

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Posgrados**

**“Pento” (Pentoxifilina y Tocoferol) tratamiento farmacológico para la  
Necrosis Ósea por Medicamentos, presentación radiográfica de Casos  
Clínicos en Quito-Ecuador, 2022-2023**

**Proyecto de investigación y desarrollo**

**Sebastian Larralde Guerrero**

**Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial**

**Dr. Fabián Hernán Martínez Arboleda**

**Director de Trabajo de Titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito  
para la obtención del título de Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial

Quito, julio de 2024

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**  
**COLEGIO DE POSGRADOS**

**HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**“Pento” (Pentoxifilina y Tocoferol) tratamiento farmacológico para la  
Necrosis Ósea por Medicamentos, presentación radiográfica de Casos  
Clínicos en Quito-Ecuador, 2022-2023**

**Sebastián Larralde Guerrero**

Nombre del Director del Programa: Dr. Fernando José Sandoval Portilla  
Título académico: Esp. Cirujano Oral y Maxilofacial  
Director del programa de: Posgrado de Cirugía Oral y Maxilofacial

Nombre del Decano del colegio Académico: Dra. Paulina Aliaga Sancho  
Título académico: Especialista en Cirugía Oral  
Decano del Colegio: Odontología

Nombre del Decano del Colegio de Posgrados: PhD. Hugo Burgos Yáñez  
Título académico: PhD. En estudios de Medios

**Quito, julio 2024**

**© DERECHOS DE AUTOR**

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombre del estudiante: Sebastián Larralde Guerrero

Código de estudiante: 00211218

C.I.: G22404134

Lugar y fecha: Quito, 16 de julio de 2024

### **ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN**

**Nota:** El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

### **UNPUBLISHED DOCUMENT**

**Note:** The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

## **DEDICATORIA**

El siguiente trabajo se lo quiero dedicar a mis padres, Fany y Carlos, por su apoyo incondicional y perseverancia en todo momento; por su esfuerzo interminable para que pueda cumplir mis metas y por todo lo que han sacrificado en vida para mi bienestar y crecimiento profesional. A mis hermanos, que indudablemente siempre cuento con ellos y que me respaldan en todo momento, haciendo un gran equipo de vida. ¡Gracias, familia!

### **Agradecimientos**

Agradezco de todo corazón a mis maestros por estos siete años de preparación en mi especialidad, por su dedicación y paciencia, por ser una inspiración para lograr mis sueños y llegar a ser un buen profesional. Pero, sobre todo, quiero agradecerles por su amistad y confianza, que en todo momento me brindaron.

También quiero agradecer a mis compañeros de posgrado, muchos de los cuales se han convertido en mis grandes hermanos de vida y profesión, por aquellos que me hicieron más fuerte en los momentos difíciles y me acompañaron cada día.

## RESUMEN

La osteonecrosis mandibular inducida por medicación (ONIM) es una enfermedad maxilofacial que ocurre por el efecto negativo del consumo de fármacos antiresortivos y antiangiogénicos. El impacto de la misma depende del tipo de medicación, del tiempo de uso y de la dosis aplicada. El tratamiento es controversial; es decir, no existe un tratamiento establecido para esta patología. En la actualidad, los especialistas están intentando contrarrestar los efectos de la ONIM con la utilización del tratamiento con fármacos “PENTO” (pentoxifilina y tocoferol).

**Objetivo:** Estudiar la eficacia y la seguridad de la terapia PENTO para el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos.

**Métodos:** Estudio de casos. La muestra estuvo compuesta por tres pacientes con ONIM atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, quienes fueron tratados con PENTO. La información necesaria para el desarrollo de la investigación fue anonimizada por el centro de salud público. Se requirieron datos como la edad, sexo, antecedentes patológicos personales, fecha de diagnóstico de ONIM, tipo de medicación, tiempo de uso y medicación del fármaco relacionado con ONIM, signos y síntomas de ONIM, presencia de infección, dosificación y tiempo que el paciente estuvo bajo el tratamiento de pentoxifilina y tocoferol, así como imágenes radiográficas al ser diagnosticado y al final del tratamiento con PENTO.

**Resultados:** En los tres casos clínicos se identificaron características clínicas de hueso expuesto que no lograba cicatrizar por más de 12 semanas (promedio de 4 meses), encía ulcerada eritematosa y un solo caso con signo de infección, que se manifestó con dolor. Los grupos de bisfosfonatos que ocasionaron el ONIM fueron ácido zoledrónico, ácido alendrónico y ácido ibandrónico, junto con la extracción dental, prótesis dental mal ajustada y

exodoncia dental, además de enfermedad periodontal y comorbilidades. La evidencia radiográfica posterior al tratamiento con PENTO demostró una sombra radiopaca con bordes bien definidos, compatible con osteoregeneración espontánea.

**Conclusión:** En los tres casos clínicos se identificó que la terapia PENTO, junto con la intervención quirúrgica para el tratamiento de ONIM, es eficaz y segura, con reducción del dolor y del tamaño de la lesión, presentando un leve efecto secundario (diarrea) y sin remisión de la enfermedad durante el seguimiento de los casos de estudio.

**Palabras clave:** Pentoxifilina, Tocoferol, Osteonecrosis mandibular inducida por medicación, PENTO, Bisfosfonatos.



## ABSTRACT

**Medication-induced osteonecrosis of the jaw (ONIM)** is a maxillofacial disease that occurs due to the negative effects of consuming antiresorptive and antiangiogenic drugs. Its impact depends on the type of medication, the duration of use, and the dose applied. The treatment is controversial; that is to say, there is no established treatment for this pathology. Currently, specialists are trying to counteract the effects of ONIM with the use of “PENTO” drugs (Pentoxifylline and Tocopherol).

**Objective:** To study the efficacy and safety of PENTO therapy for the treatment of drug-induced osteonecrosis of the jaws.

**Methods:** This is a case study involving three patients with ONIM treated at the Carlos Andrade Marín Specialty Hospital. The information necessary for the development of the research was anonymized by the public health center. Data required included age, sex, personal medical history, date of diagnosis of ONIM, type of medication, duration and dosage of the drug related to ONIM, signs and symptoms of ONIM, presence of infection, dosage, and the duration of treatment with pentoxifylline and tocopherol, as well as radiographic images at diagnosis and at the end of treatment with PENTO.

**Results:** The three clinical cases identified clinical characteristics of exposed bone that failed to heal for more than 12 weeks (an average of 4 months), erythematous ulcerated gingiva, and a single case with signs of infection manifesting as pain. The bisphosphonate groups that caused ONIM were zoledronic acid, alendronic acid, and ibandronic acid, along with tooth extraction, poorly fitting dental prostheses, and periodontal disease, as well as other comorbidities. Radiographic evidence after PENTO demonstrated radiopaque shadowing with well-defined borders, consistent with spontaneous osteoregeneration.

**Conclusion:** In the three clinical cases, it was identified that PENTO therapy, together with surgical intervention for the treatment of ONIM, is effective and safe, resulting in a reduction in pain and lesion size, with a slight side effect (diarrhea) and without remission of the disease during the follow-up of the study cases.

**Keywords:** Pentoxifylline, Tocopherol, Medication-induced osteonecrosis of the jaw, PENTO, Bisphosphonates.

## TABLA DE CONTENIDO

Resumen .....	7
Abstract .....	9
1. INTRODUCCIÓN .....	15
1.1. Justificación.....	16
1.2. Objetivos .....	18
1.3. Hipótesis.....	18
1.3.1. Hipótesis alternativa.....	18
1.3.2. Hipótesis nula.....	19
2.MARCO TEÓRICO.....	20
2.1. Desarrollo y crecimiento craneofacial.....	20
2.2. Componentes principales del crecimiento craneofacial.....	20
2.2.1. Tejido neural .....	20
2.2.2. Músculos .....	20
2.2.3. Amígdalas y Adenoides .....	21
2.2.4. El cartílago .....	21
2.2.5. Hueso y Osteogénesis.....	21
2.2.6. Las suturas.....	22
2.2.7. Espacios Funcionales .....	22
2.3. Consideraciones Anatómicas del Maxilar y la Mandíbula.....	23
2.3.1. Matriz ósea y mineralización .....	24
2.3.2. Maxilar .....	24
2.3.2.1. Desarrollo del Maxilar .....	24
2.3.2.2. Estructura del Maxilar.....	24
2.3.3. Hueso mandibular .....	26
2.4. Recambio óseo del maxilar y mandíbula. ....	28
2.5. Reseña histórica de la osteonecrosis inducida por medicamentos .....	30
2.6. Etiología de la necrosis ósea del maxilar y la mandíbula (fármacos asociados).....	31
2.6.1. Medicamentos antirresortivos que ocasionan ONIM.....	33
2.6.2. Medicamentos antiangiogénicos que ocasionan ONIM.....	34
2.7. Fisiopatología de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula.....	35
2.7.1. Diagnóstico.....	35
2.7.2. Factores de riesgo.....	36
2.7.2.1. Las extracciones .....	36
2.7.3. Prevención y tratamiento.....	37
2.8. Clasificación de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula.....	38
2.9. Signos y síntomas de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula.....	39
2.10. Examen de imagen para el diagnóstico de ONIM.....	40
2.10.1. Radiografía Panorámica .....	41
2.10.2. Tomografía Cone Beam City Scan.....	41
2.10.3. Resonancia Magnética.....	42
2.10.4. Gammagrafía ósea.....	42
2.11. Tratamientos alternativos para la osteonecrosis del maxilar y mandíbula.....	43
2.12. Tratamiento farmacológico “PENTO”.....	46
2.12.1. Pentoxifilina. ....	46

