *Radiat Res.* 1980 Oct;84(1):46-52.
44. Mitsimponas KT, Moebius P, Amann K, Stockmann P, Schlegel KA, Neukam FW. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Jan 15;7(2):496-508.
45. Curi MM, Cardoso CL, de Lima HG, Kowalski LP, Martins MD. Histopathologic and Histomorphometric Analysis of Irradiation Injury in Bone and the Surrounding Soft Tissues of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(1):190-9.
46. McCaul JA. Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26(2):247-52
47. Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 ;85(2):415-20.
48. Bléry P, Espitalier F, Hays A, Crauste E, Demarquay C, Pilet P. Development of mandibular osteoradionecrosis in rats: Importance of dental extraction. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(9):1829-36.
49. 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;54(3):342-5.
50. Tobias JS, Monson K, Gupta N. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):66-74.

51. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(2):396-402.
52. Nguyen NP, Vock J, Chi A, Ewell L, Vos P, Mills M. Effectiveness of intensity-modulated and image-guided radiotherapy to spare the mandible from excessive radiation. *Oral Oncol.* 2012;48(7):653-7.
53. Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huguenin P, Grätz KW, Lütolf UM. Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol.* 2006;182(5):283-8.
54. Ahmed M, Hansen VN, Harrington KJ, Nutting CM. Reducing the risk of xerostomia and mandibular osteoradionecrosis: the potential benefits of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma. *Med Dosim.* 2009;34(3):217-24.
55. Beadle BM, Liao KP, Chambers MS, Elting LS, Buchholz TA, Kian Ang K. Evaluating the impact of patient, tumor, and treatment characteristics on the development of jaw complications in patients treated for oral cancers: a SEER-Medicare analysis. *Head Neck.* 2013;35(11):1599-605.
56. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1089-98.
57. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):832-9.
58. Granström G, Jacobsson M, Tjellström A. Titanium Implants in Irradiated Tissue: Benefits from Hyperbaric Oxygen. *Int J OroMaxillofac Implants* 1992;7(1):15-25.

59. Wall JA, Burkee EA. Gamma dose distribution at nad near the interface of different materials. *IEEE Trnas Nucl Sci.* 1970;17(1):305.
60. 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(6):333-8.
61. Grisar K, Schol M, Schoenaers J, Dormaar T, Coropciuc R, Vander Poorten V. Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1592-9
62. Omolehinwa TT, Akintoye SO. Chemical and Radiation-Associated Jaw Lesions. *Dent Clin North Am.* 2016;60(1):265-77.
63. Late effects consensus conference: RTOG/EORTC. *Radiother Oncol.* 1995;35(1):5-7.
64. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J. EORTC Late Effects Working Group. Late Effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1043-7.
65. Dambrain R. The pathogenesis of osteoradionecrosis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1993;94(3):140-7.
66. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(2):249-58.
67. Morton ME, Simpson W. The management of osteoradionecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1986;24(5):332-41.
68. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol.* 2010;46(11):795-801.
69. Myers RA, Marx RE. Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr.* 1990;(9):151-7.
70. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the



severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck*. 2003;25(3):181-6.

71. Glanzmann C, Grätz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol*. 1995;36(2):94-100.
72. Støre G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25(5):378-84.
73. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(2):168-71.
74. Karagozoglu KH, Dekker HA, Rietveld D, de Bree R, Schulten EA, Kantola S. Proposal for a new staging system for osteoradionecrosis of the mandible. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(5):e433-7.
75. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws a current overview part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral Maxillofac Surg*. 2010;14(1):3-16.
76. Lefaix JL, Delanian S, Vozenin MC, Leplat JJ, Tricaud Y, Martin M. Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alpha-tocopherol: an experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(4):839-47.
77. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(10):1123-31.
78. Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):661-9.
79. Pochanugool L, Manomaiudom W, Im-Erbsin T, Suwannuraks M, Kraiphibul P. Dental management in irradiated head and neck cancers. *J Med Assoc Thai*. 1994;77(5):261-5.
80. Maxymiw WG, Wood RE, Liu FF. Postradiation dental extractions without hyperbaric oxygen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;72(3):270-4.

81. Kuo TJ, Leung CM, Chang HS, Wu CN, Chen WL, Chen GJ. Jaw osteoradionecrosis and dental extraction after head and neck radiotherapy: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Oral Oncol.* 2016;56:71-7.
82. Carl UM, Feldmeier JJ, Schmitt G, Hartmann KA. Hyperbaric oxygen therapy for late sequelae in women receiving radiation after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):1029-31.
83. Visch LL, van Waas MA, Schmitz PI, Levendag PC. A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients. *J Dent Res.* 2002;81(12):856-9.
84. Niimi A, Ueda M, Keller EE, Worthington P. Experience with osseointegrated implants placed in irradiated tissues in Japan and the United States. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998;13(3):407-11.
85. Sammartino G, Marenzi G, Cioffi I, Teté S, Mortellaro C. Implant therapy in irradiated patients. *J Craniofac Surg.* 2011;22(2):443-5.
86. Yerit KC, Posch M, Seemann M, Hainich S, Dörtbudak O, Turhani D. Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(3):337-44.
87. Granström G, Bergstrom K, Tjellström A. A detailed analysis of titanium implants lost in irradiated tissues. *Int J OroMaxillofac Implants* 1994;9(1): 653-62.
88. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg.* 1984;6(4): 819-27.
89. Cheng SJ, Lee JJ, Ting LL, Tseng IY, Chang HH, Chen HM. A clinical staging system and treatment guidelines for maxillary osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(1):90-7.
90. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985;111(1):49-54.

91. Al-Bazie SA, Bahatheq M, Al-Ghazi M, Al-Rajhi N, Ramalingam S. Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: A 10 years prospective study. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):565-70.
92. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1992;30(5):313-8.
93. Desola J, Crespo A, García A, Salinas A, Sala J, Sánchez U. Indicaciones y contraindicaciones de la oxigenoterapia hiperbárica. 1998;1260(1):61-6.
94. Iriarte JI, Ortabe JM, Batle-Vidal M, Urdiain-Asensio J, Caubet-Biayna MA, Mory-Mas J. Empleo de la oxigenoterapia mediante cámara hiperbárica en cirugía oral y maxilofacial. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac.* 2006;28(1):7-24.
95. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev.* 2002 Feb;28(1):65-74.
96. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med.* 1996;334(25):1642-8.
97. Myers RA, Marx RE. Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr.* 1990;10(9):151-7.
98. Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med.* 2003;30(1):1-18.
99. Hart GB, Mainous EG. The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen (OHP). *Cancer.* 1976;37(6):2580-5.
100. Spiegelberg L, Djasim UM, van Neck HW, Wolvius EB, van der Wal KG. Hyperbaric oxygen therapy in the management of radiation-induced injury in the head and neck region: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(8):1732-9.
101. Davis JC, Dunn JM, Gates GA, Heimbach RD. Hyperbaric Oxygen: A new management of radiation necrosis. *Arch Otolaryngol.* 1979;105(1):58-61.

102. Depenbusch FL, Thompson RE, Hart GB. The use of hyperbaric oxygen in the treatment of refractory osteomyelitis: A preliminary report. *J Trauma*. 1972;12(1):807-12.
103. Mader TJ, Guckian JC, Glass DL, Reinartz JA. Therapy with hyperbaric oxygen for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rabbits. *J Infect Dis*. 1978;138(2):312-8.
104. Maier A, Gaggl A, Klemen H. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000;38(1):173-6.
105. Gal TJ, Yueh B, Futran ND. Influence of prior hyperbaric oxygen therapy in complications following microvascular reconstruction for advanced osteoradionecrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(1):72-6.
106. 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;36(9):783-7.
107. Pritchard J, Anand P, Broome J, Davis C, Gothard L, Hall E. Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy. *Radiother Oncol*. 2001;58(3):279-86.
108. Fritz GW, Gunsolley JC, Abubaker O, Laskin DM. Efficacy of pre- and postirradiation hyperbaric oxygen therapy in the prevention of postextraction osteoradionecrosis: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(11):2653-60.
109. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4893-900.
110. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD005005.

111. Weaver, Lindell K. Hyperbaric oxygen therapy indications: the Hyperbaric Oxygen Therapy Committee report. 13th ed. United States: Best Publishing Company, 2014.
112. Marx RE, Ames JR. The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 1982;40(7):412-20.
113. Proceedings of the European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Ravenna, Italy. 2006.
114. Kaur J, Hay KD, Macdonald H, Rich AM. Retrospective audit of the use of the Marx Protocol for prophylactic hyperbaric oxygen therapy in managing patients requiring dental extractions following radiotherapy to the head and neck. *N Z Dent J.* 2009;105(2):47-50.
115. Shaw RJ, Dhanda J. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part I: treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011;49(1):2-8.
116. Shaw RJ, Butterworth C. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part II: prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011;49(1):9-13.
117. Jacobsson M, Tjellstroem A, Thomsen P, Albrektsson T, Turesson I. Integration of titanium implants in irradiated bone. Histologic and clinical study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97(1):337-40.
118. Schweiger J. Titanium implants in irradiated dog mandibles. *J Prosthet Dent* 1988;60(1):75-84.
119. Brogniez V, D Hoore W, Gregoire V, Munting E, Reychler H. Implants placed in an irradiated dog mandible: A morphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15(1):511-8.
120. Beumer J, Curtis T, Harrison RE. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, part 2. *Head Neck Surg.* 1979;1(5):392-408.
121. Kazemi A. The evaluation of endosseous implants placed in radiated, vascularized fibula-free flaps. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;58(1):45-6.

122. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, Voet P, van der Est H, van Rooij P. Early hyperbaric oxygen therapy for reducing radiotherapy side effects: early results of a randomized trial in oropharyngeal and nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(3):711-6.
123. Ang E, Black C, Irish J, Brown DH, Gullane P, O'Sullivan B. Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. *Br J Plast Surg*. 2003;56(2):92-9.
124. Chang DW, Oh HK, Robb GL, Miller MJ. Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. *Head Neck*. 2001;23(10):830-5.
125. Mendonça JJ, Juiz-Lopez P. Regenerative facial reconstruction of terminal stage osteoradionecrosis and other advanced craniofacial diseases with adult cultured stem and progenitor cells. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(5):1699-709.
126. Delanian S, Lefaix JL, Housset M. [Iatrogenic fibrosis in cancerology (2): main etiologies and therapeutic possibilities]. *Bull Cancer*. 1993;80(3):202-12.
127. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2545-50.
128. Berry D, Wathen JK, Newell M. Bayesian model averaging in meta-analysis: vitamin E supplementation and mortality. *Clin Trials*. 2009;6(1):28-41.
129. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37-46.
130. Rigotti A. Absorption, transport, and tissue delivery of vitamin E. *Mol Aspects Med*. 2007;28(5-6):423-36
131. Dion MW, Hussey DH, Osborne JW. The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(1):101-7.

132. Dion MW, Hussey DH, Doornbos JF, Vigliotti AP, Wen BC, Anderson B. Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19(2):401-7.
133. Futran ND, Trotti A, Gwede C. Pentoxifylline in the treatment of radiation-related soft tissue injury: preliminary observations. *Laryngoscope.* 1997;107(3):391-5.
134. Chua DT, Lo C, Yuen J, Foo YC. A pilot study of pentoxifylline in the treatment of radiation-induced trismus. *Am J Clin Oncol.* 2001;24(4):366-9.
135. Chiao TB, Lee AJ. Role of pentoxifylline and vitamin E in attenuation of radiation-induced fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2005;39(3):516-22.
136. Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, Schlesinger PH, Blair HC. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest.* 1990;85(2):456-61.
137. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3283-90.
138. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;13(4):217-21.
139. Balázs C, Kiss E. Immunological aspects of the effect of pentoxifylline (Trental) (a brief review). *Acta Microbiol Immunol Hung.* 1994;41(2):121-6.
140. 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.
141. Delanian S. Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol. *Br J Radiol.* 1998;71(848):892-4.
142. 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(1):41-4.

143. 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(4):356-62.
144. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis—a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(5):392-5.
145. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(5):547-50.
146. Fast DK, Felix R, Dowse C, Neuman WF, Fleisch H. The effects of diphosphonates on the growth and glycolysis of connective-tissue cells in culture. *Biochem J.* 1978;172(1):97-107.
147. Fromigué O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(6):539-46.
148. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64(3):198-207.
149. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4253-4.
150. Atula S, Powles T, Paterson A, McCloskey E, Nevalainen J, Kanis J. Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. *Drug Saf.* 2003;26(9):661-71.
151. 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(2):114-23.



152. Delanian S, Lefaix JL. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(2): 99-107.
153. Alberich-Bayarri A, Moratal D, Ivirico JL, Rodríguez-Hernández JC, Vallés-Lluch A, Martí-Bonmatí L, Estellés JM, Mano JF, Pradas MM, Ribelles JL, Salmerón-Sánchez M. Microcomputed tomography and microfinite element modeling for evaluating polymer scaffolds architecture and their mechanical properties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009;91(1): 191-202.
154. Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí L, Angeles Pérez M, Sanz-Requena R, Lerma-Garrido JJ, García-Martí G, Moratal D. Assessment of 2D and 3D fractal dimension measurements of trabecular bone from high-spatial resolution magnetic resonance images at 3 T. *Med Phys.* 2010;37(9):4930-7.
155. Kahenasa N, Sung EC, Nabili V, Kelly, 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(4):18-23.
156. 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(1):97-101.

## Anexo 2. Artículo de revisión bibliográfica

Elsevier Editorial System(tm) for Oral  
Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology  
Manuscript Draft

Manuscript Number: TRIPLEO-D-17-00822

Title: Pentoxifylline, Tocopherol and Clodronate for the treatment of  
mandibular osteoradionecrosis: A systematic review.

Article Type: Review Article

Keywords: osteoradionecrosis, mandible, pentoxifylline, tocopherol,  
clodronate.

Corresponding Author: Dr. Míriam Martos, M.D.

Corresponding Author's Institution: Vall d'Hebron hospital

First Author: Míriam Martos, M.D.

Order of Authors: Míriam Martos, M.D.; Manel Saez-Barba; Jose Lopez-  
Lopez; Albert Estrugo Devesa; Jose Maria Balibrea del Castillo; Coro  
Bescos Atin

Abstract: Objective: The purpose of this article is to evaluate the  
healing benefit of provided by combining Pentoxifylline-Tocopherol or  
Pentoxifylline-Tocopherol-Clodronate for treating osteoradionecrosis due  
to their antioxidant and antifibrotic properties.

Study design: We searched for relevant literature in PubMed using a  
combination of "osteoradionecrosis" and the following keywords:  
"pentoxifylline", "tocopherol", "vitamin E" or "clodronate". We  
considered articles in English or Spanish, with no limitations on the  
publication date.

Results: The combination of Pentoxifylline plus Tocopherol +/- Clodronate  
was found to be effective for the treatment of mandibular  
osteoradionecrosis although data was generally scarce and mostly  
consisted of retrospective case series.

Conclusion: This drug therapy is well tolerated and could be promising  
for the treatment of mandibular osteoradionecrosis although prospective  
randomized controlled clinical trials are needed.

## **Pentoxifylline, Tocopherol and Clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: A systematic review.**

Miriam Martos-Fernández<sup>1</sup>, Manel Saez-Barba<sup>2</sup>, Jose López-López<sup>3</sup>, Albert Estrugo-Devesa<sup>4</sup>, Jose María Balibrea-del-Castillo<sup>5</sup>, Coro Bescós-Atín<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> MD. Oral and Maxillofacial Surgery Department, Parc Taulí Hospital. Barcelona, Spain.

<sup>2</sup> MD. Oral and Maxillofacial Surgery Department, Vall d'Hebron Hospital. Barcelona, Spain.

<sup>3</sup> PhD, MS. Odontostomatology Department, Dental School, University of Barcelona. Barcelona, Spain.

<sup>4</sup> PhD, MS. Odontostomatology Department, Dental School, University of Barcelona. Barcelona, Spain.

<sup>5</sup> PhD, MD. General and Digestive Surgery Department, Vall d'Hebron Hospital. Barcelona, Spain.

<sup>6</sup> PhD, MD. Head of Oral and Maxillofacial Surgery Department, Vall d'Hebron Hospital. Barcelona, Spain.

### **Correspondence:**

Miriam Martos-Fernandez, MD.

Oral and Maxillofacial Department, 5th floor.

Parc Tauli, 1. 08208 - Sabadell (Barcelona - Spain)

Business/personal number: (+34) 620.684.875

Email: m.martos.md@gmail.com

### **Conflict of Interest Statement.**

None of the authors has any potential conflict of interest.

Abstract (word count): 124

Number of references:

Number of figures: 1

Number of tables: 3

## ABSTRACT

1  
2 **Objective:** The purpose of this article is to evaluate the healing benefit of provided by  
3  
4 combining Pentoxifylline-Tocopherol or Pentoxifylline-Tocopherol-Clodronate for treating  
5  
6 osteoradionecrosis due to their antioxidant and antifibrotic properties.  
7

8  
9 **Study design:** We searched for relevant literature in PubMed using a combination of  
10  
11 “osteoradionecrosis” and the following keywords: “pentoxifylline”, “tocopherol”, “vitamin E”  
12  
13 or “clodronate”. We considered articles in English or Spanish, with no limitations on the  
14  
15 publication date.  
16  
17

18  
19 **Results:** The combination of Pentoxifylline plus Tocopherol +/- Clodronate was found to  
20  
21 be effective for the treatment of mandibular osteoradionecrosis although data was  
22  
23 generally scarce and mostly consisted of retrospective case series.  
24  
25

26  
27 **Conclusion:** This drug therapy is well tolerated and could be promising for the treatment  
28  
29 of mandibular osteoradionecrosis although prospective randomized controlled clinical trials  
30  
31 are needed.  
32  
33

34  
35  
36 **Keywords:** osteoradionecrosis, mandible, pentoxifylline, tocopherol, clodronate.  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Introduction

1 Mandibular osteoradionecrosis (ORN) is a rare but complex, multifactorial complication of  
2  
3 some head and neck tumors treated with radiotherapy (RT). In 1926, Ewing, as  
4  
5 JACOBSON et al. (1) quotes us, was the first to detect bone changes associated with this  
6  
7 therapy, and he termed them "radiation osteitis". ORN is characterized by bone exposure  
8  
9 in an area that was previously irradiated for more than 3 months, with no evidence of  
10  
11 healing, and resulting in necrosis of the surrounding soft tissues in a variable manner, in  
12  
13 the absence of local neoplastic recurrence or metastatic disease (2,3). Its incidence  
14  
15 ranges from 0.4% to 56%, and dental extraction is its main risk factor (4,5), although it can  
16  
17 also occur spontaneously following radiotherapy doses over 50-60Gy (6) (Table 1). The  
18  
19 mean age of onset is 50 years (7,9,14), and the male:female ratio in people affected is  
20  
21 1.6:1 (15). Bone absorbs 6 times more radiation than soft tissue (16,17), and is thus more  
22  
23 vulnerable to radiation side effects. The mandible is the most affected area, as it receives  
24  
25 a higher dose of radiation and has a higher bone density than the maxilla (18). Within the  
26  
27 mandible, the most affected areas are the angle and the body because their blood supply  
28  
29 is exclusively provided by the inferior alveolar artery, which makes these areas more  
30  
31 dependent on the periosteum (19,20). Most cases develop during the first 3 years (70-  
32  
33 94%), with a peak between 6 months and 2 years after finishing radiotherapy (11),  
34  
35 although risk of developing this pathology can persist for many years (8,10,20). Once  
36  
37 established, the wound does not heal spontaneously, and can remain stable or deteriorate  
38  
39 gradually, with periods of acute inflammation (21). Diagnosis and classification are based  
40  
41 on clinical and radiological criteria (2) that do not appear until 3-6 months after the onset of  
42  
43 the clinical symptoms. In addition, these criteria are only met if the degree of  
44  
45 demineralization reaches 30-50% (12). Currently, there are no effective radiological tests  
46  
47 for early diagnosis, although computed tomography (CT) is the technique that most  
48  
49 accurately correlates radiological findings and clinical extension. Nevertheless,  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

orthopantomography is sufficient to support therapeutic decisions in the early stages, although this approach may underestimate the extent of the disease (22).

The underlying mechanisms of these radiation-induced injuries remain unknown. WATSON & SCARBOROUGH (23) were the first to suggest local trauma and infection as possible causes of ORN, a theory later expanded by MEYER in 1970 (24). In 1983, MARX (2) proposed the “three-H” theory (hypoxia-hypocellularity-hypovascularism). He observed that ORN is not a primary infection of the irradiated bone, but a metabolic and homeostatic tissue alteration that causes cell death due to persistent hypoxia and chronic injury. The increase in the cells’ basal metabolism creates a stress that prevents the tissue from repairing itself (2,25). In 2004, this theory was questioned by DELANIAN & LEFAIX (21), who suggested that trabecular bone is devitalized by radiation-induced endothelial damage, either directly or indirect via several harmful events triggered by reactive oxygen species: constant release of cytokines fibroblasts, excessive myofibroblast proliferation, and release of abnormal extracellular matrix components, which may not be removed because of defective retroregulation. (21) Such an imbalance between tissue synthesis and degradation (26) generates progressive hyalinization and fibrosis of the medullary spaces, which in turn cause bone hypo-vascularization and the development of radio-induced fibrotic scar tissue (RIF) (21). While this damage was traditionally considered irreversible, DELANIAN & LEFAIX (21) suggest that the process could actually be reversed by antioxidant therapy with pentoxifylline, tocopherol and clodronate.

Pentoxifylline is a methylxanthine derivative that exerts an anti-TNF alpha effect, increases erythrocyte flexibility, produces vasodilation and inhibits inflammatory reactions *in vivo*. *In vitro* it has been shown to cause reduced fibroblast proliferation and in increased collagenase activity. Tocopherol refers to several organic compounds that act as Vitamin E. They have antioxidant properties that help protect cell membranes against lipid

peroxidation and partial inhibition of TGF-beta 1, as well as vitamin K antagonistic properties that may induce changes in coagulation (27). Clodronate is a first-generation, non-nitrogenous oral bisphosphonate that is not related to drug-induced osteonecrosis (27-29), and can reduce osteoclast activity, decrease fibroblast and macrophage proliferation (30), and promote bone formation by osteoblasts (31). To date, pentoxifylline has been used to treat radio-induced fibrosis of soft tissue, and in isolation has been shown to reduce the healing time of superficial wounds (32-34). Combining pentoxifylline with tocopherol (PVe) and clodronate (PENTOCLO) enhances its antifibrotic effect, making it more effective than placebo and better than any of these agents alone (35).

There is ongoing controversy about the ideal therapy for this condition, it is widely agreed that it must be multimodal. Conservative treatment based on strict oral hygiene, cessation of tobacco and alcohol consumption, use of fluoride gel and aqueous chlorhexidine rinses –alone or with analgesics–, is still essential for the initial stages of ORN, and is effective in 25-44% of cases (14,36,37). Whenever signs of bone devitalization are present, a curettage or sequestrectomy will be necessary. Ultrasound therapy or hyperbaric oxygen (HBO) therapy may also be performed. While there is no current evidence that HBO cures mild or moderate ORN (38,39), it is known to be useful for preventing late-onset radiation-induced tissue damage by improving mucosal healing, restoring bone continuity, and decreasing wound dehiscence (40). It may also help to improve or stabilize ORN-related symptoms, such as xerostomia, pain, erythema and edema (41,42). Despite these advantages, HBO therapy requires a considerable amount of equipment, and is time consuming, claustrophobic and expensive. Given these factors and current knowledge about the pathophysiology of ORN, medical treatment with antioxidant drugs is currently the most common first option.

1 The aim of this study was to perform a systematic literature review to evaluate current  
2 evidence on the effectiveness of the following drug combinations in treating mandibular  
3 osteoradionecrosis: Pentoxifylline-Tocopherol and Pentoxifylline-Tocopherol-Clodronate.  
4  
5  
6  
7

## 8 **Materials and Methods**

9  
10 We have adhered to PRISMA statement on Preferred Reporting Items for Systematic  
11 Reviews and Meta-Analysis. No approval by an institutional review board was necessary  
12 given the nature of this study. We performed a detailed electronic database search  
13 (MEDLINE/PubMed, July 2017) using a combination of “osteoradionecrosis” and the  
14 following terms to identify relevant articles: “pentoxifylline”, “tocopherol”, “vitamin E” or  
15 “clodronate”. The review analyzed all articles available either in English or Spanish, with  
16 no limitations on the publication date. Reviews, duplicate articles and non-human studies  
17 were excluded. Initially, the titles and abstracts of all selected papers were examined  
18 independently to verify eligibility, after which the full text of all eligible papers was  
19 reviewed. Given the nature of the data available, no explicit quality assessments were  
20 performed. We created a table to collect relevant information, including the following:  
21 reference, design, sample size, treatment, follow-up period, and results.  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41

## 42 **Results**

43  
44 The article selection process is summarized in Figure 1. The initial PudMed search  
45 identified 87 articles, of which 29 were related to the mandible; of these 29 articles, 10 met  
46 the inclusion criteria (Table 2). There are three retrospective case series studies, two case  
47 report and only five were prospective trial, none of them were blinded, randomized or  
48 controlled. We have checked the methodological quality of all papers selected for inclusion  
49 in this systematic review through a quality criteria checklist (table 3) (43). Three articles  
50 show poor data and scientific methods which means that barely they can be comparable  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



between them. However, due to the small number of articles related to this topic we have decided to include them to evaluate and compare the published results.