2.12.1.1.	Estructura química.....	47
2.12.1.2.	Mecanismo de acción .....	47
2.12.1.3.	Efectos secundarios y contraindicaciones .....	48
2.12.2.	Tocoferol .....	48
2.12.2.1.	Estructura química.....	48
2.12.2.2.	Mecanismo de acción .....	49
2.12.2.3.	Efectos secundarios .....	49
2.12.3.	Pentoxifilina (historia) antecedentes como supieron que funciona.....	50
2.13.	Estudios previos del efecto de la terapia PENTO en pacientes con osteonecrosis inducida por medicamentos.....	50
3.	METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	52
3.1.	Diseño metodológico.....	52
3.2.	Tipo de investigación .....	52
3.3.	Universo .....	52
3.4.	Tamaño muestral .....	52
3.5.	Criterios de Inclusión .....	52
3.6.	Criterios de Exclusión .....	52
3.7.	Variables.....	53
3.8.	Procedimientos .....	53
3.8.1.	Revisión de la literatura sobre el tema .....	53
3.8.2.	Solicitud de emisión de base de datos anonimizada .....	53
3.8.3.	Análisis de información .....	55
4.	ANÁLISIS DE DATOS .....	56
4.1.	Primer caso clínico radiográfico.....	56
4.2.	Segundo caso clínico radiográfico .....	60
4.3.	Tercer caso clínico radiográfico .....	64
5.	DISCUSIÓN.....	69
6.	CONCLUSIONES .....	72
7.	RECOMENDACIONES .....	73
	REFERENCIAS .....	75
	ÍNDICE DE ANEXOS.....	81
	Anexo A: Consideraciones éticas.....	82

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1: Información del primer caso clínico .....	56
Tabla 2: Seguimiento del primer caso clínico .....	57
Tabla 3: Información del segundo caso clínico.....	60
Tabla 4: Seguimiento del segundo caso clínico .....	61
Tabla 5: Información del tercer caso clínico .....	64
Tabla 6: Seguimiento del tercer caso clínico .....	65

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Estudio radiográfico del primer caso clínico.....	59
Figura 2. Estudio radiográfico del segundo caso clínico .....	63
Figura 3. Estudio radiográfico del tercer caso clínico.....	67

## 1. INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis inducida por medicamentos en el maxilar y la mandíbula (ONIM) es una enfermedad grave de destrucción ósea progresiva que se manifiesta clínicamente con exposición ósea persistente que no cicatriza durante al menos 8 semanas (Singh & Gonegandla, 2020). Esta enfermedad se deriva gracias a el uso de fármacos que interactúan en el recambio óseo como son los antirresortivos, anticuerpos monoclonales y antiangiogénicos; y que no han recibido radioterapia en la región maxilofacial (AlDhalaan et al., 2020). Estos medicamentos son utilizados para tratar diferentes enfermedades como son el cáncer, mieloma múltiple, hipercalcemia, osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Paget, entre otras (Aghaloo et al., 2016; Singh & Gonegandla, 2020).

La fisiopatología de ONIM en el maxilar y la mandíbula se encuentra asociada con disfunción microcirculatoria, toxicidad a las células óseas, infección bacteriana, factores relacionados con el factor de crecimiento transformante beta vía (TGF- $\beta$ 1), inmunodeficiencia y demás condiciones sistémicas del huésped. (Li & Wang, 2020)

Se han propuesto diferentes hipótesis sobre el desarrollo patológico de la enfermedad, lo que ha dado lugar a diferentes modalidades de tratamiento con base empírica y resultados variables (Aghaloo et al., 2016). Esto quiere decir que el tratamiento es controversial, es decir no existe un tratamiento establecido o definitivo para esta patología, en la actualidad los especialistas están intentando contrarrestar los efectos del ONIM con tratamientos como son el manejo conservador a base de antibióticos, analgésicos, higiene bucal, terapia con ultrasonido, terapia con oxígeno hiperbárico. manejo quirúrgico como (resecciones en bloque con y sin reconstrucción ósea y secuestrectomía (Rice et al., 2015). En la actualidad se ha implementado un tratamiento médico quirúrgico con (pentoxifilina, tocoferol y secuestrectomía), con resultados muy prometedores (Li & Wang, 2020). Este tratamiento terapéutico tiene como objetivo abarcar tanto

la fisiopatología como los signos clínicos que se manifiestan en la ONIM. (Cavalcante & Tomasetti, 2020)

La pentoxifilina es un fármaco derivado de la metilxantina que se utiliza principalmente para el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas reduciendo la viscosidad sanguínea, promueve la distensibilidad eritrocitaria, así como los efectos antiinflamatorios y antioxidantes gracias a la disminución de neutrófilos, como la disminución del factor de necrosis tumoral en los niveles plasmáticos. el tocoferol o vitamina E minimiza el daño de las membranas celulares gracias a que es un potente eliminador de radicales de oxígeno, inhibe la expresión del gen procolágeno y reduce la inflamación. (Heifetz et al., 2019)

Se cree que la combinación medico quirúrgica de (PEN-TO y secuestrectomía) promueve una mayor circulación sanguínea mejorando la cicatrización de las heridas, reducción de proceso inflamatorio, así como una regeneración ósea. (Heifetz et al., 2019)

Por lo tanto, el propósito de esta investigación es presentar 3 casos clínicos radiográficos sobre el protocolo de tratamiento médico quirúrgico con PEN-TO más secuestrectomía en la ONIM y los resultados satisfactorios; así como invitar a seguir investigando.

### **1.1. Justificación**

La osteonecrosis inducida por medicamentos (ONIM) es una patología infrecuente, que se deriva generalmente por factores desencadenantes como trauma, infecciones, extracciones dentales, tratamientos quirúrgicos, enfermedad periodontal o caries dental. La necrosis ósea en el maxilar y/o mandíbula es una enfermedad se ha visto en aumento gracias a la mayor prescripción de fármacos antirresortivos en los últimos años, sin embargo, no se conoce exactamente la fisiopatología ni tampoco existe un tratamiento definitivo para la cura, solo existen tratamientos coadyuvantes. Por lo tanto, es importante que toda el área de la salud oral y maxilofacial conozca a fondo la fisiopatología de la enfermedad, diagnóstico y tratamientos. (Jaimes et al., 2008)



Dentro de la literatura es muy amplia la variación de la incidencia porcentual reportadas por pacientes que padecen de ONIM, debido a que es una condición de naturaleza rara, mencionan que la prevalencia de la osteonecrosis inducida por bisfosfonatos es de aproximadamente del 5%, cuando es bifosfonatos intravenosos es en casos con neoplasias malignas se encuentran entre 0 al 0,35%, con el tratamiento de denosumab representa el 4%, en el caso de la enfermedad ósea de antirresortivos oscila entre el 0,7% al 18%, donde el ONIM la incidencia total por antirresortivos es del 11,1 % (AlRowis et al., 2022). Históricamente se han propuesto cinco opciones de tratamiento que incluyen: manejo conservador (antibióticos, analgésicos, higiene bucal), terapia con ultrasonido, terapia con oxígeno hiperbárico, tratamiento quirúrgico y tratamiento farmacológico. (Rice et al., 2015)

La pentoxifilina (PTX) es un inhibidor de la metilxantina fosfodiesterasa lo que causa vasodilatación periférica que mejora el flujo sanguíneo, reduce el dolor, reduce la densidad sanguínea, mejora la perfusión, actúa como antiagregante plaquetario, efecto antitumoral, mayor flexibilidad de los eritrocitos, e inhibe la inflamación (Outeiriño, 2017). Por otro lado, el tocoferol ayuda a captar mayor oxígeno, actúa como antioxidante (protege la membrana celular contra la peroxidación lipídica), activador de vitamina K, vasodilatador, anticoagulante y en alta dosis es antiagregante plaquetario. (Bohn et al., 2016)

Los beneficios para los pacientes con osteonecrosis ósea por medicamentos se deben a un aumento del flujo sanguíneo local regional al mejorar la capacidad de deformación de los glóbulos rojos y promover un mejor flujo sanguíneo. La PTX también reduce el fibrinógeno plasmático mientras aumenta la actividad fibrinolítica (Bohn et al., 2016). La vitamina E (Vit-E),  $\alpha$ -tocoferol, también conocida como simplemente tocoferol, es un poderoso agente antioxidante que protege la membrana de fosfolípidos del daño oxidativo al eliminar las especies reactivas de oxígeno generadas durante el estrés oxidativo. Protege la membrana celular contra la peroxidación

lipídica. El tocoferol también aumenta la concentración relativa de antioxidantes en el área sometida a radiación y ayuda a reducir las especies reactivas de oxígeno al promover la curación normal del tejido endotelial lesionado. (Bohn et al., 2016)

Se recomienda que primero el paciente debe seguir un tratamiento antiinflamatorio, antifúngico y antibiótico de 4 a 6 semanas para evitar sobreinfección y luego administrar terapia farmacológica con pentoxifilina y tocoferol ya que estos medicamentos reducen la fibrosis, reduce la necrosis ósea progresiva y estimular la cicatrización en una zona necrótica (Arqueros et al., 2023). Por esta razón esta investigación tiene como propósito demostrar mediante estudios científicos y una serie de 4 casos clínicos, la eficacia del tratamiento farmacológico con pentoxifilina en conjunto con tocoferol.

## **1.2. Objetivos**

1. Estudiar la eficacia y la seguridad de la terapia PENTO para el tratamiento de Osteonecrosis de los Maxilares Inducida por medicamentos.
2. Describir las características clínicas y fisiopatológicas de la enfermedad.
3. Evaluar el efecto del tratamiento con Pentoxifilina y tocoferol en pacientes con Osteonecrosis de los Maxilares Inducida por medicamentos.
4. Generar conocimientos actualizados en relación con el manejo médico - quirúrgico de la ONIM, a través de la revisión bibliográfica descriptiva.

## **1.3. Hipótesis**

### **1.3.1. Hipótesis alternativa**

Los casos clínicos radiográficos sobre el protocolo de tratamiento médico quirúrgico con PEN-TO más secuestrectomía en la ONIM presentaron resultados satisfactorios.

### **1.3.2. Hipótesis nula**

Los casos clínicos radiográficos sobre el protocolo de tratamiento médico quirúrgico con PEN-TO más secuestrectomía en la ONIM no presentaron resultados satisfactorios.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Desarrollo y crecimiento craneofacial**

El desarrollo y crecimiento craneofacial comienzan en el útero y continúan de manera variable hasta la edad adulta. Durante el desarrollo, la formación ósea puede ocurrir a través de dos procesos: la osificación intramembranosa y la osificación endocondral. En la primera, las células mesenquimales se convierten directamente en células óseas, mientras que, en la segunda, el cartílago actúa como una matriz que posteriormente es reemplazada por hueso. El crecimiento óseo se realiza principalmente mediante la deposición de hueso en el periostio y la resorción de hueso en el endostio, así como el desplazamiento físico del hueso debido al crecimiento de estructuras adyacentes. es esencial para garantizar un crecimiento normal tanto durante el desarrollo prenatal como durante la vida. (Manlove et al., 2020)

Según Manlove et al. (2020) “Los componentes principales del crecimiento craneofacial son: tejido neural, los músculos, las amígdalas/adenoides, el cartílago, el hueso, las suturas y los espacios funcionales” (p. 24).

### **2.2. Componentes principales del crecimiento craneofacial**

#### **2.2.1. Tejido neural**

Durante las primeras etapas del desarrollo, el tejido neural experimenta su crecimiento más significativo. Al nacer, ya ha alcanzado alrededor del 60% al 70% de su tamaño adulto, y para la infancia temprana, llega al 95% de las dimensiones adultas. Especialmente, el crecimiento del cerebro y los globos oculares impulsa el desarrollo de los tejidos óseos y musculoesqueléticos circundantes. (Manlove et al., 2020)

#### **2.2.2. Músculos**

Al nacer, el tejido muscular en la región craneofacial es menos del 50% del tamaño adulto, y para cuando los tejidos neurales están completamente maduros, el tejido muscular solo

alcanza aproximadamente el 70% del tamaño adulto en esa área. El desarrollo muscular continúa más tarde en la infancia y la adolescencia para apoyar funciones como la dentición adulta, el esqueleto, la capacidad de hablar y tragar. Los músculos se adaptan y crecen para satisfacer las demandas funcionales del cuerpo. (Manlove et al., 2020)

### **2.2.3. Amígdalas y Adenoides**

Durante la infancia, las amígdalas y adenoides, tejidos linfoides en la garganta, superan el tamaño adulto, alcanzando alrededor del 125% del tamaño adulto a los 5 años de edad. Sin embargo, después de los 5 años, estos tejidos disminuyen de tamaño y contribuyen al desarrollo del espacio faríngeo funcional. (Manlove et al., 2020)

### **2.2.4. El cartílago**

Durante el desarrollo temprano, hay dos tipos de cartílago: primario y secundario. El cartílago primario crece de manera intersticial y es crucial en la formación inicial de la estructura craneofacial, como la base craneal y el tabique nasal. Por otro lado, el cartílago secundario no está controlado genéticamente de la misma manera y es más adaptable, creciendo en respuesta a la función y bajo influencias ambientales. Aunque el cartílago primario impulsa el crecimiento inicial, es reemplazado por hueso en la infancia, mientras que el cartílago secundario se encuentra en áreas como la cabeza condilar, proceso coronoides, ángulo mandibular y la protuberancia mental, donde su crecimiento está influenciado por la función y el entorno. (Manlove et al., 2020)

### **2.2.5. Hueso y Osteogénesis**

El hueso es un tejido calcificado, altamente vascularizado, sensible a la presión y está sujeto a influencias ambientales. La formación ósea durante el desarrollo ocurre mediante osificación intramembranosa o endocondral. Durante la osificación intramembranosa, las células mesenquimales se diferencian directamente en células osteogénicas, mientras que, en la osificación endocondral, el cartílago sirve como plantilla, que luego es reemplazado por hueso. En

general, el crecimiento óseo no se produce debido a la aposición superficial del hueso. En cambio, el crecimiento óseo se produce mediante dos mecanismos principales: (1) deriva cortical: deposición periosteal de hueso y resorción endostal de hueso; y (2) desplazamiento: movimiento físico del hueso debido al crecimiento de la estructura adyacente. Es importante recordar que el crecimiento óseo no es estático, sino dinámico. Incluso después de alcanzar las dimensiones adultas, el hueso experimenta un remodelado casi constante. Además, el periostio que rodea al hueso tiene una poderosa influencia sobre su crecimiento y desarrollo. Por lo tanto, la interrupción de ese periostio tiene el potencial de afectar el potencial de crecimiento del hueso. (Manlove et al., 2020)

#### **2.2.6. Las suturas**

Las suturas craneales son articulaciones fibrosas formadas entre los frentes osteogénicos que se aproximan de los huesos de la bóveda craneal. En la superficie externa de la sutura se encuentra la capa fibrosa del periostio, y en la superficie interna yace la capa fibrosa de la duramadre. Entre los frentes osteogénicos que se aproximan de la sutura se encuentra el mesénquima, que proporciona una fuente de nuevas células osteogénicas. El crecimiento en las suturas ocurre como una adaptación al crecimiento del tejido neural y de los tejidos circundantes, como el cartílago primario o el tejido blando. Nuevo hueso se deposita incrementalmente a lo largo de esas suturas, con remodelado y desplazamiento que ocurren en un equilibrio fisiológico armonioso bajo circunstancias normales. (Manlove et al., 2020)

#### **2.2.7. Espacios Funcionales**

Según Moss y Salentijn (Citados en Manlove et al., 2020), la región craneofacial alberga diversos espacios destinados a funciones como la respiración, la deglución, la visión, el olfato y la cognición/integración neural. Estos espacios, denominados "espacios funcionales", se desarrollan conforme a las necesidades de las funciones mencionadas. Por ejemplo, el crecimiento cerebral,

esencial para la integración neural, tiene lugar temprana y rápidamente, lo que a su vez influye en el crecimiento del cráneo. Del mismo modo, las funciones alimentarias, como la deglución y el movimiento de la mandíbula, conducen al desarrollo de la cavidad oral funcional y al crecimiento de los tejidos orales para satisfacer dichas funciones. En resumen, el crecimiento craneofacial está dirigido por dos eventos principales: el crecimiento del cráneo basal y el desarrollo de las estructuras de las vías aéreas faríngeas y faciales, lo que se adapta a las funciones necesarias. Esto respalda la hipótesis de la matriz funcional de Moss y Salentijn, donde el remodelado del tejido se produce como una adaptación a la función. (Manlove et al., 2020)

La literatura describe tres parámetros principales para caracterizar el crecimiento, magnitud, dirección y velocidad. La magnitud clasifica el crecimiento en términos de una cantidad relativa para una dimensión específica (transversal, sagital y vertical). La dirección, por su parte, se simplifica en un vector que indica la dirección neta del crecimiento. El término velocidad hace referencia a la tasa de crecimiento por unidad de tiempo. (Manlove et al., 2020)

Los huesos de la región craneofacial se crean siguiendo dos parámetros de formación distintos, los que se diferencian del mesénquima se les nombra por osificación intramembranosa, y los que siguen un patrón de remplazo de cartílago como molde a hueso se llama osificación endocondral (Taub & Mesa, 2015).

### **2.3. Consideraciones Anatómicas del Maxilar y la Mandíbula**

El hueso maxilar y la mandíbula forman la cavidad oral. Estas dos estructuras óseas albergan los órganos dentarios, los cuales, gracias a su recambio y función masticatoria durante la vida, permiten que el maxilar y la mandíbula se desarrollen y modifiquen permanentemente en conjunto con el resto de los huesos del viscerocráneo. (Manlove et al., 2020)

### **2.3.1. Matriz ósea y mineralización**

La matriz ósea se compone de fibras de colágeno tipo I, junto con glicoproteínas, proteoglicanos, proteínas g-carboxiladas (gla) y agua. Muchas de las proteínas no colágenas desempeñan funciones fisiológicas en la regulación de la actividad celular ósea o en el proceso de mineralización. (Manlove et al., 2020)

### **2.3.2. Maxilar**

#### ***2.3.2.1. Desarrollo del Maxilar***

El maxilar se desarrolla mediante osificación intramembranosa y su crecimiento es influenciado principalmente por la base craneal, resultando en un desplazamiento hacia abajo y hacia adelante. Para compensar este desplazamiento, el hueso se deposita en las suturas circunmaxilares e intermaxilares y se reabsorbe de la superficie anterior del maxilar. (Manlove et al., 2020)

#### ***2.3.2.2. Estructura del Maxilar***

El maxilar está compuesto por dos huesos homólogos que se fusionan en el último trimestre del desarrollo fetal. El maxilar, con su ubicación central en el esqueleto facial, forma las cavidades orales, nasal y orbitarias, y se articula con los huesos frontal, etmoidal, nasal, lagrimal, vómer, cornete nasal inferior, palatino y el maxilar opuesto. Su cuerpo tiene forma piramidal y se sostiene en el viscerocráneo por cuatro procesos principales: (Lev & Artzi, 2020)

- **Proceso Frontomaxilar**

El proceso frontomaxilar está constituido por la apófisis ascendente del maxilar, una estructura ósea alargada que asciende entre los huesos nasal y lagrimal, para finalizar articulándose con el hueso frontal y formar la sutura frontomaxilar. (Lev & Artzi, 2020)



- Proceso Cigomaticomaxilar

El proceso cigomaticomaxilar está constituido por la apófisis cigomático-maxilar, una estructura ósea que sobresale lateralmente. Esta forma parte del piso de la órbita en su porción superior y del proceso alveolar en su porción inferior, conectándose al hueso cigomático a través de la sutura cigomaticomaxilar. (Lev & Artzi, 2020)

- Proceso Alveolar

El proceso alveolar está constituido por el reborde alveolar, una estructura ósea que desciende desde el cuerpo anterolateral y posterior del maxilar. Está compuesto por una pared externa cortical y una interna, entre las cuales se encuentra una cantidad considerable de hueso trabecular, donde se albergan y sostienen los órganos dentarios. El proceso alveolar desciende desde la superficie corporal anterolateral y posterior del maxilar, sosteniendo los dientes y ensanchándose gradualmente en dirección posterior. Se compone de una placa cortical externa e interna, y entre ellas se encuentra tejido óseo trabecular. Posteriormente, las placas corticales están unidas, y el borde inferior del proceso alveolar tiene un surco profundo, con placas corticales interconectadas por tabiques interalveolares perpendiculares, que dividen el surco en ocho cavidades alveolares en el maxilar adulto. En los alvéolos posteriores, los tabiques interradales se separan entre las raíces individuales en los dientes multirradicales. La configuración y tamaño de las raíces determinan la morfología del alvéolo alveolar. La extracción del diente provoca una reabsorción gradual del alvéolo. (Lev & Artzi, 2020)