These ten articles on the treatment of ORN included a total of 344 patients. The mean latency period between the end of the radiotherapy and the onset of ORN was 3 years (4 studies did not include this information). Most studies classified patients according to the amount of bone exposed, and provided clinical and radiological findings. The average treatment administered to all patients was 800mg/day of pentoxifylline and 1000UI/day of tocopherol for at least 3-6 months; 3 of the studies added 1600mg/day of clodronate to this drug therapy (DELANIAN et al. 2005 and 2011, ROBARD et al., LYONS et al.). Notably, in some trials (DELANIAN et al. 2005 and 2011, ROBARD et al.) antibiotic and anti-inflammatory treatments were administered for 2-4 weeks before the PVe or PENTOCLO therapy in order to minimize or resolve the inflammatory phase. However, 5 articles did not specify whether patients had been given antibiotic therapy before starting the other therapy or simultaneously. Only half of the studies stated whether debridement or sequestrectomy of devitalized bone was required during the main course of treatment. Patient follow-up periods differed between studies, ranging from 1 month to 10 years. The average healing process took 3 to 13 months, and >60% of patients achieved clinical improvement or total recovery.

## **Discussion**

In 2005, DELANIAN et al. (44) published the first prospective clinical trial of 18 patients who had been diagnosed with mandibular osteoradionecrosis and treated with PVe, and in whom clodronate treatment was added after they showed no improvement within the first 3 months. Approximately 89% of these patients (16/18) achieved complete healing after an average of 6 months. Given these good results, in 2011 DELANIAN et al. (27)

administered PENTOCLO to 54 patients with refractory ORN from the onset of treatment, all of whom achieved complete healing after an average of 9 months treatment.

Also in 2011, MCLEOD et al. (45) published a retrospective series of 12 patients who had received PVe for an average of 14.8 months; 5 of these patients had improved, 5 remained stable, and 2 deteriorated, requiring microvascular reconstructive surgery. In 2014, D'SOUZA et al. (28) performed a retrospective clinical analysis after a new medical protocol for osteoradionecrosis was introduced in 2006. The protocol involved administering 800mg/day of pentoxifylline, 1000UI/day of tocopherol, and 100mg/day of doxycycline (28). Using this protocol, a 70% cure rate was achieved among patients with stage I and stage II disease, whereas the disease remained stable in 40% of stage III patients. Patients who did not respond to conservative treatment were further analyzed according to their need for mandibular reconstruction. Before 2006, 20 out of 39 patients (51%) required resection and reconstruction with a free flap, as opposed to 8 of 32 (25%) patients after the introduction of the new pharmacological therapy (28).

ROBARD et al. (12) recently published another retrospective study in which a group of 25 patients diagnosed with ORN followed the same protocol proposed by DELANIAN et al. (27) over a 12-month period. The healing rate was 60% (16 of 27 patients) after an average treatment period of 110 days, with even faster healing in patients receiving RT only (49 days) than in those receiving concomitant chemoradiotherapy (167 days). Subgroup analysis showed a lower healing rate among patients who continued to consume alcohol or tobacco during the process. In acute phases of ORN, DELANIAN et al. (27) and ROBARD et al. (12) recommend antibiotic and anti-inflammatory treatment before starting antifibrogenic treatment in order to resolve osteitis and obtain a greater healing effect (12,27,44). However, most of the studies we reviewed do not specify whether patients were given antibiotics before the treatment or simultaneously. This is

important because some cases of ORN heal, regress, or stabilize spontaneously after using antibiotics and antibacterial mouthwashes only.

Recently, a retrospective study analyzed 25 ORN patients who received PVe for an average of 237 days (50). PVe achieved a cure in 14 out of 25 (56%) patients after an average treatment period of 8 months; paradoxically, when PVe was used in combination with antibiotics, only 6 of 22 patients (27%) improved. In addition, healing was achieved in 68% of cases where ORN had appeared spontaneously, but no response was obtained when the ORN had been induced (dental extraction) (50). According to the available data, the best healing and clinical improvement rates associated with PVe or PENTOCLO treatment are obtained in mild and moderate ORN (47). In more advanced stages, or in cases that are refractory to conservative management, surgical treatment (mandibular resection with reconstruction) is the only therapeutic option available (44,51).

There is currently no consensus on the optimal therapeutic doses of these drugs, or the shortest treatment span. However, periods shorter than 18 months have been associated with rebound effects, and treatments longer than 2-3 years are unnecessary, although more advanced stages require longer treatment periods (12). PVe and PENTOCLO therapy has shown good tolerance and adherence by patients with no significant adverse effects (27), although none of these drugs alone has been shown to completely resolve ORN (52). To date, no experimental studies have included patients with active neoplastic disease, since it is not known whether this therapy could interfere with cancer (27)

In addition to its use as a curative treatment, other studies have attempted to show the effectiveness of this therapy as a prophylactic to protect radiotherapy patients from osteoradionecrosis following dental extractions. PATEL et al. (53) retrospectively analyzed data on 390 dental extractions in 82 patients who had undergone head and neck radiotherapy. Patients were given PVe for an average of 11 weeks before surgery and for

an average of 13.6 weeks after surgery. The incidence of ORN was found to be 1.2%, while the historical benchmark was 7%.

## Conclusions

- I) Even though the use of PVE and PENTOCLO in head and neck is relatively new, this drug therapy has a long-established track record in the treatment of radiation-induced fibrosis and osteonecrosis at other anatomic sites.
- II) Despite the need for further large, prospective, randomized, controlled trials to substantiate these findings and to determine the optimum doses for the drugs (given the long treatment periods and their possible side effects), this drug therapy could be considered for patients with mild to moderate osteoradionecrosis due to its easy administration, favorable safety profile, efficacy, and cost.
- III) The prophylactic use of this therapy will be an interesting area for future research.

## Acknowledgements

The authors' responsibilities were as follows –MMF designed the review and wrote the manuscript; MMF and JLL analyzed data and edited the manuscript; MMF conducted the review and had primary responsibility for the final content of the manuscript; and all authors read and approved the final manuscript.

There are no funders to report for this submission.

## References

1. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol.* 2010;46(11):795-801.
2. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(5):283-288.
3. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(8):653-660.
4. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(1):54-69.
5. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):229-243.
6. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(4):1084-1091.
7. Chronopoulos A, Zarra T, Tröltzsch M, Mahaini S, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(6):837-846.
8. Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):415-420.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
9. 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;32(3):289-295.
  10. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(10):1088-1093.
  11. Bléry P, Espitalier F, Hays A, Crauste E, Demarquay C, Pilet P, et al. Development of mandibular osteoradionecrosis in rats: Importance of dental extraction. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(9):1829-1836.
  12. 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(6):333-338.
  13. Beadle BM, Liao KP, Chambers MS, Elting LS, Buchholz TA, Kian Ang K, et al. Evaluating the impact of patient, tumor, and treatment characteristics on the development of jaw complications in patients treated for oral cancers: a SEER-Medicare analysis. *Head Neck.* 2013;35(11):1599-1605.
  14. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987;45(2):104-110.
  15. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck.* 2003;25(3):181-186.
  16. Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Br J Radiol.* 2002;75(893):467-469.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
17. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):489-501.
  18. Saka B, Wree A, Henkel KO, Anders L, Gundlach KK. Blood supply of the mandibular cortex: an experimental study in Göttingen minipigs with special reference to the condyle. *J Craniomaxillofac Surg.* 2002;30(1):41-45.
  19. Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(3):215-221.
  20. Epstein J, van der Meij E, McKenzie M, Wong F, Lepawsky M, Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible: a long-term follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(6):657-662.
  21. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):119-131.
  22. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in biphosponate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(2):249-258.
  23. Watson WL, Scarborough JE. Osteoradionecrosis in intraoral cancer. *Am J Roentgenol.* 1938;40(1):524-538.
  24. Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg.* 1970;28(1):17-26.
  25. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(6):351-357.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
26. Lefaix JL, Daburon F. Diagnosis of acute localized irradiation lesions: review of the French experimental experience. *Health Phys.* 1998;75(4):375-384.
  27. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):832-839.
  28. 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(4):356-362.
  29. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64(3):198-207.
  30. Fast DK, Felix R, Dowse C, Neuman WF, Fleisch H. The effects of diphosphonates on the growth and glycolysis of connective-tissue cells in culture. *Biochem J.* 1978;172(1):97-107.
  31. Fromigué O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(6):539-546.
  32. Dion MW, Hussey DH, Osborne JW. The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(1):101-107.
  33. Dion MW, Hussey DH, Doornbos JF, Vigliotti AP, Wen BC, Anderson B. Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19(2):401-407.



- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
34. Futran ND, Trotti A, Gwede C. Pentoxifylline in the treatment of radiation-related soft tissue injury: preliminary observations. *Laryngoscope*. 1997;107(3):391-395.
35. Chiao TB, Lee AJ. Role of pentoxifylline and vitamin E in attenuation of radiation-induced fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2005;39(3):516-522.
36. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Postradiation dental extractions: a review of the literature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg*. 1983;6(1):581-586.
37. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84(1):16-21.
38. 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;36(9):783-787.
39. 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;22(24):4893-4900.
40. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;16(5):CD005005.
41. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, Voet P, van der Est H, van Rooij P, et al. Early hyperbaric oxygen therapy for reducing radiotherapy side effects: early results of a randomized trial in oropharyngeal and nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(3):711-716.
42. Shaw RJ, Dhanda J. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part I: treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(1):2-8.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
43. Joana Briggs Institute Reviewer's Manual: 2016 edition. The Joanna Briggs Institute, Australia, 2016.
44. 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(2):114-123.
45. 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(1):41-44.
46. Kahenasa N, Sung EC, Nabili V, Kelly, 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(4):18-23.
47. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis—a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(5):392-395.
48. 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):268-271.
49. 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(1):97-101.
50. 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;54(3):342-345.

51. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LF. The management of osteoradionecrosis of the jaws--a review. *Surgeon*. 2015;13(2):101-109.

52. Delanian S, Lefaix JL. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(2):99-107.

53. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54(5):547-550.

**Figure 1.** Flow diagram for study selection.

**Table 1.** Risk factors associated with osteoradionecrosis

**Table 2.** Summary of the articles reviewed.

**Table 3.** Methodological quality of all articles included.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Figure 1  
[Click here to download high resolution image](#)

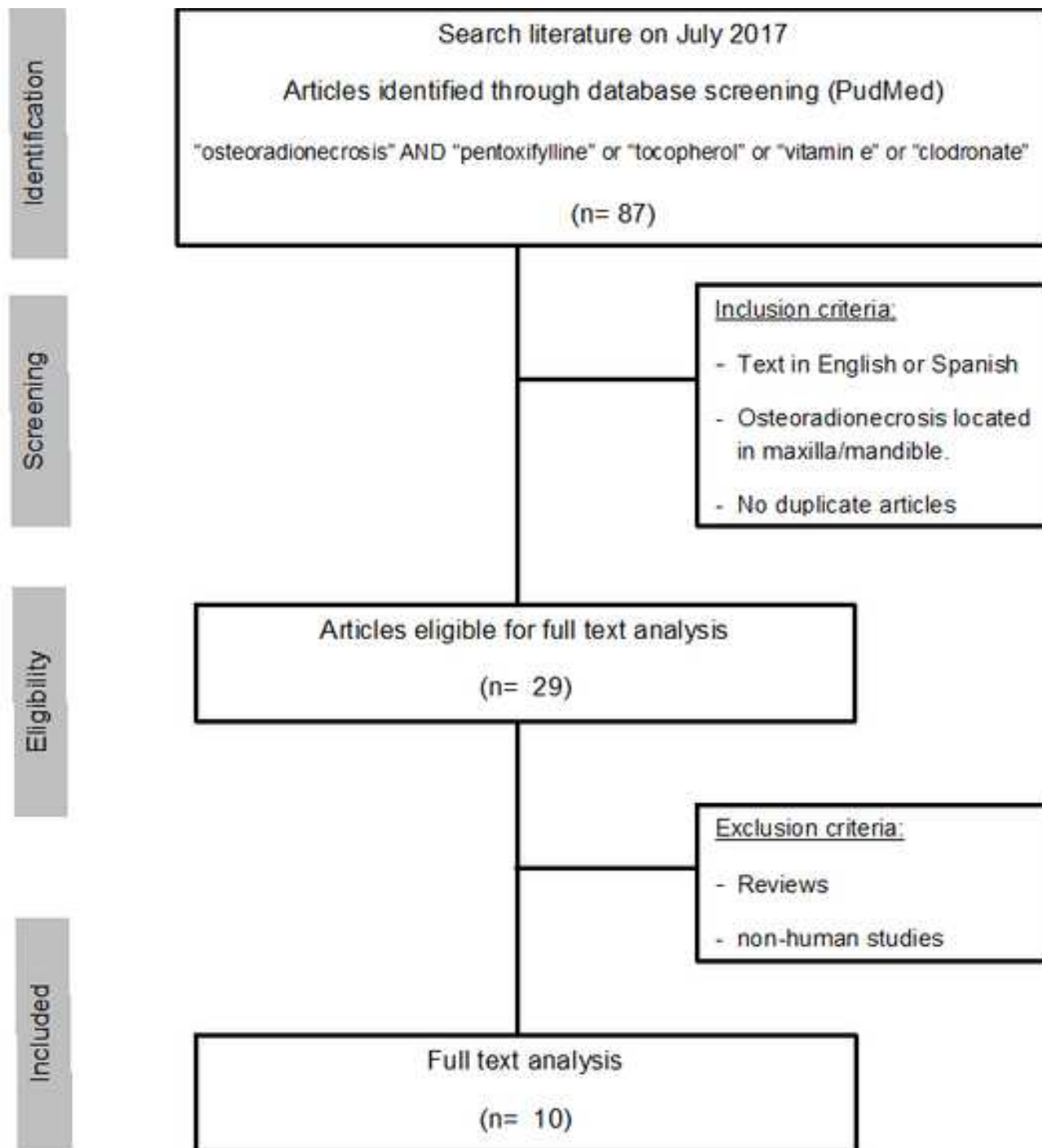


Fig. 1. Flow diagram for study selection.