- Proceso Palatino

El proceso palatino se origina en el borde entre los dos tercios anteriores del maxilar y su proceso alveolar. Se proyecta medialmente para encontrarse con su proceso palatino en la sutura intermaxilar. El borde posterior del proceso palatino se conecta con el proceso horizontal del

hueso palatino en la sutura palatina transversa. La placa horizontal del proceso palatino forma un ángulo recto con la cara posterior del maxilar. (Lev & Artzi, 2020)

### 2.3.3. Hueso mandibular

- **Desarrollo:** El cuerpo de la mandíbula se desarrolla mediante osificación intramembranosa y el cóndilo mediante osificación endocondral. (Manlove et al., 2020)
- **Crecimiento Postnatal:** La mandíbula tiene el mayor potencial de crecimiento postnatal en el complejo craneofacial. (Manlove et al., 2020)
- **Desplazamiento:** Con referencia a la base craneal, la mandíbula se desplaza hacia abajo y hacia adelante; el cóndilo crece hacia arriba y hacia atrás.
- **Longitud y Anchura:** La longitud del cuerpo mandibular aumenta por resorción en la superficie anterior y deposición en la superficie posterior de la rama. La anchura aumenta por deposición ósea en la superficie bucal. (Manlove et al., 2020)
- **Crecimiento Regional:** Ocurre en todas las regiones (cóndilos, ramas y cuerpo) a través del desplazamiento y la remodelación. (Manlove et al., 2020)

La cronología del crecimiento del hueso mandibular es la siguiente: Anchura mandibular casi completa a los 5 años de edad; altura mandibular, alcanza la madurez a los 12 años en niñas y a los 15 años en niños; proyección anterior, completa a los 13 años en niñas y a los 15 años en niños. (Manlove et al., 2020)

El desarrollo de los dientes está estrictamente regulado por factores genéticos y ocurre a través de la interacción entre el epitelio dental y el mesénquima proveniente de la cresta neural. El crecimiento y la erupción de los dientes están íntimamente conectados con el desarrollo del maxilar y la mandíbula. La formación de los dientes primarios se inicia en la sexta semana de

gestación, mientras que la de los dientes permanentes comienza entre la décima y la decimotercera semana. (Manlove et al., 2020)

En un paciente con desarrollo normal, los dientes primarios emergen entre los 2 y 2.5 años, los dientes permanentes (excepto terceros molares) entre los 12 y 13 años. (Manlove et al., 2020)

La erupción dental implica que los folículos dentales resorben el hueso a lo largo del trayecto de erupción y depositan hueso en el lado opuesto. La mayoría de los dientes aparecen cuando la raíz está formada en un 50% a 66%, completándose totalmente entre 2 y 4 años después de la erupción, lo que lleva a un aumento neto en el hueso que sostiene los dientes. (Manlove et al., 2020)

El proceso de erupción dental es dinámico y sigue el ritmo del crecimiento de la mandíbula (Manlove et al., 2020):

- Desplazamiento mesial durante la adolescencia:
- Molares maxilares y mandibulares: 0.6 mm/año y 0.5 mm/año, respectivamente.
- Incisores maxilares y mandibulares: 0.3 mm/año.
- Molares maxilares: 1.2 mm/año.
- Incisores maxilares: 1 mm/año.
- Molares e incisores mandibulares: 0.9 mm/año.

A medida que las mandíbulas se desplazan hacia abajo y hacia adelante durante el crecimiento, los dientes erupcionan para llenar el espacio y mantener una oclusión funcional, contribuyendo al crecimiento vertical dentoalveolar del maxilar y la mandíbula. La posición final de los dientes se ve influenciada por la presión ejercida por la lengua, los labios y los músculos de las mejillas. (Manlove et al., 2020)

#### **2.4. Recambio óseo del maxilar y mandíbula.**

El esqueleto es un órgano altamente especializado y dinámico que se regenera constantemente. El proceso de modelado óseo se encarga de formar y mantener la estructura del hueso, lo que permite alcanzar la masa ósea máxima. Este modelado comienza durante la vida fetal y sigue hasta la madurez esquelética. (Siddiqui & Partridge, 2016)

El modelado óseo implica la eliminación de hueso en un lugar y la formación de hueso en otros sitios. Este proceso de regeneración continua después de la madurez esquelética mediante la sustitución periódica del hueso antiguo por hueso nuevo en el mismo lugar, conocido como remodelación. La remodelación ósea es esencial para reparar el daño en el hueso causado por el esfuerzo físico diario y prevenir los efectos del envejecimiento y sus consecuencias. (Siddiqui & Partridge, 2016)

La pérdida de hueso esquelético generalmente precede a la pérdida de hueso alveolar, la cual se debe principalmente a la osteopenia y/o osteoporosis. Los niveles óseos se mantienen constantes mediante el proceso de remodelación ósea. (Jha et al., 2021)

Las células del linaje de los osteoblastos (osteoblastos, osteocitos y células de revestimiento óseo) y las células de resorción ósea (osteoclastos), junto con sus células precursoras, se organizan en unidades especializadas llamadas unidades multicelulares óseas (UMO) (Siddiqui & Partridge, 2016). Los osteoblastos se originan a partir de células madre mesenquimales en el estroma de la médula ósea y son responsables de la síntesis de la matriz ósea y su posterior mineralización. Por otro lado, los osteoclastos son células gigantes grandes y multinucleadas formadas a partir de la fusión de progenitores mononucleares del monocito/macrófago en un proceso denominado osteoclastogénesis. El objetivo principal de la UMO es facilitar la remodelación ósea fisiológica normal. (Siddiqui & Partridge, 2016)

Cuando los osteocitos envejecen o mueren, dejan de producir osteoprotegerina, permitiendo que el ligando RANK active a los osteoclastos para reabsorber el hueso disfuncional, lesionado o muerto. Este proceso homeostático evolutivo mantiene los huesos en un estado saludable, capaces de soportar cargas con la elasticidad e integridad adecuadas. Por lo tanto, el clínico debe entender que la mandíbula y el maxilar no son estáticos y experimentan un recambio óseo. (Jha et al., 2021)

Jha et al (2021) consiguen que en individuos con pérdida ósea, los biomarcadores que indican pérdida de hueso alveolar, como la hidroxilisina, hidroxiprolina, telopéptido C-terminal y fosfatasa alcalina, aumentan. Entre estos, el telopéptido C-terminal (C-Tx) y la osteocalcina (OCN), junto con la vitamina D, son los biomarcadores más sensibles y se detectan más fácilmente en la sangre. (Jha et al., 2021)

Estructuralmente, el maxilar tiene una cortical relativamente delgada conectada por una red de trabéculas, similar a un cuerpo vertebral o una epífisis. En contraste, a la mandíbula que está compuesto por corticales óseas con más grosor y trabéculas más orientadas radialmente, parecido a la diáfisis de un hueso largo. El hueso cortical delgado y hueso trabecular del maxilar pueden ofrecer menos resistencia a la resorción o recambio óseo en comparación con las corticales más gruesas y las trabéculas más gruesas de la mandíbula. (Deguchi et al., 2008)

En general, el maxilar está encargada principalmente de la compresión generada por la masticación y transfiere gran parte de su carga al resto del cráneo. Por otro lado, la mandíbula es la encargada de soportar considerable las fuerzas de torsión y esfuerzo de flexión diaria. Por lo tanto, las diferencias estructurales, como la geometría y la masa de los distintos tipos de hueso entre el maxilar y la mandíbula. (Deguchi et al., 2008)

Por otra parte, la remodelación ósea es un proceso típicamente acoplado de renovación del tejido óseo existente. En adultos humanos, las tasas habituales de remodelación son alrededor del

3% anual para el hueso cortical y del 24% anual para el hueso trabecular. La tasa más baja en la mandíbula se debe a que solo la parte interna del hueso cortical experimenta un intenso recambio óseo de la fracción metabólica, mientras que la cortical externa está protegida por la función mecánica. Esta última es la función de soporte del hueso cortical. (Deguchi et al., 2008)

De hecho, el hueso alveolar de las mandíbulas se renueva a una velocidad diez veces mayor que la de los huesos largos. (Singh & Gonedandla, 2020)

Dixon et al. investigaron cómo varía la remodelación ósea en diferentes sitios del cuerpo humano y Descubrieron que la cresta alveolar muestra una tasa de remodelación diez veces más rápida que la tibia y cinco veces más rápida que el borde inferior de la mandíbula. Esto implica que el hueso alveolar mandibular tiene una mayor capacidad para absorber bifosfonatos y acumular este fármaco en concentraciones más elevadas. (Singh & Gonedandla, 2020)

Como lo señalan Singh & Gonedandla. (2020), la osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos (BIONJ) es más frecuente en la mandíbula (68%) que en el maxilar (28%). Ambas mandíbulas se ven afectadas simultáneamente en el 4% de los casos. (Singh & Gonedandla, 2020)

## **2.5. Reseña histórica de la osteonecrosis inducida por medicamentos**

La osteonecrosis inducida por medicamentos (ONIM) en la región maxilomandibular, es una enfermedad grave de destrucción ósea progresiva en pacientes que tomaron o toman actualmente medicamentos que interactúan en el metabolismo óseo como son los bifosfonatos, antirresortivos y antiangiogénicos, esta afección se manifiesta clínicamente con la exposición de hueso necrótico o desvitalizado en la región maxilomandibular durante 8 semanas o más y que no han recibido radioterapia en la región de cabeza o cuello. (Cavalcante & Tomasetti, 2020)

En el año 2003 el Doctor. Robert e. Marx publica el primer artículo en el cual se expone 36 casos clínicos sobre exposición ósea dolorosa en la región maxilomandibular por el uso de

Bifosfonatos y su interacción con la inhibición osteoclástica; siendo este el parteaguas para el diagnóstico de la enfermedad. (Marx, 1979)

La necrosis ósea inducida por medicamentos es conocida como osteonecrosis o necrosis avascular del hueso, que se considera una degeneración progresiva del hueso ocasionada por la disminución del suministro de sangre, esta situación se presenta por la toxicidad tisular directa que se deriva de radioterapia, lesiones térmicas, quimioterápica, medicación contra la osteoporosis, tabaquismo (Rosella et al., 2016). El primer término de “Phossy quijada” para la osteonecrosis de la mandíbula (ONM) fue implementado en el siglo XVIII, con motivo de exposición de los trabajadores a los vapores de fósforo, Por la alta prevalencia de ONM por el consumo de Bisfosfonatos (BP), la definición se asoció directamente a osteonecrosis mandibular relacionado con los Bisfosfonatos (BRONJ), cambiando por evidencia científica en el 2014 por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (Ruggiero et al., 2022). Quienes modificaron la nomenclatura a osteonecrosis de la mandíbula inducido por medicación, en vista del aumento de casos clínicos de pacientes que utilizaron fármacos antirresortivos (principalmente por denosumab) y antiangiogénicos, empleados por el tratamiento del cáncer y complicaciones asociadas al cáncer, donde presentaban exposición del hueso o fistulas que se encontraban en el hueso de la región maxilofacial por alrededor de más de 8 semanas sin evidencia de radioterapia o enfermedad metastásica en los maxilares (Singar et al., 2020).