**Table 1****Table 1.** Risk factors associated with osteoradionecrosis

Factors related to the TUMOR	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tumor stage (&gt;T1) (7) (*)</li><li>- Tumor size (7) (*)</li><li>- Bone invasion or proximity (8)</li></ul>
Factors related to the TREATMENT	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mandibular osteotomy (4)</li><li>- Neoadjuvant RT and/or followed by surgery (6,9)</li><li>- RT Dosage &gt;60Gy (4)</li><li>- Short RT regimens with high doses per fraction (&gt;1,8Gy) (10)</li><li>- Brachytherapy (10)</li><li>- QT combined with RT (10) (*)</li></ul>
Factors related to the PATIENT	<ul style="list-style-type: none"><li>- Chronic pathological local condition (periodontal disease) (10) (*)</li><li>- Pre-RT dental health (10) (*)</li><li>- Poor prosthetic adjustment (10)</li><li>- Intraoral local trauma and/or biopsy (4,5)</li><li>- Dental extractions pre-RT (&lt;21 días) or post-RT (&lt;2años) (2,10,11) (*)</li><li>- Smoking and alcohol consumption (12) (*)</li><li>- Diabetes mellitus (13) (*)</li><li>- Hypertension (13)</li><li>- Malnutrition (13)</li><li>- Immunodeficiency (13)</li><li>- Connective tissue disorders (13)</li></ul>

(\*) In addition to being causal risk factors, they have been related to its severity (4, 5).

Table 2. Summary of the articles reviewed.

Reference	Desing	Sample size	Mean latency period RT-ORN	Size of lesion and stage	Treatment	Follow-up and mean healing	Results
Delanian <i>et al.</i> , 2005 (44)	Clinical trial phase II uncontrolled Open-label	18	4.1 ± 4.3 yr	Size lesion: 13.4 ± 8 mm Epstein stage: IIa: 6 IIb: 1 IIIa: 6 IIIb: 5	2-4 wks before: A: 2g/d F: 50mg/d M: 16mg/d  Treatment First 6 mths: P: 800mg/d T: 1000UI/d  If not improvement after 6 mths, added in 8 patients: 5 days/wk: C: 1600mg/d 2 days/wk: Cp: 1g/d M: 16mg/d	Follow-up: 1-60 mths  Mean healing: 5.2 ± 2.6 mths	16 recovery 2 improved (IIIb)  89% recovery
Delanian <i>et al.</i> , 2011 (27)	Clinical trial phase II uncontrolled Open-label	54	4.8 ± 5.1 yr	Size lesion: 17 ± 8 mm Epstein stage: II: 18 III: 36	4 wks before: A: 2g/d F: 50mg/d Pd: 20mg/d Cp: 1g/d  Treatment 5 days/wk: P: 800mg/d T: 1000UI/d C: 1600mg/d 2 days/wk: Pd: 20mg/d Cp: 1g/d	Follow-up: 6 - 36 mths  Mean healing: 9 ± 3 mths	54 recovery  (36/54: spontaneous sequestreotomy)  100% recovery

Mcleod <i>et al.</i> , 2012 (45)	Retrospective case series	12	3 yr	Size lesion: No data available Epstein stage: IIa: 6 IIb: 0 IIIa: 4 IIIb: 2	P: 800mg/d T: 1000UI/d	Follow-up: 4-46 mths Mean healing: Data not available	5 recovery (IIIa, IIIb) 5 stable (IIa) 2 worse (IIa, IIIa) 41.6 % recovery
Kahenasa <i>et al.</i> , 2012 (46)	Case report	1	6 mths	Size lesion: 10x12mm No stage data	P: 800mg/d T: 1000UI/d	Follow-up and mean healing: 6 mth	Complete recovery (need bone removal at 4th mth) 100% recovery
Robard <i>et al.</i> , 2014 (12)	Prospective Open-label uncontrolled	25	39 ± 36 mths <i>QT/RT: 19 mths</i> <i>RT: 66 mths</i>	Own classification Stage 1: 6 Stage 2: 14 Stage 3: 5 Stage 4: 0	4 wks before: A: 2g/d F: 50mg/d Pd: 20mg/d Cp: 1g/d O: 20mg/d Treatment 5 days/wk: P: 800mg/d T: 1000UI/d C: 1600mg/d 2 days/wk: Pd: 20mg/d	Follow-up: 12 mths Mean healing: 110 ± 76 d	16 recovery 8 stable (stage 2) 1 worse (stage 3) (12 need 1 or >1 sequestrectomy) 64% recovery



Table 2: Summary of the articles reviewed.

Lyons et al. 2014 (47)	Prospective Open-label uncontrolled	85	Data not available	Own classification Stage 1: 28 Stage 2: 7 Stage 3: 12 Stage 4: 38	P: 800mg/day T: 1000UI/day  Four patients in Stage 1 (4/28) were prescribed 1600mg Clodronate for up to 3 months.  At some point they also had a course of antibiotics.	Follow-up: 1-24 months  Mean healing: Data not available	Stage 1: 17 recovery/ 5 improved/ 6 stable. 79% recovery/improve  Stage 2: 2 recovery/ 1 improved (with bone removed)/ 2 stable/ 2 worse 49% recovery/improve  Stage 3: 2 resolved with local flap/ 1 improved/ 2 stable/ 7 progressed (4 need bone removed) 25% recovery/improve  Stage 4: 38 resection 0% recovery
D'Souza et al 2014 (28)	Retrospective case series	71	25 months	Size lesion: data not available  Notani classification Group before P-T: Grade I: 10 Grade II: 11 Grade III: 18  Group after P-T (>2006): Grade I: 12 Grade II: 3 Grade III: 10	Group after 2006: P: 800mg/day T: 1000UI/day D: 100mg/day	Follow-up: 41-119 months  Mean healing: Grade I: 7, 5 months Grade II: 9 months Grade III: no healing	Group before P-T: healed: 9 stable: 4 persistent: 26 20/39 need resection 33% recovery/stable  Group after P-T (>2006): healed: 3 (GI) + 2 (GII) stable: 8 (GI) + 4 (GII) progressive: 1 (GI) + 1 (GII) + 6 (GIII) 5/25 need resection (GIII) 68% recovery/stable
Hayashi et al. 2015 (48)	Prospective Open-label uncontrolled	13	Data not available	Data not available	P: 800mg/day T: 1000UI/day	Follow-up: 1-33 months  Mean healing: 13,5 months	11 recovery 2 worse  85% recovery

Bohn <i>et al.</i> , 2016 (49)	Case report	3	Data not available	case 1: extraoral fistula case 2: 25mm case 3: 30mm + extraoral fistula + 10mm	P: 400mg/12h d T: 1000UI/d	Follow-up and mean healing: 3-6 mths	3 complete recovery (all need antibiotic and bone removal before medical treatment)
Patel <i>et al.</i> , 2016 (50)	Retrospective case series	62	Data not available	Size lesion: data not available Notani classification	P: 800mg/d + T: 1000UI/d Group 1: P+ T (25) Group 2: P+T+antibiotics (22) Group 3: P+T+debridement(10) Group 4: P+T+resection (3) Group 5: P+T+HBO (2)	Follow-up: 2-36 mths  Mean healing: 8 mths	Group 1: 14/25 resolve 56% recovery Group 2: 6/22 resolve 27% recovery Group 3: 6/10 resolve 6% recovery Group 4: 2/3 resolve 66% recovery Group 5: 0/2 resolve 0% recovery

A: amoxicillin-clavulanate; F: fluconazole; M: methylprednisolone; P: pentoxifylline; T: tocopherol; C: Clodronate; Cp: ciprofloxacin; Pd: prednisone; QT: chemotherapy;  
yr: year; mth/s: month/s; d: day; wk/s: weeks; M: methyprednisolone; P: pentoxifylline; T: tocopherol; C: Clodronate; Cp: ciprofloxacin; Pd: prednisone; QT: chemotherapy;  
Epstein classification stage I, resolved; stage II, chronic persistent ORN; stage III, active progressive ORN; A, without fracture; B, with pathologic fracture;  
Robard classification stage 1, minimal mucosal ulceration; stage 2, >2mm exposed bone; stage 3, 2-4 cm exposed bone; stage 4: >4 cm exposed bone and/or pathological fracture; orcutaneous fistula or lesion of inferior borderes of the mandible.  
Lyons classification stage 1, <2.5cm bone affected (damage or exposed) asymptomatic; stage 2, >2.5cm bone affected asymptomatic including pathological fracture and/or involvement of inferior dental nerve; stage 3, >2.5cm bone affected symptomatic without other features; stage 4, >2.5cm including pathological fracture, involvement of inferior dental nerve and/or orcutaneous fistula.  
Notani classification grade I, ORN confined to alveolar bone; grade II, limited to the alveolar bone and/or mandible above the level of inferior alveolar canal; grade III, involving the mandible below the level of the inferior alveolar canal and/or skin fistula and/or pathological fracture.

**Table 3.** Methodological quality of all articles included.

Reference	Design	Condition measured	Method	Methodological Quality
Delanian <i>et al.</i> , 2005 (44)	Clinical trial	Size lesion	Quantitative	High
Delanian <i>et al.</i> , 2011 (27)	Clinical trial	Size lesion	Quantitative	High
McLeod <i>et al.</i> , 2012 (45)	Retrospective	Clinical recovery	Qualitative	Limited
Kahenasa <i>et al.</i> , 2012 (46)	Case report	Clinical recovery	Qualitative	Poor
Robard <i>et al.</i> , 2014 (12)	Prospective	Clinical recovery	Qualitative	Good
Lyons <i>et al.</i> , 2014 (47)	Prospective	Clinical recovery	Qualitative	Good
D'Souza <i>et al.</i> , 2014 (28)	Retrospective	Clinical recovery	Qualitative	Good
Hayashi <i>et al.</i> , 2015 (48)	Prospective	Clinical recovery	Qualitative	Good
Bohn <i>et al.</i> , 2016 (49)	Case report	Clinical recovery	Qualitative	Poor
Patel <i>et al.</i> , 2016 (50)	Retrospective	Clinical recovery	Qualitative	Good

## Anexo 3. Documento de aceptación del estudio por el Comité de Ética del Hospital Vall d'Hebrón el 17 de Abril del 2015 del ensayo clínico ORN-2014-16 con N°. EudraCT 2014-004975-22.



Vall d'Hebron  
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
Tel. 93 489 40 10  
Fax 93 489 41 02

ID-RTF011

Doña Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona,

### CERTIFICA

Que este Comité, en sesión celebrada el pasado 27 de marzo de 2015 emitió **Dictamen Favorable condicionado** a la propuesta del promotor **Dra. Miriam Martos Fernández-Servicio Cirugía Oral y Maxilofacial** de enmienda:

Identificación: Modificación al Protocolo y la HIP/CI v2 de 9mar2015

Descripción: Actualización del protocolo y la HIP/CI para incluir un grupo control el cual realizará el tratamiento estándar que se realiza actualmente en el servicio de cirugía maxilofacial para esta patología y será comparado con el grupo experimental. No se realizará tratamiento con placebo.

Documentos modificados:

- Protocolo ORN-2014-16 versión 2 de fecha 9 de marzo de 2015.
- HIP/CI versión 2 de fecha 9 de marzo de 2015.

Dictamen favorable condicionado a la resolución de las siguientes aclaraciones:

- Respecto a la HIP/CI, en el apartado ¿Todos los pacientes que participen recibirán el mismo tratamiento? se debería modificar donde dice "usted puede incluirse" puesto que no es el paciente quien lo decide. Se debería explicar el procedimiento de asignación "de manera aleatoria" así como las probabilidades de recibir cada uno de los tratamientos.
- En la pág 6, se debería eliminar desde "Para satisfacción de los DERECHOS DEL PACIENTE, como instrumento..." y hasta la pág. 8, puesto que la información ya se incluye en las págs 9-11. Se debería aportar la modificación de la HIP/CI con control de cambios respecto a la última versión aprobada (versión 1, 1 de Enero de 2015).

Correspondiente al estudio **ORN-2014-16** con N°. EudraCT **2014-004975-22** titulado:

Avances en el manejo de la osteoradionecrosis mandibular: pentoxifilina y tocoferol como tratamiento médico.

cuya investigadora principal es la Dra. Miriam Martos Fernández



Institut Català  
de la Salut

Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Universitat Autònoma de Barcelona



Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico  
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado  
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química  
Vocales : Armadans Gil, Lluís. Médico  
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico  
Corona Pérez-Cardona, Pablo. Médico  
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga  
Latorre Arteche, Francisco. Médico  
De Torres Ramírez, Inés M. Médico  
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria  
Ferreira González, Ignacio. Médico  
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería  
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga  
Guardia Massó, Jaume. Médico  
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho  
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital  
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo  
Sánchez Raya, Judith. Médico  
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería  
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital  
Vargas Blasco, Víctor, Médico  
Vilca Yengle, Luz M<sup>a</sup>. Médico

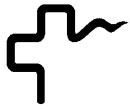
Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Firmado: Sra. Mireia Navarro

Secretaria CEIC

Barcelona, 27 de marzo de 2015



### **ADENDA AL DICTAMEN**

Una vez recibida respuesta a nuestro dictamen condicionado el CEIC decide emitir **dictamen favorable** quedando aprobadas las siguientes versiones:

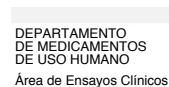
- Protocolo ORN-2014-16 versión 2 de fecha 9 de marzo de 2015.
- HIP/CI versión 2 (9 Abril 2015)

Firmado: Sra. Mireia Navarro  
Secretaria CEIC

Barcelona, 17 de abril de 2015



## Anexo 4. Documento de aceptación del estudio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el día 3 de setiembre del 2015 del ensayo clínico ORN-2014-16 con N°. EudraCT 2014-004975-22.



### DESTINATARIO

Oral and Maxillofacial Surgery Department of Vall d'Hebron Hospital  
Passeig Vall d'hebron, 119-129. Secrerary CMF 9th floor  
08035 barcelona (España)

REFERENCIA: MUH/AEC

**ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO N° EUDRACT 2014-004975-22**

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado **Avances en el manejo de la osteoradionecrosis mandibular: pentoxifilina y tocoferol como tratamiento médico**, N° EudraCT: **2014-004975-22**.

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá notificar la fecha de inicio del ensayo en España, remitir la información pertinente o solicitar autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Fecha de la firma: 03/09/2015

Localizador: 7TN6LAZ892

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO  
smhaem@aemps.es

Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
Tel.: 918225073  
Fax: 918225043





Referencia: MUH/CLIN

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EUDRACT 2014-004975-22

**DESTINATARIO:** Oral and Maxillofacial Surgery Department of Vall d'Hebron Hospital  
Passeig Vall d'hebron, 119-129. Secrerary CMF 9th floor  
08035 barcelona (España)

Vista la solicitud formulada por **Oral and Maxillofacial Surgery Department of Vall d'Hebron Hospital** para la realización del ensayo clínico número **2014-004975-22**, titulado **Avances en el manejo de la osteoradionecrosis mandibular: pentoxifilina y tocoferol como tratamiento médico**, código de protocolo del promotor **ORN-2014-16**, cuyo promotor es **Oral and Maxillofacial Surgery Department of Vall d'Hebron Hospital** se emite resolución a tenor de los siguientes:

#### ANTECEDENTES DE HECHO

**PRIMERO:** Con fecha **06/05/2015**, solicita la autorización de este ensayo clínico.

**SEGUNDO:** Con fecha **26/05/2015** se envió validación e inicio del trámite de evaluación.

A estos antecedentes de hecho les es de aplicación los siguientes:

#### FUNDAMENTOS DE DERECHO

**Único.-** Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: 7TN6LAZ892

Fecha de la firma: 03/09/2015

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
Tel.: 918225073  
Fax: 918225043

smhaem@aemps.es



Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico con número EudraCT 2014-004975-22.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

D<sup>a</sup>. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Fecha de la firma: 03/09/2015	Localizador: 7TN6LAZ892
--	-------------------------

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO  
smhaem@aemps.es

Página 3 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
Tel.: 918225073  
Fax: 918225043



## Anexo 5. Documento de información al paciente y consentimiento informado.

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE y CONSENTIMIENTO INFORMADO

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Avances en el manejo de la osteoradionecrosis mandibular: Pentoxifilina y Tocoferol como tratamiento médico.

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:** ORN-2014-16

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dra. Miriam Martos Fernández

**SERVICIO:** Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

**TELÉFONO:** 932746179 (9:00 a 15:00h).

**UBICACIÓN:** Hospitalización, planta 1 Área de Traumatología y Rehabilitación; Consultas Externas, Módulo C; Secretaría, planta 9 del Área General; cirugía mayor ambulatoria, Parque Sanitario Pere Virgili; despachos médicos, planta 8 del Área General

Versión: 2

Fecha: Barcelona, 9 de Marzo del 2015

#### INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

### **La Osteoradionecrosis Mandibular**

La osteoradionecrosis de la mandíbula (ORN), como su nombre lo indica hace referencia a la muerte (necrosis) del hueso de los maxilares en pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia (RT). Se manifiesta con áreas de hueso que se exponen en la mucosa de las encías. Se acompaña habitualmente, pero no siempre, de dolor entre otros síntomas. La ORN es una condición en la que el hueso de los maxilares queda expuesto a través de las encías. El diagnóstico se establece tras una duración de > 3 meses. La ORN aparece tardíamente tras el tratamiento con RT y en general se desarrolla tras una manipulación dental.

### **¿Qué causa la Osteoradionecrosis Mandibular?**

La RT constituye una forma de tratamiento para el cáncer. Su objetivo es eliminar las células tumorales causando el mínimo daño posible a los tejidos y estructuras sanas que rodean al tumor. La irradiación sobre el hueso genera cambios como: 1) Cicatrización del tejido; 2) Disminución de la red de vasos sanguíneos y por tanto de los niveles de oxígeno y cantidad de nutrientes del hueso; y 3) Alteración de la capacidad de reparación del hueso ante una agresión. En la mayoría de pacientes la ORN aparece tras una agresión al hueso maxilar. La mayoría de los pacientes reportan una manipulación odontológica previa, habitualmente una extracción dental. La caries y la enfermedad periodontal se acompañan de reacciones inflamatorias que también pueden conducir a la aparición de ORN.

### **¿Cómo se diagnostica?**

La ORN se diagnostica por la presencia de hueso expuesto en la mucosa de las encías por más de 3 meses en un paciente que ha recibido radioterapia en el territorio de la cara o el cuello. Pueden aparecer otros síntomas como dolor, inflamación y supuración. En casos graves pueden aparecer fracturas espontáneas de la mandíbula.

### **¿Cómo se trata?**

El tratamiento de la ORN depende de la gravedad y la extensión de la enfermedad. En los casos leves la mayoría de los pacientes son tratados de forma efectiva con medicamentos para el dolor y la infección, enjuagues orales antisépticos, antibiótico y terapia con oxígeno a altas presiones. En los casos moderados debe combinarse todo el anterior con cirugía menor. En los casos avanzados, en ocasiones, es necesario realizar cirugía reconstructiva mandibular mediante colgajo libre microvascularizado.

### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es iniciar un tratamiento médico, ya realizado en otros países con unos resultados muy esperanzadores, con el fin de conseguir mejoría clínica y/o curación de la osteoradionecrosis mandibular. En los estudios realizados

hasta la fecha los pacientes que han participado han mostrado una mejoría clínica significativa de los síntomas asociados a la ORN incluso llegando a la curación de la misma.

#### **¿Todos los pacientes que participen recibirán el mismo tratamiento?**

El actual ensayo clínico es un estudio randomizado con grupo control, eso quiere decir que en el momento de su participación en el ensayo, de manera aleatoria, usted será incluido dentro del grupo control o dentro del grupo experimental. El proceso de asignación al grupo correspondiente se realizará de manera aleatoria, enmascarada y al azar mediante sobres cerrados, siendo la probabilidad de asignación a cada grupo del 50%. Los pacientes incluidos en el grupo control continuarán realizando el tratamiento estándar y los pacientes incluidos en el grupo experimental realizarán el tratamiento médico con Pentoxifilina y Tocoferol durante un máximo de 18 meses.

#### **¿Cómo será el tratamiento del Grupo Control?**

Los pacientes incluidos en el grupo control continuarán realizando el tratamiento estándar que se realiza actualmente en el servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebrón el cual consiste en un seguimiento evolutivo clínico periódico en consultas externas con la realización de pruebas complementarias (OPG, TC Mandibular) si fuese necesario según criterio clínico. El grupo control no recibirá placebo.

#### **¿Cómo será el tratamiento del Grupo Experimental?**

El tratamiento consiste en la administración diaria de dos comprimidos de Pentoxifilina 400mg y 5 comprimidos de Tocoferol 200UI durante un total de 18 meses. Ambos fármacos están comercializados y aprobados por la AEMPS y serán suministrados gratuitamente por el servicio de CMF hasta finalizar el actual ensayo clínico. Durante este tiempo usted realizará visita clínicas con uno de nuestros doctores del servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial donde se realizará una exploración física detallada y un cuestionario subjetivo sobre sus síntomas. Las visitas se realizaran los meses 1, 3, 6, 9, 12 y 18. En el caso de que se objetivara curación completa de la ORN el tratamiento médico sería detenido. Si durante estas visitas existen signos clínicos que indiquen empeoramiento se realizarán pruebas complementarias (ortopantomografía, TC mandibular) con el fin de determinar si es necesario algún procedimiento quirúrgico adicional (legrado, secuestrectomía, cirugía reconstructiva). Así mismo durante las visitas de los meses 0, 6, 12, y 18 se realizará una ortopantomografía de control tal y como se llevaría a cabo en sus visitas clínicas si no participara en el actual estudio. Ninguna de las pruebas complementarias utiliza contraste endovenoso ni están contraindicadas en pacientes con marcapasos.

### **¿Qué riesgos y/o inconvenientes existen?**

El uso prolongado en el tiempo de la Pentoxifilina y el Tocoferol puede producir raramente diarrea, náuseas, flatulencia y/o dolor abdominal. La pentoxifilina está contraindicada en pacientes con episodios recientes de hemorragia grave o infarto de miocardio reciente. En pacientes con función renal disminuida (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), es necesaria una reducción de la dosis de un 30 a un 50%, en función de la tolerancia individual. También puede potenciar el efecto de los antihipertensivos u otros fármacos con potencial de reducción de la presión arterial y de la insulina o los antidiabéticos orales por lo que se recomienda un estrecho control de los pacientes bajo tratamiento médico de la diabetes mellitus. El Tocoferol está contraindicado en pacientes con trastornos de la coagulación o bajo tratamiento con anticoagulantes orales ya que existe riesgo de trombosis o sangrado. Así mismo también puede interactuar con los estrógenos vía oral.

En el caso de que durante los meses en los que realiza el tratamiento indicado en este documento experimente algún efecto adverso o algún empeoramiento clínico súbito debe notificarlo de inmediato al departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial acudiendo al servicio de Urgencias de Maxilofacial del Área General ubicado en la 1ª planta del Edificio General o poniéndose en contacto al teléfono 932746179 (9:00 a 15:00h). Si durante el estudio hay información nueva que pueda ser lo suficientemente importante como para que Ud. pueda querer dejar de participar (por ejemplo, si varios participantes presentan algún efecto adverso inesperado que pudiera preocuparle), se le hará saber lo antes posible.

### **¿Qué beneficios podrá obtener?**

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha muestran resultados claramente satisfactorios en cuanto a la mejoría sintomatológica, incluso la curación completa, de la osteoradionecrosis mandibular. A pesar de todo, es posible que a pesar de participar en el estudio no se obtengan los beneficios esperados.

### **¿Existen tratamientos alternativos?**

Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo y/o curativo de la osteoradionecrosis mandibular. Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su médico continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente. Lea toda la información que se le ofrece en este documento y haga todas las preguntas que necesite al investigador que se lo está explicando, antes de tomar una decisión.

### **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los

derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico que le atiende en este estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

#### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.



Para satisfacción de los DERECHOS DEL PACIENTE, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad en relación con la Ley Orgánica 41/2002.

Yo, D/Doña.....como paciente (o D/Doña

..... como su representante), en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, DECLARO que he sido debidamente INFORMADO/A, por el/la Dr. ...., y en consecuencia, AUTORIZO a..... para que me sea realizado el procedimiento diagnóstico/terapéutico que se llevará a cabo en el Ensayo Clínico “Avances en el manejo terapéutico de la osteoradionecrosis mandibular: Pentoxifilina y Tocoferol como tratamiento médico”.

Acepto los siguientes puntos relativos a dicho procedimiento:

- Ser incluido de manera aleatoria en el grupo experimental o en el grupo control. En el caso de ser incluido en el grupo control continuaré realizando el tratamiento estándar actual y de ser incluido en el grupo experimental iniciaré el tratamiento con Pentoxifilina y Tocoferol durante un máximo de 18 meses además de continuar con controles clínicos en CCEE.
- El grupo control no recibirá placebo.
- El tratamiento médico que recibe el grupo experimental consiste en 2 comprimidos diarios de Pentoxifilina 400mg vía oral y 5 comprimidos diarios de Tocoferol 200UI vía oral (ambos medicamentos se suministrarán gratuitamente por el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial en consultas externas durante las visitas clínicas).
- Los comprimidos se administran vía oral y deberán ingerirse enteras con un poco de agua u otro líquido, durante o después de las comidas.
- Duración máxima del tratamiento de 18 meses.
- Visitas de control clínico los meses 1, 3, 6, 9, 12 y 18.
- Ortopantomografía de control los meses 0, 6, 12, y 18.
- En caso de necesidad se realizará TC Mandibular para descartar empeoramiento de la osteoradionecrosis mandibular. Si fuese necesario se realizará cirugía menor (secuestrectomía o legrado óseo) o cirugía mayor (reconstrucción microquirúrgica mandibular mediante colgajo libre).
- En caso de curación completa el tratamiento será interrumpido antes de finalizar los 18 meses.
- Si durante el estudio el paciente presenta alguna contraindicación para continuar con dicha medicación (enfermedades asociadas sistémicas o efectos adversos al fármaco) el tratamiento será interrumpido.