## **2.6. Etiología de la necrosis ósea del maxilar y la mandíbula (fármacos asociados)**

De acuerdo con la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, la ONIM puede clasificarse en función de dos agentes farmacológicos que induce la osteonecrosis como es los antirresortivos (incluye los bisfosfonatos y los inhibidores del receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-B [RANK-L]) y los antiangiogénicos. (Rosella et al., 2016)

Estos fármacos provocan diferentes interacciones fisiológicas que inducen al daño estructural óseo, muerte celular, disfunción microcirculatoria y toxicidad directa a las células Oseas (osteoblastos, osteoclastos y células en el estroma de la médula ósea (BMSC). (Lončar Brzak et al., 2023)

Todos los bifosfonatos son venenos celulares que inhiben la enzima citoplasmática farnesil sintetasa, necesaria para casi todas las células. La razón por la que los osteoclastos se ven más afectados es que ingieren una alta concentración de bifosfonato que se acumula en el hueso a medida que lo reabsorben. Básicamente, el osteoclasto se ve afectado porque es la célula que entra en contacto con la mayor concentración de bifosfonato, y los maxilares se ven afectados por la necesidad constante de recambio óseo mediado por osteoclastos debido a la oclusión y al uso de prótesis dentales. Otras complicaciones de los bifosfonatos, menos frecuentes pero conocidas, como la esofagitis y la necrosis tubular renal también se deben a que estos tejidos entran en contacto con una mayor concentración de bifosfonatos que otros tejidos. No obstante, la principal toxicidad de los bifosfonatos se centra en el osteoclasto adulto, ya que éste reabsorbe el hueso que ha acumulado una concentración elevada de bifosfonato, con un efecto mucho menor sobre los osteoclastos en desarrollo de la médula ósea o los osteoclastos circulantes. Es decir, la principal fuerza motriz de la toxicidad de los bifosfonatos es su semivida en el hueso y su acumulación por dosificación continúa, afectando irreversiblemente a la matriz mineral del hueso. (Lončar Brzak et al., 2023)

El mecanismo de acción del denosumab en la ONIM es su inhibición del ligando RANK. Sin embargo el ligando RANK no sólo es necesario para estimular al osteoclasto adulto a reabsorber hueso, sino que también es necesario en casi todos los pasos de maduración del osteoclasto a partir del precursor osteoclástico mononuclear de la médula ósea. (Lončar Brzak et al., 2023)



### **2.6.1. Medicamentos antirresortivos que ocasionan ONIM**

Los agentes antirresortivos se emplean para el tratamiento para la osteoporosis, hipercalcemia por efecto de tumores malignos y otras patologías asociadas con el esqueleto como el dolor óseo y fractura de vertebras inducidas por mieloma múltiples y tumores de características sólidas, uno de estos producto que causa una mayor incidencia de ONIM documentado por años de estudio es el bisfosfonatos (BP), el cual se utiliza para diversas enfermedades (condiciones asociadas con el cáncer, metástasis ósea, enfermedad de Paget y mieloma múltiple), el BP oral se utiliza para el tratamiento de osteopenia y osteoporosis (Singar et al., 2020). La mayor cantidad de informes de ONIM se evidencia en pacientes con altas dosis de BP por vía intravenosa al tratar patologías malignas como cáncer, próstata y mieloma múltiple, mientras que el tratamiento por osteoporosis la incidencia disminuye en comparación enfermedades malignas. (Peng et al., 2022)

Los BP se deriva de la estructura de los pirofosfatos inorgánicos, con una afinidad intrínseca por la hidroxapatita del mineral óseo, lo que inhibe la calcificación, y previene la reabsorción ósea al evitar la descomposición de la hidroxapatita, mediante la inhibición de la enzima farnesil difosfato sintasa en la vía del mevalonato, una hipótesis es que el mecanismo del BP interrumpe el citoesqueleto de los osteoclastos, aumentando la apoptosis de los osteoclastos, que incide negativamente en la remodelación ósea y cicatrización. (Yadav et al., 2019)

Sobre esto la literatura refiere que existe una relación compleja entre el efecto de los BP y la toxicidad del tejido oral, evidenciando una menor migración de células epiteliales orales, lo que ocasiona un retraso en curación de las heridas en la mucosa oral, causando la osteonecrosis de los maxilares por el tratamiento de BP. (Singar et al., 2020)

Otro fármaco antirresortivo que presenta la misma incidencia de ONIM que el BP, es el denosumab (DS), es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) altamente específico contra el ligando activador del receptor humano del factor nuclear kappa-B (Ligando RANK), este fármaco

inhibe la función de los osteoclastos, disminuye la resorción ósea y aumenta la densidad ósea, se utiliza en el tratamiento de pacientes con osteoporosis y otras enfermedades óseas en metástasis (Rosales et al., 2023). La ONIM es un efecto adverso que dependen de la dosis de denosumab, de acuerdo a las indicaciones el denosumab tiene una dosificación más corta que los BP, por lo tanto es un fármacos más factible para tratar a pacientes que pueden tener factor de riesgo de presentar ONM, tanto el BP como el denosumab tiene la misma acción sobre el tejido óseo, sin embargo el mecanismo de acción es diferente y en la literatura existen divergencias sobre las características específicas del denosumab (Ribeiro et al., 2018). Este fármaco se administra por vía subcutánea cada seis meses en pacientes con osteoporosis para minimizar el riesgo de fracturas y en el caso de tratamiento para metástasis óseas de tumoraciones sólidas se administra mensualmente, en contraste con el BP, los inhibidores de RANKL no se unifican en los huesos y por lo tanto la acción en la remodelación ósea, generalmente disminuye a los 6 meses posterior a la interrupción del tratamiento. (Pardo et al., 2021)

### **2.6.2. Medicamentos antiangiogénicos que ocasionan ONIM**

La medicación antiangiogénica se utiliza en casos de neoplasias malignas (cáncer de ovarios, renales, mama, colorrectales, pulmones) y glioblastoma multiforme, existen situaciones en que se administra conjuntamente con fármacos antirresortivo, lo cual aumenta la probabilidad de ONIM, esta situación se encuentra significativamente relacionado con la duración del tratamiento y la etapa del ONIM, también existe evidencia de la asociación entre ONIM con el uso de sorafenib (inhibidor de la tirosina cinasa empleado como antiangiogénico), infliximab y metotrexato (Singar et al., 2020). El bevacizumab es un fármaco que inhibe la angiogénesis, es un agente anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular, empleado para tratamiento de diferente tipología de cáncer. (Kawahara et al., 2021a)

## **2.7. Fisiopatología de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula**

Durante la mordida normal, las fuerzas de compresión se concentran en el ápice de la raíz y la cresta de la furca, mientras que las fuerzas de tensión afectan las fibras del ligamento periodontal y la lámina dura adyacente. Esta lámina ósea se remodela para adaptarse a estas fuerzas. Sin embargo, en pacientes con altos niveles de bifosfonatos, la lámina dura no puede remodelarse correctamente y experimenta una hipermineralización anómala en lugar de la remodelación normal. (Singh & Gonegandla, 2020)

Si se acumula más bifosfonato y la necesidad de remodelación persiste, o si hay un trauma como la extracción de un diente, el hueso alveolar pierde su capacidad de generar nuevo hueso. Esto se debe a la resorción ósea por células osteoclasticas seguida de una formación ósea insuficiente, lo que puede llevar a la necrosis ósea. Como consecuencia, el hueso suprayacente puede perder su suministro sanguíneo desde el hueso subyacente y fracturarse, resultando en una exposición ósea visible clínicamente. (Singh & Gonegandla, 2020)

### **2.7.1. Diagnóstico**

El diagnóstico de ONIM se fundamentan en la historia farmacológica, características clínicas y radiográficas, además debe cumplir con dos criterios: 1- tratamientos previos o en curso con medicación antiangiogénicos o antirresortivos; 2- hueso maxilar expuesto o que no es posible la cicatrización mediante una fistula que es recurrente por más de ocho semanas; 3- Sin evidencia de radioterapia en la zona del cuello y cabeza o patologías metastásica en los huesos maxilares (AlDhalaan et al., 2020).

Generalmente el ONIM se diagnostica por un examen oral y la revisión del historial médico del paciente, se complementa el diagnóstico con exámenes complementarios como son los imágenes o exámenes histopatológicos, como medio para evaluar el estadio y el avance de la enfermedad, los odontólogos generales son capaces de confirmar un diagnóstico de ONIM. Las

características de las radiografías dependen de la etapa de la ONIM, en la primera fase, las zonas de radiopacidad se encuentran más alta y difusa, el engrosamiento de la lámina es posible que se localice dentro del hueso, en el caso de la ONIM por extracción dental se demostrará una ausencia mínima o completa de la superficie ósea, con una apariencia radiográfica radiotransparente con una lámina dura residual prominente. En el caso de la etapa más avanzada, se encuentran el hueso expuesto a la colonización bacteriana con una desmineralización ósea, la radiografía detalla una zona radiolúcidas y radiopacas dispersas con una precaria delimitación. (AIDhalaan et al., 2020)

### **2.7.2. Factores de riesgo**

Los factores de riesgo en sí, son los factores desencadenantes de la ONIM, esto quiere decir que estas entidades no son las causales de la enfermedad, si no que una persona que se encuentra tomando o han tomado los fármacos ya conocidos que están asociados a la enfermedad, junto a la mayor remodelación y renovación ósea en la región maxilofacial pueden causar ONIM. (AIDhalaan et al., 2020)

#### **2.7.2.1. Las extracciones**

Las extracciones de órganos dentarios es el mayor indicador de la ONIM (61%), ya que tras la extracción de un diente el hueso alveolar va requerir un mayor recambio óseo, proceso que el hueso se va ver en la imposibilidad de satisfacer dicha función. Gracias a los fármacos que modifican la fisiología ósea normal como ya se ha mencionado anteriormente. En algunos casos el hueso necrótico ya puede estar presente antes de la extracción del órgano dental sin embargo no se evidencia clínicamente, se puede presentar por una sutil fistula, a través de la furca de un molar o a través del ligamento periodontal. Por eso es mejor que una extracción está asociada con la identificación y diagnóstico de la ONIM. (AIDhalaan et al., 2020)

De acuerdo a McGowan et al. (2018), dentro de los factores de riesgo se encuentran: los factores locales, la enfermedad médica y el tipo de medicación, el último punto es sobre los

fármacos antiangiogénicos (bisfosfonatos y denosumab), los cuales presentan la mayor posibilidad de desarrollar ONIM. La extracción de dental es el factor principal más común del desarrollo de necrosis ósea, donde el 52 al 61% de los pacientes con exodoncia presentan ONIM, la infección oral o enfermedad periodontal preexistente en pacientes tratados por fármacos antiangiogénicos o antirresortivos es un factor considerado de riesgo para la evolución de la ONIM, esto ocurre porque la infección aumenta la acidez en la zona infectada, lo que disminuye el mecanismo de curación y se inicia la necrosis ósea (AlDhalaan et al., 2020). Dentro de los factores de riesgo médicos que encuentran con mayor frecuencia estas la quimioterapia, corticosteroides y el consumo de tabaco, lo que indica que estudiar la salud sistémica e inmunológica del paciente es un punto importante para evidenciar el nivel de riesgo de ONIM. (McGowan et al., 2018)

### **2.7.3. Prevención y tratamiento**

El tratamiento de la ONIM no está bien definido dentro de la literatura, es por esta razón que la mejor forma es prevenir e identificar los posibles casos para minimizar los riesgos de necrosis ósea de la mandíbula, una medida preventiva es el examen dental exhaustiva antes de iniciar con algún tipo de medicación contra los efectos de la ONIM, por eso cada persona que ha recibido una terapia antiangiogénica o antirresortiva tiene que recibir un examen oral a través de la evaluación clínica y radiográfica, en caso de una infección aguda en el momento es necesario un cuidado dental profiláctico, controlar el dolor e infección y evitar la cirugía maxilofacial. (AlDhalaan et al., 2020)

El tratamiento para esta enfermedad depende del caso y de la sintomatología, en la actualidad se han incluido tratamiento conservador, el desbridamiento quirúrgico y la resección de las lesiones, también terapias complementarias como la oxigenoterapia y la utilización de las células mesenquimales para la regeneración de la lesión ósea, estas opciones tienen diversas

eficacias y en algunos casos no son aceptados por los científicos (Ruggiero et al., 2022). Por lo general, para el tratamiento para mejorar la cicatrización del hueso expuesto, a través de minimizar la inflamación, aumentar la vascularización y estimular el recambio óseo, se utiliza antibiótico tópico y sistémico, otra opción es el tratamiento conservador con medicación “PENTO”, demostrando en estudios previos que presentan un efecto sinérgico positivo contra la ONIM, no obstante, el mecanismo de acción no está bien definido en la literatura. (Cavalcante & Tomasetti, 2020; Melián & Rojas, 2021)

## **2.8. Clasificación de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula**

La estadificación de la ONIM se basa en la sintomatología, la extensión de los hallazgos clínicos y radiográficos de la enfermedad, exposición ósea crónica, hueso necrótico o desvitalizado, inflamación, hinchazón, dolor y cambios radiográficos son algunos de los principales hallazgos clínicos, los documentos de posición de la Asociación Americana de Cirujanos orales y maxilofaciales “AAOMS” del año 2009 y 2014 describen las etapas, incluyendo la etapa 0 en la que no se evidencia clínicamente exposición ósea franca. (Aghaloo et al., 2016)

### **Etapas 0:**

Se caracteriza por la ausencia de hueso expuesto y presenta signos clínicos y características radiográficas inespecíficos como cambios en el ligamento periodontal y osteoesclerosis. Esta forma no expuesta podría representar entre el 13% y el 20% de todos los casos de MRONJ, y aproximadamente la mitad de los pacientes en esta etapa eventualmente progresan a etapas más graves. Es importante evitar el sobre diagnóstico en esta etapa y utilizar herramientas de diagnóstico específicas. Se recomienda un manejo conservador y tratamiento sintomático para estos pacientes, con una vigilancia cuidadosa para detectar cualquier evolución hacia etapas más avanzadas que pueda requerir intervención más agresiva. (Ruggiero et al., 2022)

#### Etapa 1:

Según la AAOMS, se caracteriza por la presencia de hueso expuesto y necrótico, o fistulas que conectan con el hueso, en pacientes generalmente asintomáticos y sin evidencia de infección. A veces, pueden manifestarse otros signos orales como movilidad dental, fistulas mucosas, hinchazón, absceso, trismo, deformidad mandibular o pérdida de sensibilidad local. Los hallazgos radiográficos pueden ser similares a los observados en la Etapa 0. (Ruggiero et al., 2022)

#### Etapa 2:

La osteonecrosis de mandíbula relacionada con medicamentos (MRONJ), hay hueso expuesto y necrótico, o una fistula que llega hasta el hueso, con evidencia de infección o inflamación. Los pacientes en esta etapa son sintomáticos y pueden presentar hallazgos radiográficos similares a los de la Etapa 0 en la región del hueso alveolar. (Ruggiero et al., 2022)

#### Etapa 3:

Los pacientes muestran síntomas clínicos similares a la Etapa 2. Sin embargo, según la AAOMS, el diagnóstico requiere la presencia de características adicionales como hueso necrótico expuesto extendiéndose más allá de la región alveolar, fractura mandibular, fistula hacia fuera de la cavidad oral, comunicación con el seno nasal, osteólisis que afecta el borde mandibular o el seno maxilar. Hallazgos radiográficos típicos incluyen osteosclerosis difusa y signos como prominencia del canal del nervio alveolar inferior, reacción periosteal o formación de sequestrum. (Ruggiero et al., 2022)

### **2.9. Signos y síntomas de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula**

La osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos (ONIM) puede surgir espontáneamente o estar relacionada con traumas locales, especialmente extracciones dentales. Actualmente no hay métodos exactos para predecir el riesgo de desarrollar esta condición en

personas que toman bifosfonatos, ni hay marcadores pronósticos disponibles. Sin embargo, se ha observado una asociación consistente entre la duración del tratamiento con bifosfonatos y la incidencia de ONIM. (Singh & Gonegandla, 2020)

Estos signos y síntomas son: dolor de diente sin una causa dental evidente, dolor sordo y persistente en el hueso de la mandíbula, que puede extenderse hacia la región de la articulación temporomandibular, dolor en los senos paranasales, posiblemente acompañado de inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar, alteración de la sensibilidad neurosensorial. (Ruggiero et al., 2022)

Clinicamente se manifiesta con: movilidad dental que no se debe a enfermedad periodontal crónica, hinchazón dentro o fuera de la cavidad oral y exposición ósea con falta de cicatrización. (Ruggiero et al., 2022)

## **2.10. Examen de imagen para el diagnóstico de ONIM**

La radiografía panorámica subestima las lesiones de ONIM en comparación con la cone beam tomografía computarizada "CBTC", que ofrece una mejor resolución espacial, calidad de imagen superior, menor exposición a la radiación y costo reducido en comparación con la tomografía computarizada de múltiples detectores "MDCT" (Fleisher et al., 2016). Los hallazgos comunes al utilizar radiografías, CBCT y MDCT incluyen:

- Pérdida o reabsorción ósea en el hueso alveolar que no se explica por enfermedad periodontal crónica. (Fleisher et al., 2016)
- Cambios en el patrón trabecular del hueso con esclerosis y falta de formación ósea nueva en los alvéolos después de una extracción dental. (Fleisher et al., 2016)
- Áreas de endurecimiento óseo (osteosclerosis) que afectan el hueso alveolar y/o el hueso basal circundante. (Fleisher et al., 2016)



- Engrosamiento u oscurecimiento del ligamento periodontal, caracterizado por un aumento en la densidad de la lámina dura, esclerosis y reducción en el espacio del ligamento periodontal. (Fleisher et al., 2016)

### **2.10.1. Radiografía Panorámica**

El diagnóstico de ONIM es estrictamente basado en el la historia clínica , examen físico y asociado a ellos los exámenes radiográficos simples como la radiografía panorámica y periapical los cuales siguen siendo relativamente inespecíficos ya que en las etapas iniciales de la enfermedad suele pasar desapercibida por presentar una descalcificación muy limitada; sin embargo con un una minuciosa evaluación y una adecuada correlación de la historia clínica y los antecedentes de haber tomado los distintos fármacos asociados a la ONIM, se puede diagnosticar o predecir futuros sitios de hueso necrótico expuesto. La osificación y neoformación ósea deficiente en un sitio de extracción previa también puede ser una característica radiográfica temprana de ONIM. (Khan et al., 2017)

Se puede ver como una pérdida de hueso sin explicación, que no se atribuye a inflamación periodontal o a cambios en las trabéculas óseas. En estadios tempranos pude verse como hueso esclerótico difuso, radio transparencias mal definida o mixtas. (AlDhalaan et al., 2020)