Riesgos específicos en mi caso y otras complicaciones de mínima relevancia estadística

.....  
.....  
.....

Recibida la anterior información, considero que he comprendido la naturaleza y propósitos del Procedimiento. Además en entrevista personal con el/la Dr..... he sido informado/a, en términos que he comprendido, del alcance de dicho tratamiento. En la entrevista he tenido la oportunidad de proponer y resolver mis posibles dudas, y de obtener cuanta información complementaria he creído necesaria. Por ello, me considero en condiciones de sopesar debidamente tanto sus posibles riesgos como la utilidad y beneficios que de él puedo obtener.

Estoy satisfecho/a con la información que se me ha proporcionado y, por ello, **DOY MI CONSENTIMIENTO** para iniciar de manera totalmente voluntaria dicho tratamiento a partir de la fecha que figura en el presente documento.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Este consentimiento puede ser revocado por mí sin necesidad de justificación alguna, en cualquier momento antes de realizar el procedimiento, y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Observaciones:

.....  
.....

Y, para que así conste, firmo el presente original **después de leído**, por duplicado, cuya copia se me proporciona.

En ....., a ..... de .....de .....

Firma del paciente  
(o su representante legal en caso de incapacidad)  
D.N.I.

Firma del médico  
Nº de colegiado

En caso de negativa por parte del paciente a firmar el consentimiento:  
Firma del paciente D.N.I.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Miriam Martos del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebrón. al Tel.932746179 (9:00h - 15:00h) o acudir a Consultas Externas (Módulo C) cualquier lunes laborable de 10:00 a 12:00.



## Anexo 6. Plantilla de recogida de datos.

### **DATOS PERSONALES:**

Nombre:  
Fecha de nacimiento:  
Género:       Mujer/hombre

Alergias:

Hábitos tóxicos:  
    Tabaco:        si/no            Fecha inicio:        Fecha fin:  
Cantidad:  
    Alcohol:      si/no            Fecha inicio:        Fecha fin:  
Cantidad:

Antecedentes Médicos:

### **TUMOR PRIMARIO:**

Fecha diagnóstico:

Localización

1. Laringe (glotis, supraclotis, subglotis)
2. Cavidad Oral (2/3 anteriores lengua/ suelo de boca/ zona alveolar/ paladar duro/ mucosa bucal/ mucosa retromolar)
3. Faringe (nasofaringe/ amígdalas/ 1/3 posterior lengua/ paladar blando/ cricoides/ seno piriforme)
4. Cavidad nasal (cavidad nasal/ seno maxilar/ seno etmoidal)
5. Oído (oído medio/ glomus)
6. Glándula salival mayor (parotida/ submaxilar/ sublingual)

TNM inicial:

### **ANATOMÍA PATOLÓGICA:**

1. SCC
2. Melanoma
3. Adenoma pleomórfico salival
4. Carcinoma adenoide quístico
5. Carcinoma mioepitelial
6. BCC
7. Tumor neuroendocrino de célula pequeña
8. Adenocarcinoma
9. Otro: ---
10. Desconocido

## **TRATAMIENTO:**

Pre-tratamiento quirúrgico: si/no      Fecha Inicio:      Fecha Fin:

Quimioterapia:      si/no      Fecha Inicio:      Fecha Fin:  
- Tipo:  
- Número de ciclos:

Cirugía:      si/no      Fecha:  
- Tipo de intervención:

Radioterapia:  
Fecha Inicio:      Fecha Fin:  
Intención curación primaria:      si/no  
Intención adyuvante postquirúrgica:      si/no  
Motivo:  
Irradiación de ganglios cervicales:      si (unilateral/bilateral) / no  
Dosis Total (Gy):

Datos de seguimiento:  
Recurrencia regional/local      si/no      Fecha:      TNM:  
Metástasis      si/no      Fecha:      TNM:  
Segundo primario      si/no      Fecha:      TNM:

Datos adicionales:  
Última prueba de imagen sin signos de recidiva:

## **INFORMACIÓN ADICIONAL:**

Estado tras completar el estudio:  
1. Vivo  
2. Muerte por comorbilidad (motivo/fecha):  
3. Muerte por cáncer (motivo/fecha):

Motivo del abandono del estudio:  
1. Deseos de no continuar con el estudio  
2. Recurrencia neoplásica  
3. Comorbilidad  
4. Muerte  
5. Otras causas:

Estudio completado:      si/no

## EXPLORACIÓN FÍSICA OROCERVICAL

### **Exploración oral:**

Integridad de la mucosa oral:

0. Normal
1. Parcialmente atrofiada o presencia de teleangiectasias
2. Ulceración superficial
3. Ulceración profunda sin exposición ósea
4. Ulceración profunda con exposición ósea

Saliva:

0. Consistencia normal
1. Saliva escasa
2. Ausencia de humedad, saliva viscosa.
3. Ausencia de humedad, mucosas secas.

Xerostomía:

0. No xerostomía
1. Uso ocasional de saliva artificial, geles humectantes, sialogogos.
2. Uso frecuente de saliva artificial, geles humectantes, sialogogos.
3. Necesidad de saliva artificial para poder comer.

Manejo de la úlcera oral:

0. No existe ulceración
1. Enjuagues con clorhexidina 0,12%
2. Antibióticos o HBO
3. Desbridamiento o resección quirúrgica.

Manejo de la disfagia:

0. No existe disfagia.
1. Lubricante o modificación de la dieta
2. Analgésico no narcótico
3. Analgésico narcótico
4. Gastrostomía

### **Exploración Mandibular:**

Hueso expuesto:

0. No existe exposición ósea
1. <2cm
2. >2 cm o secuestro óseo
3. Fractura

Trismus:

0. No existe trismus (>2cm)
1. Apertura de 1-2 cm
2. Apertura de 0,5-1 cm
3. Apertura 0 - 0,5cm

Manejo del hueso expuesto:

0. No existe exposición ósea
1. antibióticos
2. Desbridamiento o HBO
3. Resección quirúrgica

**Trismus y masticación:**

0. No existen problemas
1. Dieta blanda
2. Dieta líquida, antibióticos, relajante muscular
3. Gastrostomía

**Ortopantomografía:**

0. No existe cambios
1. Cambios radioscleróticos
2. Secuestro óseo
3. Fractura patológica

**Exploración Dental:**

Paciente edéntulo: si/no

Movilidad dental: si/no ratio: [piezas móviles/num. total dientes]  
Grado movilidad:

Enfermedad periodontal: si/no  
Grado enf. periodontal:  
Dolor a la percusión: si/no  
Signos radiológicos de pérdida ósea: si/no

**Caries:**

0. No existen caries
1. Caries (dientes cariados/ número total dientes).
2. Paciente edéntulo

**Manejo de las caries:**

0. No existen caries
1. Pastas fluoradas
2. Obturación
3. Exodoncia

**Exploración Cervical:**

**Fístula cutánea:**

0. No existe fístula
1. Úlcera con afectación de la epidermis
2. Úlcera con afectación de la dermis
3. Úlcera con afectación subcutánea
4. Exposición ósea

**Teleangiectasias:**

0. No existen teleangiectasias
1. Minor
2. Moderada <50%
3. Severa >50%

**Atrofia/contracción cervical:**

0. No existe atrofia/contracción cervical
1. Presente pero asintomática
2. Ligeramente sintomática (sensación de tirantez)
3. Sintomática provocando limitación a la movilidad cervical.

## DATOS DE LA OSTEORADIONECCROSIS

Fecha diagnóstica:

Factor predisponente:

- Manipulación dental
- Espontáneo
- Otros:

Localización:

**Estado actual:**

- Estadio clínico

0. Asintomático y/o síntomas/signos inespecíficos
1. Asintomático con exposición ósea sin signos de infección.
2. Signos de infección (eritema, dolor) con exposición ósea
3. Signos de infección con exposición ósea y fractura patológica/fístula extraoral/osteólisis borde mandibular inferior o seno maxilar.

(\* ) Exposición ósea:                      si/no  
Área exposición ósea (mm<sup>2</sup>):

-Hallazgos Radiológicos:

0. Sin hallazgos patológicos
1. Alteración estructural del hueso trabecular
2. Erosión del hueso cortical
3. Osteosclerosis región alveolar
3. Secuestro óseo
4. Afectación del borde inferior mandibular/seno maxilar
5. Fractura patológica, comunicación oroantral

**Tratamientos previos:**

- Antibiótico

Tipo:                                      Fecha inicio:                                      Fecha final:

- Legrado óseo/secuestrectomía

Tipo:                                      Fecha inicio:                                      Fecha final:

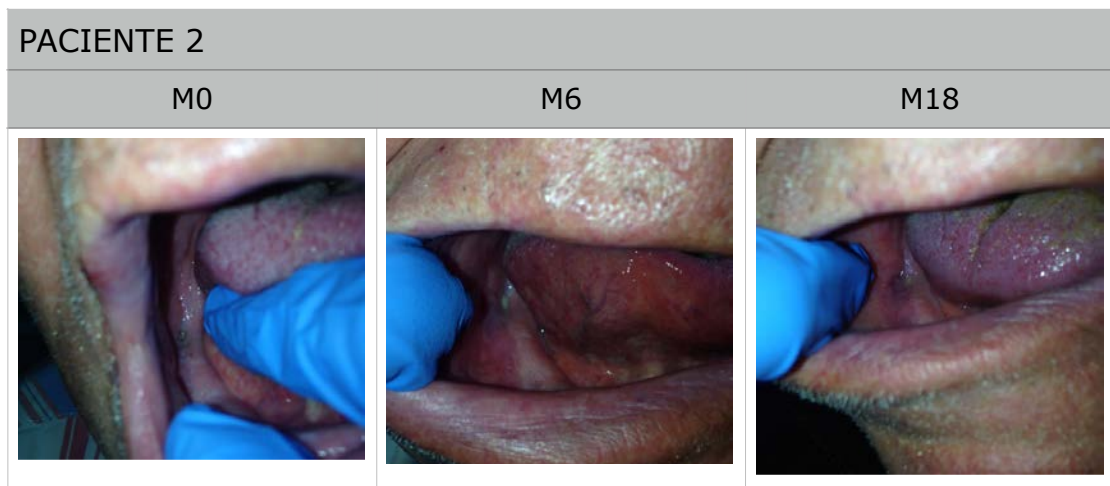
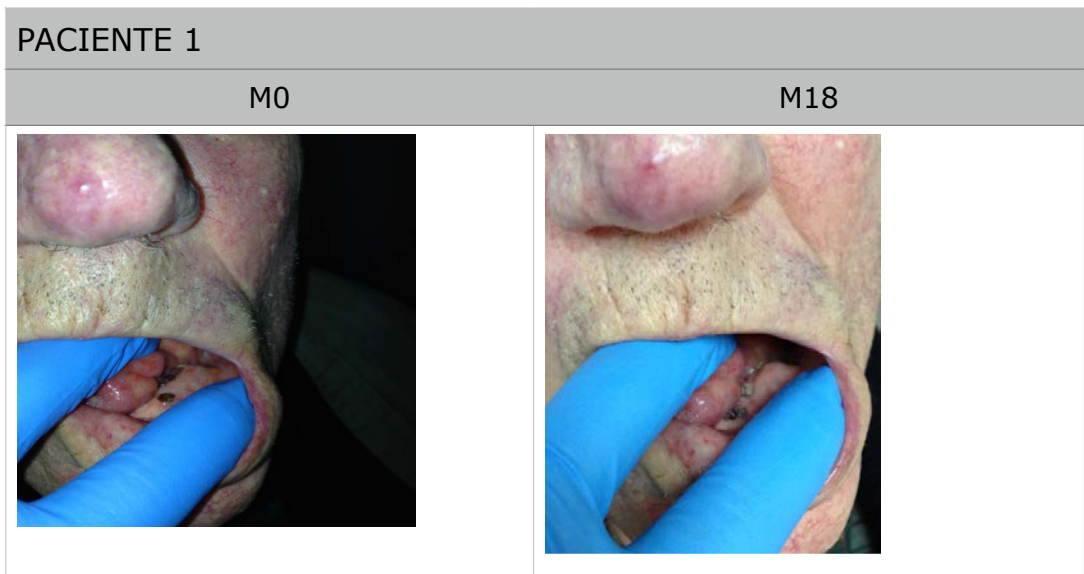
- Cámara hiperbárica (HBO)

Núm. sesiones:                      Fecha inicio:                                      Fecha final:





## Anexo 7. Fotografías intraorales



PACIENTE 4

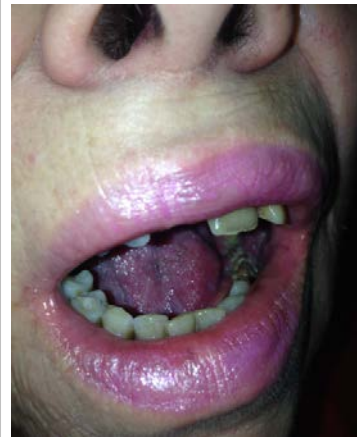
M0



M6



M18



PACIENTE 5

M0



M6



M18



PACIENTE 6

M0



M6



M18



PACIENTE 7

M0

M6

M18



PACIENTE 8

M0

M6

M18



PACIENTE 9

M0

M6

M18



PACIENTE 10

M0



M6



M18



PACIENTE 11

M0



M6



M18



PACIENTE 12

M0



M6



M18



PACIENTE 13

M0

M6

M18



PACIENTE 14

M0

M6

M18



PACIENTE 15

M0

M6

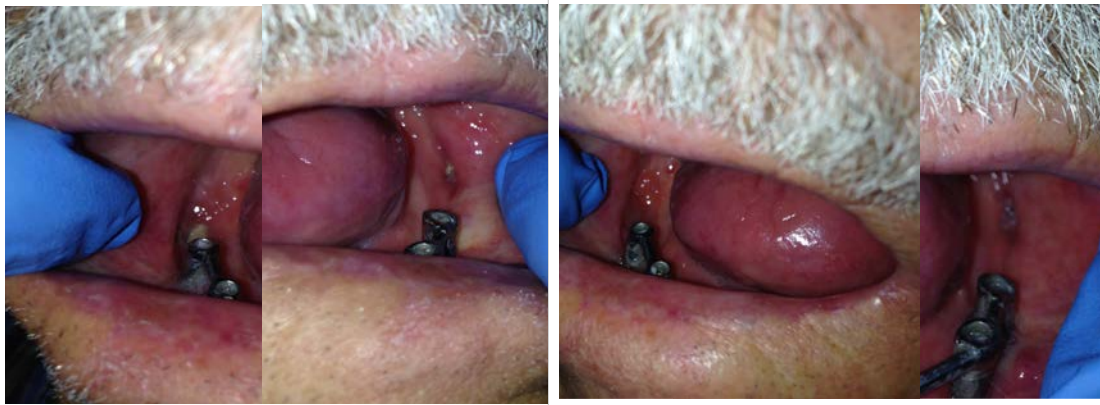
M18



PACIENTE 16

M0

M18

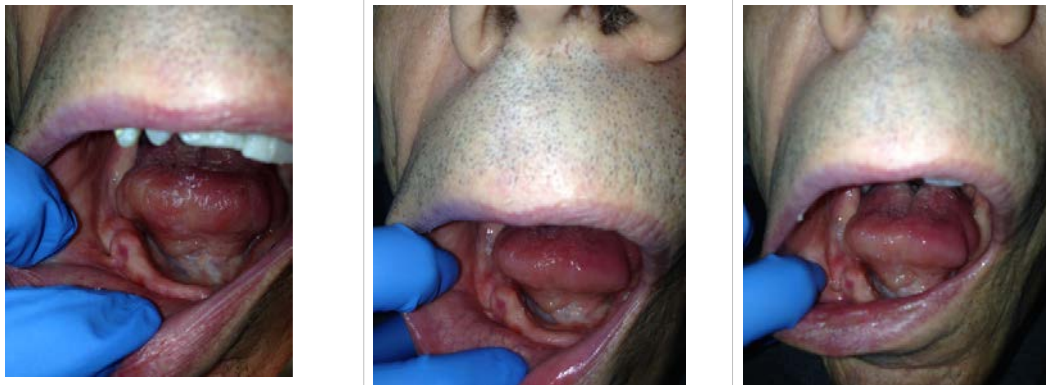


PACIENTE 17

M0

M6

M18



PACIENTE 18

M0

M6

M18



PACIENTE 19

M0

M18

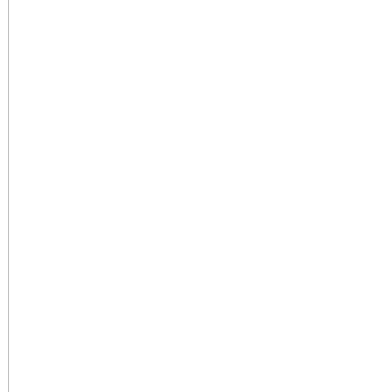
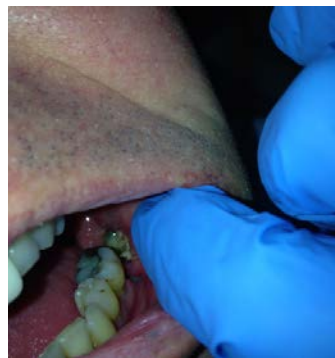


PACIENTE 20

M0

M6

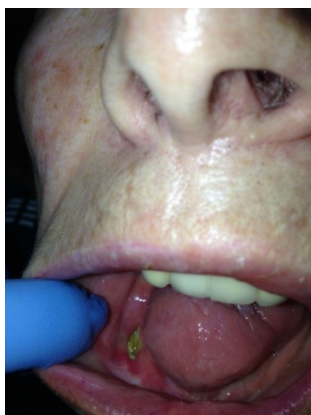
M18



PACIENTE 21

M0

M18





PACIENTE 22

M0



M6



M18



PACIENTE 23

M0



M6



M18



PACIENTE 24

M0



M18



PACIENTE 25

M0



M6



M18





## Anexo 8. Datos clínicos grupo control/grupo experimental

Nº	GRUPO	EDAD	GENERO	TOXICOS		NEOPLASIA ORAL		CIRUGIA		QT	RT- Dx ORN (años)	ORN		Tto PREVIOS	
				Fumador	ALCOHOL	ZONA TUMORAL	ESTADIO	PREVIA RT	POST-RT			Causa	Zona	Legrado	HBO
1	C	63	hombre		3 UBE/día	suelo de boca	T2N2c			si	3	E	3cte	si	
2	Ex	78	hombre		3 UBE/día	suelo de boca	T2N2b		si	si	5	E	4cte	si	si
3	C	80	hombre	si	2 UBE/día	borde lingual	T2N1	si		si	3	EP	4cte	si	
4	Ex	55	mujer	si	5 UBE/día	pilar amigdalino	T2N2a	si		si	8	ES	3cte	si	
5	C	63	hombre	si	2 UBE/día	trigono	T4N2b		si	si	5	E	3cte	si	si
6	Ex	66	hombre	si	3 UBE/día	trigono	T4N0	si			1	E	4cte	si	
7	C	65	mujer		no	borde lingual	T3N0	si		si	5	E	4cte	si	
8	C	89	hombre		no	trigono	T4N0	si			2	ES	4cte		si
9	Ex	67	hombre		3 UBE/día	suelo de boca	T4N2a			si	4	E	3cte	si	si
10	Ex	46	hombre	si	3 UBE/día	base lingual	T3N0	si		si	2	E	4cte	si	si
11	Ex	62	hombre		no	trigono	T4N2a			si	6	E	3cte	si	
12	C	72	hombre		3 UBE/día	suelo de boca	T3N1			si	3	E	3cte	si	si
13	C	66	hombre		2 UBE/día	glotis (valécula)	T2N0	si		si	3	E	3cte	si	
14	Ex	71	mujer	si	no	cavum	T1N2c			si	2	ES	4cte	si	
15	Ex	73	hombre		5 UBE/día	base lingual	T3N0	si			7	E	3cte	si	si
16	Ex	83	hombre	si	no	pilar amigdalino	T3N0	si			9	E	3 + 4cte		si
17	C	53	hombre		no	suelo de boca	T2N1	si		si	5	E	4cte		
18	C	57	hombre	si	no	suelo de boca	T4N2b			si	2	EP	4cte	si	si
19	Ex	56	hombre	si	no	borde lingual	T2N2b			si	7	E	3cte		si
20	C	63	hombre		no	suelo de boca	T4N0			si	2	EP	3cte	si	
21	Ex	75	mujer		no	ganglionar	T0N2b	si		si	4	E	4cte	si	
22	Ex	90	hombre		no	suelo de boca	T4N0				10	P	4cte	si	
23	Ex	55	hombre	si	no	base lingual	T4N1			si	4	ES	4cte	si	si
24	C	71	mujer		2 UBE/día	pilar amigdalino	T2N0				1	E	3cte	si	
25	C	58	hombre		no	suelo de boca	T4N0			si	2	EP	3cte	si	

QT: quimioterapia; RT-Dx ORN: tiempo desde la aplicación de la radioterapia hasta el diagnóstico de la osteoradionecrosis. RT: radioterapia; ORN: osteoradionecrosis; Tto: tratamiento; HBO: oxigenoterapia hiperbárica; C: control; Ex: experimental; UBE: unidad de bebida estándar; E: exodoncia; EP: enfermedad periodontal; ES: espontáneo; P: prótesis; cte: cuadrante.

N°	GRUPO	EDAD	GENERO	M0		M1		M3		M6		M12		M18	
				EO (mm)	AO (mm)	EO (mm)	AO (mm)	EO (mm)	AO (mm)	EO (mm)	AO (mm)	EO (mm)	AO (mm)	EO (mm)	AO (mm)
1	C	63	hombre	5x5	20	5x5	21	5x5	21	5x5	20	5x5	20	5x5	21
2	Ex	78	hombre	10x5	30	10x5	30	8x4	30	2x1	34	2x1	34	0	34
3	C	80	hombre	8x3	38	8x6	38	8x6	38	8x6	38	8x7	42	8x7	40
4	Ex	55	mujer	15x5	12	15x5	12	15x5	15	20x5	18	25x5	12	CIRUGÍA	
5	C	63	hombre	30x10	30	30x10	30	30x10	27	25x10	27	25x10	27	25x10	31
6	Ex	66	hombre	10x5	40	8x4	40	8x4	40	5x3	40	2x2	43	0	43
7	C	65	mujer	10x5	15	10x5	15	10x5	13	10x5	13	5x3	11	10x5	13
8	C	89	hombre	6x3	25	6x3	23	6x3	23	6x3	22	6x3	25	5x3	25
9	Ex	67	hombre	15x10	32	11x15	2	9x5	32	2x1	28	0	28	0	32
10	Ex	46	hombre	20x5	15	20x5	15	12x4	18	10x4	18	0	18	0	18
11	Ex	62	hombre	5x5	20	5x5	20	3x3	20	0	20	0	20	0	20
12	C	72	hombre	5x5	33	5x5	28	5x5	28	5x5	28	2x2	28	2x2	28
13	C	66	hombre	2x1	30	2x1	30	2x1	30	2x1	30	2x1	32	11x4	32
14	Ex	71	mujer	10x5	15	10x5	15	10x5	15	8x4	15	3x2	15	STOP	
15	Ex	73	hombre	22x5	25	10x5	25	10x5	26	5x5	26	5x3	26	0	25
16	Ex	83	hombre	15x6 (4cte) + 8x3 (3cte)	27	15x6 (4cte) + 8x3 (3cte)	27	15x5 (4cte) + 8x3 (3cte)	29	10x5 (4cte) + 3x3 (3cte)	29	0 (4cte) + 5x3 (3cte)	29	0 (4cte) + 0 (3cte)	30
17	C	53	hombre	5x5	39	2x1	39	2x1	39	2x1	40	2x1	40	2x1	47
18	C	57	hombre	60x10	19	60x10	19	60x10	19	50x10	19	50x10 (+ fistula)	19	55x10 (+ fistula)	19
19	Ex	56	hombre	5x5	33	5x5	33	2x1	33	0	34	0	34	0	33
20	C	63	hombre	8x4	22	10x5	21	15x5	21	20x5	18	20x5	12	CIRUGÍA	
21	Ex	75	mujer	10x5	16	5x3	20	0	20	0	20	0	20	0	20
22	Ex	90	hombre	21x5	35	10x4	35	10x4	35	10x4	32	6x3	30	2x1	30
23	Ex	55	hombre	22x5	23	20x5	23	18x5	23	11x5	23	10x5	24	2x2	20
24	C	71	mujer	2x1	30	2x1	30	2x1	30	0	30	0	30	0	30
25	C	58	hombre	11x13	24	11x3	24	15x5	24	15x5	23	15x5	23	15x5	20

C: control; Ex: experimental; M0: mes inicial; M1: primer mes; M3: tercer mes; M6: sexto mes; M12: doceavo mes; M18: décimo octavo mes; EO: exposición oral; AO: apertura oral; mm: milímetros. cte: cuadrante;