### **2.10.2. Tomografía Cone Beam City Scan**

Los hallazgos en el examen de tomografía computarizada no son específicos, se pueden identificar áreas escleróticas o líticas de hueso esponjoso y trabecular, hueso perióstico reactivo, formación temprana de secuestro óseo. Este examen al proporcionar una imagen de tipo tridimensional es muy valioso para evaluar y delinear la extensión de la enfermedad, la integridad de estructuras adyacentes como el nivel de hueso trabecular y cortical, presencia de fistulas y presencia de erosiones o en su defecto cicatrización del alveolo post extracción. (Khan et al., 2017)

### **2.10.3. Resonancia Magnética**

Aun no se encuentra bien establecido el valor diagnóstico de este estudio, pero su principal ventaja sobre otros estudios de imagen es la capacidad de identificar la extensión de la lesión entre el hueso y los tejidos blandos lo que puede ayudar para una planificación de rescisión quirúrgica y desbridamiento de los tejidos blandos involucrados (AlDhalaan et al., 2020). Este examen se menciona que, actualmente es el más indicado para la detección de cambios estructurales tempranos en la medula ósea y los tejidos blandos que rodean el área de necrosis. A la resonancia se observa como una disminución de la intensidad de la señal que da el trabeculado óseo. Se observa un aumento irregular de gadolinio en zonas de osteólisis, sin embargo, no puede demostrar la extensión total del cambio óseo y puede dar Falsos positivos.(Chang et al., 2016)

### **2.10.4. Gammagrafía ósea**

Para este diagnóstico recientemente se ha introducido la gammagrafía ósea es una técnica de diagnóstico por imagen de medicina nuclear de alta sensibilidad que utiliza un radiotrazador que se utiliza para evaluar el metabolismo óseo activo relacionada con enfermedades malignas y benignas, así como con procesos fisiológicos permitiendo identificar precozmente el estado de la enfermedad de la ONIM. (Okui et al., 2020; Van den Wyngaert et al., 2016)

Los análogos de fosfato mineral necesario para formar y reparar huesos se pueden marcar con tecnecio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) que debido a su alta captación en el esqueleto y su rápida eliminación de los tejidos blandos después de la inyección intravenosa. La acumulación del trazador se produce en proporción al flujo sanguíneo local y la actividad de remodelación ósea (que depende de la actividad de los osteoblastos/osteoclastos), y el trazador no unido se elimina rápidamente de los tejidos blandos circundantes. (Fleisher et al., 2016)

La apariencia radiográfica es variable, puede ir de ninguna alteración hasta radiopacidades y radioluminiscencias variables. Los signos tempranos pueden ir desde ensanchamiento

radiográfico del ligamento periodontal o esclerosis de lámina dura. En un proceso como la osteólisis puede verse más o menos radiodensas, la morfología se ve alterada, aumento de densidad ósea, presencia de secuestros o formación de hueso perióstico. (Fleisher et al., 2016)

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG PET-CT) se utiliza ampliamente en el cáncer de mama metastásico para detectar metástasis, evaluar recurrencias y respuesta a la quimioterapia. También es crucial en el diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple debido a su sensibilidad. La FDG se acumula en tejidos malignos y en áreas con alta actividad metabólica debido a inflamación e infección, combina imágenes anatómicas y metabólicas mediante fusión de PET y CT. La enfermedad dental inflamatoria parece ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de ARONJ en más del 50% de los casos, donde las extracciones dentales pueden ser un desencadenante inadvertido. (Fleisher et al., 2016)

### **2.11. Tratamientos alternativos para la osteonecrosis del maxilar y mandíbula**

En los últimos diez años, ha habido un aumento significativo en la literatura sobre la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ARONJ), pero sigue faltando orientación clara basada en evidencia para los médicos. La terapia para ARONJ es especialmente controvertida debido a la escasez de ensayos controlados aleatorizados bien diseñados. Se debate si los pacientes deben recibir tratamiento sintomático no curativo, como el manejo del dolor e infección con desbridamiento mínimamente invasivo, o si deben optar por cirugía ósea resectiva más agresiva, potencialmente curativa pero invasiva. (Lorenzo et al., 2021)

La variabilidad en la gravedad de la enfermedad complica aún más el manejo: algunos pacientes tienen síntomas leves y podrían beneficiarse de enfoques menos agresivos, mientras que otros experimentan dolor y progresión significativos que requieren intervenciones más intensivas. (Lorenzo et al., 2021)

Se reconoce que la terapia no quirúrgica busca aliviar síntomas y tratar infecciones sin eliminar completamente el hueso necrótico, lo cual puede mejorar la calidad de vida al reducir el dolor y las infecciones, aunque no constituye una cura definitiva para la enfermedad ósea necrótica. Además del dolor y las infecciones, otros factores como la pérdida dental, problemas de mucosa y pérdida de sensibilidad también influyen en la calidad de vida de estos pacientes. (Lorenzo et al., 2021)

En conclusión, aunque ha habido avances en el manejo de ARONJ, la falta de estudios robustos sigue siendo un obstáculo para establecer estrategias efectivas y basadas en evidencia que puedan mejorar de manera integral los síntomas y la calidad de vida de los pacientes afectados. (Lorenzo et al., 2021)

Las recomendaciones actuales, basadas principalmente en la clasificación por etapas, enfatizan enfoques conservadores para las etapas iniciales, con el objetivo de controlar la infección, detener la necrosis ósea, aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida de los pacientes. (Lorenzo et al., 2021)

En el tratamiento de la osteonecrosis de mandíbula relacionada con medicamentos (MRONJ), se favorece el enfoque conservador en casos clínicamente asintomáticos, dado que estudios han demostrado que no hay una diferencia significativa en las tasas de curación entre tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos. Además, se ha observado que los tratamientos quirúrgicos menos invasivos suelen tener mejores resultados que los más agresivos. (He et al., 2020)

El artículo de Bradford y Felice en *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* en 2015 aborda diferentes enfoques de tratamiento una vez que se ha diagnosticado la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (ONIM). (Singh & Gonedandla, 2020)

Indica que la gestión médica de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ) incluye diferentes enfoques terapéuticos:

1. Antimicrobianos tópicos: El gluconato de clorhexidina al 0,12% es un agente tópico efectivo contra bacterias en el tratamiento de MRONJ. Es recomendado en etapas iniciales y puede complementar otras terapias en etapas avanzadas. (Singh & Gonegandla, 2020)
2. Antimicrobianos orales: Los antimicrobianos juegan un papel crucial en el tratamiento de MRONJ debido a la implicación de bacterias patógenas, mayormente polimicrobianas como Actinobacteria, Fusobacteria y Bacteroides. La penicilina es usualmente la primera opción, seguida por clindamicina, fluoroquinolonas o metronidazol según la necesidad y gravedad del caso. Los tratamientos pueden extenderse de 2 semanas para casos leves a 4-6 semanas para casos más severos. (Singh & Gonegandla, 2020)
3. Antimicrobianos intravenosos: Se consideran en pacientes con infecciones resistentes a tratamientos orales o cuando se necesita mayor penetración tisular. Aunque pueden ser útiles, no se ha demostrado consistentemente su superioridad sobre los tratamientos orales. Se reservan como último recurso y se administran a largo plazo (hasta 6 semanas) cuando es necesario. (Singh & Gonegandla, 2020)

Estos enfoques buscan manejar eficazmente MRONJ mediante la supresión de la carga bacteriana, adaptándose según la severidad y la respuesta del paciente a las terapias disponibles. (Cavalcante & Tomasetti, 2020)

La terapia con oxígeno hiperbárico (HBO), terapia con láser de baja potencia, cirugía láser, cirugía conservadora, cirugía extensa con o sin luz fluorescente, proteína rica en plasma

(PRP), prescripción de teriparatidason algunos otros tratamientos que se han llevado a cabo cada una con tasas variables de éxito. (Cavalcante & Tomasetti, 2020)

La cirugía no suele ser necesaria para pacientes en estadios 0 y 1 de MRONJ, quienes pueden beneficiarse con tratamiento médico. En estadio 2, la enfermedad puede variar desde hueso expuesto con síntomas mínimos hasta necrosis ósea extensa y dolorosa. La resección del maxilar o mandíbula se reserva para estadios avanzados (estadio 3) de MRONJ. No existe un enfoque único para la cirugía, y términos como desbridamiento, resección marginal y segmentaria son comunes. El desbridamiento y la resección marginal se centran en eliminar el hueso necrótico mientras se conserva el borde mandibular, mientras que la resección segmentaria implica la extracción en bloque del hueso afectado, incluyendo el borde inferior de la mandíbula. (Singh & Gonegandla, 2020)

## **2.12. Tratamiento farmacológico “PENTO”**

La terapia PENTO, fue inicialmente utilizada con éxito para un protocolo en el tratamiento de la osteorradionecrosis, aunque la ONIM y osteorradionecrosis presentan etiologías diferentes, comparten algunas similitudes, tal como la exposición del hueso mandibular y maxilar (Delfrate et al., 2022). El tratamiento no quirúrgico en pacientes en estadio 3, consistente en antibióticos sistémicos, pentoxifilina 400 mg (que favorece la circulación sanguínea), tocoferol (vitamina E) UI dos veces al día y enjuagues con clorhexidina al 0,12% cuatro veces al día, mejora significativamente el dolor, la sintomatología y la exposición ósea. (Pardo et al., 2021)

### **2.12.1. Pentoxifilina**

La pentoxifilina [1-(5-oxohexil)-3,7-dimetilxantina, PTX] es una sustancia derivada de la metilxantina (es un grupo de alcaloides que sirve para estimular el sistema nervioso del cuerpo humano), es utilizada para el tratamiento arterial periférica, cardiovasculares y dolor por la claudicación intermitente, el PTX es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa de nucleótidos

cíclico, inhibe las reacciones inflamatoria in vivo y aumenta la colagenasas, es capaz de aumentar la perfusión microvascular y actúa como mediador del proceso inflamatorio, incluyendo el TNF- $\alpha$ . (Indrayanto et al., 1998; Lombardi et al., 2023)