## Anexo 9. Análisis morfométrico de una imagen ortopantomográfica

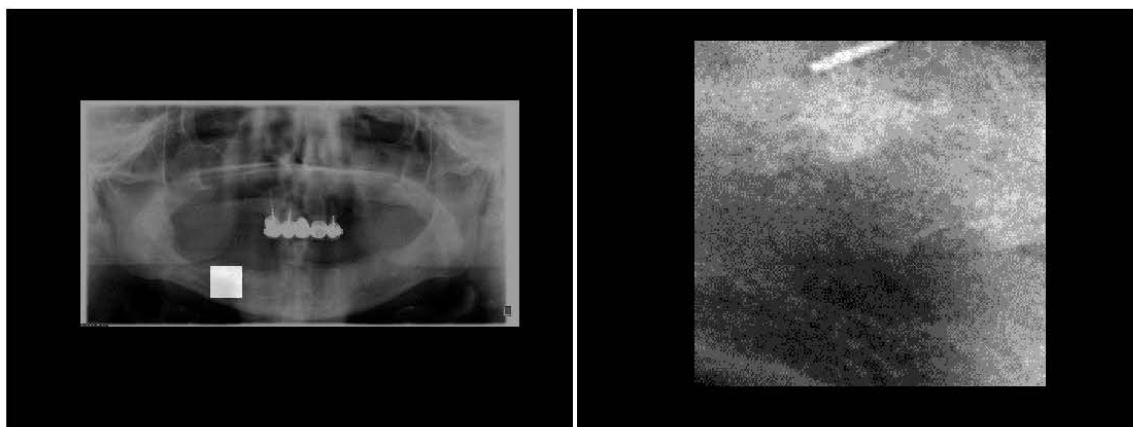


### Trabecular bone 2D Morphometry Analysis

Imaging Center		Patient Name	
Modality		Patient ID	
Study Description		Patient Sex	
Study Date		Birthdate	

Spatial resolution: 1.0000 x 1.0000 pixels

Matrix size: 1536 x 2976



#### Morphometry analysis

	Morphometry results		QTS Score Quality of Trabecular Structure
Bone Volume to Total Volume	BV/TV [%]	29.96	94.80
Mean Trabecular Thickness	Tb.Th [pixels]	3.19	
Mean Trabecular Separation	Tb.Sp [pixels]	4.73	
Trabecular Number	Tb.N [ua]	93.67	
2D Fractal Dimension	D <sup>2D</sup> [ua]	1.79	

Data from this quantification report should be considered as the results of research with an evidence level 2 (Centre for Evidence-based Medicine) in phase of clinical approval.  
QUIBIM S.L. - Quantitative Imaging Biomarkers in Medicine. Avenida Fernando Abril Martorell 106, Torre A, Biopolo La Fe, Valencia (SPAIN)



## Anexo 10. Protocolo para la prevención de la osteoradionecrosis

### PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN DE LA ORN

Estrategias para la prevención de la ORN:

1. Definición de las áreas a irradiar por parte del especialista en Oncología Radioterápica, indicando especialmente las áreas de máxima irradiación.
2. Informar adecuadamente al paciente de los efectos secundarios (precoces y tardíos) de la RT y proporcionar detalladamente las medidas a adoptar antes, durante y después del tratamiento con el fin de prevenir el desarrollo de la ORN.
3. Valoración por el servicio de Cirugía Maxilofacial
  - Realizar pruebas radiológicas complementarias (ortopantomografía).
  - Derivación al servicio de Odontología para valorar el estado de salud oral.

#### ASPECTOS FUNDAMENTALES A TENER EN CUENTA:

Antes de la radioterapia:

- Retirada de los elementos metálicos
- No es necesario retirar los IOI (tapón de cierre y cubrimiento mucosa).
- Instrucciones de higiene oral y motivación del paciente.
- Valoración del estado dental. Derivar al servicio de Odontología.
  - Tratamiento de las caries y de la enfermedad periodontal
  - Confección de una férula para la aplicación diaria de flúor en gel
  - Si el paciente es portador de prótesis: valorar y asegurar la estabilidad oclusal evitando áreas de decúbito en la mucosa gingival, especialmente las superficies linguales de la mandíbula.



- Eliminación quirúrgica de torus o irregularidades óseas cubiertas de mucosa delgada.
- Realizar las extracciones dentales oportunas. Indicaciones:
  - Piezas dentales semierupcionadas.
  - Piezas dentales patológicas de mal pronóstico, especialmente en las áreas irradiadas:
    - Caries avanzadas
    - Enfermedad periodontal avanzada (afectación de la furca, movilidad igual o superior al grado 2).
    - Imágenes apicales, con o sin endodoncia.
    - Pronóstico dental incierto o de supervivencia <1año
    - Dientes con grandes reconstrucciones.
  - En pacientes con mal estado de salud oral y probable escasa adherencia a las medidas higiénicas o tratamiento conservador realizar exodoncia.

Es muy importante realizar las manipulaciones dentales como mínimo 10 días antes del inicio de la radioterapia.

Durante la radioterapia:

- Evitar los traumatismos locales o biopsias.
- Protectores de las glándulas salivares durante las sesiones.
- Lavados bucales con clorhexidina.
- Salivas artificiales y sialogogos.
- Cepillado 4 veces/día con pasta en alta contenido de flúor.
- Cubeta individual de fluorización 15 minutos 2 veces/ día

### Después de la radioterapia:

- Estricto control y seguimiento por el servicio de Odontología y Cirugía Maxilofacial.
- Control y prevención de la enfermedad periodontal: tartrectomía con profilaxis antibiótica.
- Control y prevención de las caries (higiene dental, fluorización).
- Si es necesario realizar extracciones dentales tener en cuenta lo siguiente:
  - Si es posible realizar el tratamiento conservador de una pieza dental, se le dará prioridad a la endodoncia con respecto a la exodoncia.
  - Exodoncia atraumática (utilización de forceps)
  - mínimo traumatismo del periostio (aporte sanguíneo)
  - siempre alveoplastia y septoplastia
  - cierre primario hermético con sutura
  - Evitar el cierre a tensión: utilizar colgajos locales de avance de tejido sano.
  - Anestesia SIN vasoconstrictor y por bloqueo
  - Profilaxis antibiótica (\*): 2 días antes hasta 7-14 días postquirúrgicos (Augmentine o amoxicilina 1g/8h; Clindamicina 300mg/8h en alérgicos a la penicilina)
  - Valorar realizar OHB(\*\*)
  - Valorar realizar tratamiento con Pentoxifilina y Tocoferol (\*\*\*)
- Respecto a la colocación de implantes intraóseos, no hay una recomendación explícita que lo contraindique ni una asociación entre un implante correctamente osteointegrado y ORN. No se recomienda la

colocación de implantes antes de la radioterapia si se espera que no haya finalizado el periodo de osteo-integración en ese momento.

(\*) El uso de la profilaxis antibiótica antes de las extracciones no ha sido validada en ningún estudio, sin embargo, muchos autores lo incorporan a su protocolo preventivo.

(\*\*)A pesar que no existe evidencia sobre el beneficio preventivo de la ORN mediante el uso de OHB antes de las exodoncias, del legrado óseo o de la cirugía reconstructiva mandibular, se puede valorar realizar el siguiente protocolo:

- 1) 20 sesiones OHB antes de la exodoncia o manipulación dento-alveolar.
- 2) Cirugía
- 3) 10 sesiones OHB postquirúrgica

(\*\*\*)Algunos estudios sugieren el tratamiento preventivo con Pentoxifilina 800mg/día y Tocoferol 1000UI/día una semana antes de la intervención, prolongándolo hasta completar las 8 semanas. Si finalmente se desarrolla la ORN es posible continuar con el mismo tratamiento durante 6 meses más incorporando Clodronato si tras 3 meses no se objetiva mejoría.

## Anexo 11. Protocolo para el abordaje diagnóstico-terapéutico de la ORN.

ESTADIO	ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS								
<p><b>ESTADIO I</b></p> <p><b>Paciente asintomático, con ulceración de la mucosa y exposición ósea &lt;3cm.</b></p> <p><b>Signos radiológicos limitados al hueso alveolar</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) alteración estructural del hueso trabecular, desde el cambio inicial en el grosor y contenido mineral de los trabécula hasta la formación de microlacunaciones;</li> <li>2) Erosión ósea cortical;</li> <li>3) Osteosclerosis</li> </ol>	<p>Información para el paciente, dentista y médico de cabecera</p> <p>Pruebas radiológicas: Ortopantomografía (descarta secuestro óseo o afectación mandibular extensa)</p> <p>Limitar el uso de prótesis a las ingesta.</p> <p>Tratamiento conservador:</p> <p><b>Higiene oral estricta:</b> cepillo blando, Clorhexidina gel y/o enjuagues al 0,12%</p> <p><b>Analgesia:</b></p> <table border="0"> <tr> <td>Paracetamol</td> <td>1g c/8h.</td> </tr> <tr> <td>Metamizol</td> <td>575mg, 2 comp c/8h 2g, 1 amp, c/8h</td> </tr> <tr> <td>Ibuprofeno</td> <td>600mg c/8h</td> </tr> <tr> <td>Tramadol</td> <td>50mg c/8h 100mg c/8h Dosis max 400/d</td> </tr> </table> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><b>Precauciones al prescribir tramadol</b></p> <p>Recomendar medidas anti-estreñimiento Dieta laxante Abundante hidratación Laxantes SP.</p> <p>Limitar dosis / Prolongar intervalos</p> <p>Edad avanzada Insuficiencia respiratoria Insuficiencia renal Insuficiencia hepática</p> <p>Evitar en Tto con Psicofármacos Dependencia a OH – opiáceos.</p> </div> <p>Si existen <u>signos de sobreinfección</u> (secreciones patológicas, inflamación, rubor) → <b>Antibioticoterapia:</b> Augmentine 875mg-1g cada 8 horas/ Clindamicina 300mg/8h (alérgicos a la penicilina) durante 7-14días.</p> <p>Si <u>no existen signos de sobreinfección</u> pero se objetiva ulceración de la mucosa con exposición ósea → Valorar inicio tto con <b>Pentoxifilina (800mg/24h y Tocoferol (1000UI/día)</b> durante 12 meses.</p> <p>Si no existe mejoría clínica en un máximo de 8 semanas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Valorar realizar OHB para mejoría de los síntomas (30 sesiones)</li> <li>2) Valorar si existe progresión de la enfermedad o presencia de secuestro óseo (realizar el tratamiento del ESTADIO II)</li> </ol>	Paracetamol	1g c/8h.	Metamizol	575mg, 2 comp c/8h 2g, 1 amp, c/8h	Ibuprofeno	600mg c/8h	Tramadol	50mg c/8h 100mg c/8h Dosis max 400/d
Paracetamol	1g c/8h.								
Metamizol	575mg, 2 comp c/8h 2g, 1 amp, c/8h								
Ibuprofeno	600mg c/8h								
Tramadol	50mg c/8h 100mg c/8h Dosis max 400/d								

<p><b>ESTADIO II</b></p> <p><b>Paciente sintomático con exposición ósea &gt;3cm, secuestro óseo o fístula con signos de infección (eritema, dolor, drenaje purulento).</b></p> <p>Signos radiológicos limitados al hueso alveolar y/o por encima del margen inferior del canal NDI. Presencia de osteosclerosis y secuestro óseo</p>	<p>Mismo tratamiento conservador que el ESTADIO I (limitar el uso de la prótesis, higiene oral estricta con enjuagues/gel de clorhexidina 0,12%, analgésicos, antibióticos).</p> <p>Realizar pruebas radiológicas complementarias para valorar la progresión de la enfermedad y/o la presencia de secuestro óseo (TC).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Antes de la cirugía menor, como tratamiento preventivo es posible realizar una de las siguiente opciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis antibiótica 2 días antes hasta 7-14 días postquirúrgicos (Augmentine o amoxicilina 1g/8h; Clindamicina 300mg/8h en alérgicos a la penicilina).</li> <li>• OHB. 20 sesiones → IQ menor → 10 sesiones</li> <li>• Tratamiento con Pentoxifilina y Tocoferol: 1 semana antes hasta 8 semanas después.</li> </ul> </li> <li>2) Realizar cirugía menor → Legrado óseo + obtener una muestra para cultivo microbiológico + biopsia para descartar recidiva neoplásica local.</li> <li>3) Derivar al servicio de Infecciosas.</li> </ol> <p>Si no existe mejoría clínica tras un máximo de 8 semanas, valorar realizar el tratamiento del ESTADIO III.</p>
<p><b>ESTADIO III</b></p> <p><b>Paciente sintomático con exposición ósea y fractura patológica, fístula extroral o comunicación oroantral.</b></p> <p>Signos radiológicos por debajo del margen inferior del canal NDI con afectación de la cortical basal y/o presencia de fístula y/o fractura patológica.</p>	<p>Plantear cirugía resectiva con reconstrucción.</p> <p>Valorar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo/beneficio</li> <li>- Preferencias del paciente</li> <li>- afectación funcional</li> <li>- Afectación estética</li> </ul> <p>Tipo de reconstrucción:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colgajo pediculado <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colgajo músculo temporal (defectos del maxilar superior)</li> </ul> </li> <li>- Colgajo libre microvascularizado <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aporte partes blandas y hueso: peroné, cresta ilíaca, escápula.</li> <li>- Aporte partes blandas: radial, anterolateral del muslo.</li> </ul> </li> </ul> <p>**Es posible realizar el protocolo con OHB. 20 sesiones → IQ mayor → 10 sesiones</p>

NOTA: el paciente puede presentar diferentes áreas de ORN en la cavidad oral y cada uno de los focos de ORN se estadifica de forma independiente.

**SEGUIMIENTO:** Los estadios I y II necesitaran control evolutivo con OPG cada 6-12 meses.