#### **2.12.1.1. Estructura química**

La pentoxifilina es un polvo blanco, o casi blanco, cristalino o microcristalino, que tiene un sabor amargo y solo un ligero olor característico, su fórmula química:  $C_{13}H_{18}N_4O_3$ . Composición elemental de carbono (56,10%), hidrógeno (6,52%), nitrógeno (20,13%) y oxígeno (17,25%). Por lo general, está disponible en tabletas (recubiertas con películas o de azúcar) con presentaciones de contenido de 100, 200 o 400 mg, la pentoxifilina difiere estructuralmente de estos otros agentes por la presencia de un grupo 5-oxohexilo en la posición 1. (Paradowski & Zeman, 1995)

#### **2.12.1.2. Mecanismo de acción**

Generalmente la pentoxifilina se clasifica como vasodilatador, donde su principal acción está enfocada en minimiza la viscosidad en la sangre por el aumento de la deformidad de los eritrocitos, inhibir la adhesión y agregación plaquetaria, reducir el fibrinógeno plasmático y mayor es la actividad fibrinolítica (Paradowski & Zeman, 1995). También es posible que la pentoxifilina aumente el nivel de AMPc intracelular en la línea celular osteoblástica (MC3T3-E1), la diferenciación condro/osteogénica inducida por BMP-4 de la línea celular mesenquimatosa (C3H10T1/2) y la línea celular del estroma de la médula ósea (ST2), es capaz de mejorar la calidad y cantidad del hueso cortical en la mandíbula, además puede disminuir la producción de citocinas inflamatorias inducida por microorganismo, lo cual depende de la concentración de la pentoxifilina, esta información indica que este fármaco puede emplearse como agente terapéutico para el tratamiento de ONIM. El efecto de la pentoxifilina se puede ver dentro de 2 a 4 semanas, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos 8 semanas. (Li & Wang, 2020)

### **2.12.1.3. Efectos secundarios y contraindicaciones**

La pentoxifilina es contraindicada en pacientes con hemorragia cerebral, con infarto agudo de miocardio o enfermedad coronaria grave debido a un mayor riesgo de demanda miocárdica, con enfermedad hepática grave (Child Pugh clase C) o cirrosis. En vista de que es un derivado químico con la cafeína y la teofilina, debe tomar precaución en personas con sensibilidad a estas sustancias, no se debe suministrar a recién nacidos o mujeres en lactancia por la secreción en la leche materna, existen informes de que la utilización de la combinación de pentoxifilina con aspirina puede causar un aumento del sangrado en la zona afectada, se ha detallado que la pentoxifilina aumenta los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de agentes hiperglucémicos orales. (Indrayanto et al., 1998)

Los efectos adversos más frecuente de la pentoxifilina son los vómitos y náuseas, otras menos comunes molestias abdominales, diarrea e hinchazón, mareos y dolor de cabeza, enrojecimiento, efectos secundarios menos probables del sistema cardiovascular son arritmias, hipertensión, disnea, taquicardia e hipotensión. (Indrayanto et al., 1998)

### **2.12.2. Tocoferol**

Los tocoferoles provienen de un grupo de compuestos químicos que son fenoles metilados, es denominado vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), que elimina los radicales libres que se generan durante el estrés oxidativo y protege la membrana celular contra la peroxidación lipídica e inhibe parcialmente el factor del crecimiento transformante- $\beta$ 1. Los tocotrienoles son compuestos relacionados que también tienen actividad de tocoferol, todos estos derivados con actividad vitamínica pueden denominarse correctamente “vitamina E”. (Fan et al., 2014)

#### **2.12.2.1. Estructura química**

Los tocoferoles tienen tres centros y ocho posibles estereoisómeros por fórmula estructural, la insaturación de las colas de tocotrienol tiene un solo carbono estereoisómero y, por



tanto, dos posibles isómeros por fórmula estructural, uno de los cuales se produce de forma natural. La vitamina E existe en ocho formas diferentes, cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. Todos cuentan con un anillo cromado, con un grupo hidroxilo que puede donar un átomo de hidrógeno para reducir los radicales libres y una cadena lateral hidrófoba que permite la penetración en las membranas biológicas. Tanto los tocoferoles como los tocotrienoles se presentan en formas  $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta),  $\gamma$  (gamma) y  $\delta$  (delta), determinadas por el número y la posición de los grupos metilo en el anillo de cromanol. El alfa-tocoferol es un líquido viscoso de color amarillo pálido, con fórmula química  $C_{29}H_{50}O_2$ . (Fan et al., 2014).

#### ***2.12.2.2. Mecanismo de acción***

El  $\alpha$ -tocoferol es una vitamina importante para la salud humana como antioxidante, como factor de riesgo reducido de enfermedades cardiovasculares y de algunos tipos de cáncer, así como para mejorar la función inmunológica y tiene propiedades antiinflamatorias. La acción del tocoferol conjuntamente con pentoxifilina tiene un efecto positivo en la integración de ambos medicamentos sobre las lesiones fibróticas e inflamatoria, mejorando las condiciones de los pacientes con ONIM. (Lombardi et al., 2023)

#### ***2.12.2.3. Efectos secundarios***

Los efectos adversos más frecuentes de la  $\alpha$ -tocoferol son las náuseas, cefalea, cansancio, vértigos y erupción leve de la piel, puede interactuar con medicación como warfarína, heparina, dicumarol y fármacos para reducir los niveles de colesterol como la colestiramina, debe evitar el consumo cuando el paciente presenta un trastorno de la sangre, enfermedad del hígado, de los riñones, de los ojos, colesterol alto, diabetes y antecedentes de cáncer, en caso de embarazo o lactancia materna. (Patel et al., 2018)

### **2.12.3. Pentoxifilina (historia) antecedentes como supieron que funciona.**

La pentoxifilina y el tocoferol se han mencionado anteriormente como tratamientos para la osteorradionecrosis, con mejoras notables en los síntomas según estudios previos. (Marx et al., 2005).

El protocolo PENTO, que combina pentoxifilina y tocoferol, ha sido sugerido como eficaz para tratar osteorradionecrosis, osteonecrosis de mandíbula por medicamentos (MRONJ), y osteomielitis. Aunque se ha observado un efecto positivo en estudios previos, el mecanismo exacto de acción no está completamente entendido. (Marx et al., 2005)

### **2.13. Estudios previos del efecto de la terapia PENTO en pacientes con osteonecrosis inducida por medicamentos**

Owosho et al. (2016), estudiaron 7 casos clínicos diagnosticados con ONIM refractario ocasionado por medicamentos antirresortivos para el tratamiento de tumores óseos metastásicos o mieloma múltiple se les administró PENT-E durante un período medio de 16,8 meses (rango 3-48 meses), todos los pacientes mostraron mejoras en los síntomas y evidenciaron un defecto radiotransparente, con una formación significativa del nuevo hueso del maxilar.

Melián et al. (2021), efectuó un análisis de un caso clínico de un paciente Chileno de 78 años con manifestación de hemorragia en el reborde alveolar maxilar del lado izquierdo, con antecedentes de ONIM por efecto de un tratamiento por metástasis ósea tratada con ácido zoledrónico, con alteración en el reborde óseo, exudado con sangre, purulento y necrótico, la radiografía inicial indicó radiolucidez difusa en la zona afectada, administraron un tratamiento PENTO + antibióticos por un mes, con monitoreo cada dos semanas, a los seis meses con tejido óseo mandibular curado.

Seban y Pérez. (2023), evaluaron la prevención de ONIM con el tratamiento PENTO, en 2 pacientes con diagnóstico de ONIM ocasionado por terapia antirresortiva (bifosfonatos

nitrogenados e inhibidor de la tirosina quinasa) y 4 pacientes en riesgo de presentar ONIM por tomar bisfosfonatos nitrogenados durante al menos dos años, evidenciando que el protocolo PENTO es contrarresta el efecto de los fármacos antirresortivos y antiangiogénicos que causan hipoxia tisular, hipocelularidad, hipovascularidad que se mostró previamente como implicados en el desarrollo de ONIM, también expresan que la prevención y el tratamiento de ONIM con PENTO es eficaz, no obstante por medidas de seguridad, es esencial un amplio conocimiento de los medicamentos, especialmente con pacientes que toman nitrógeno bisfosfonato cuya farmacocinética es difícil de manejar con PENTO y es necesaria una opinión multidisciplinaria para minimizar los riesgos.

### **3. METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.1. Diseño metodológico**

Relato de Caso

#### **3.2. Tipo de investigación**

Relato de series de casos

#### **3.3. Universo**

Pacientes con osteonecrosis de el maxilar o mandíbula, tratados con terapia PENTO atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

#### **3.4. Tamaño muestral**

3 pacientes con osteonecrosis en el maxilar o mandíbula, tratados con terapia PENTO atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

#### **3.5. Criterios de Inclusión**

- Paciente con diagnóstico de Osteonecrosis de la mandíbula y maxilar relacionada con medicamentos.
- Paciente con diagnóstico de Osteonecrosis de la mandíbula y maxilar relacionada con bifosfonatos.
- Paciente con Historial de exposición ósea relacionado a inhibidores de RANK-L

Pacientes que fueron tratados con esquema farmacológico de pentoxifilina y tocoferol.

#### **3.6. Criterios de Exclusión**

- Pacientes con presencia de tumor y/o recidiva
- Pacientes sin historia clínica completa
- Pacientes con antecedentes de radioterapia en la zona del cuello y cabeza o patologías metastásica en los huesos maxilares.

### 3.7. Variables

- Cambio en el área de exposición ósea antes y después del tratamiento médico quirúrgico: esto se realizó mediante una serie de radiografías panorámicas del antes y después de la enfermedad del paciente.
- Cambio en el dolor antes y después del tratamiento médico quirúrgico: esto fue realizado mediante el registro que se encuentra la historia clínica y notas de evolución) de si el paciente llego a consulta por primera vez con dolor y si al momento de comenzar a tomar el tratamiento vio una mejoría.
- Cambios óseos lineales en estudios imagenológicos en radiografía panorámica: antes y después comenzar con el tratamiento médico quirúrgico, en la radiografía panorámica se tomaron medidas digitales en mm (antero posterior, supero inferior, densidad ósea) y se realizó comparaciones en radiografías iniciales y finales.
- Seguridad de la terapia PENTO (pentoxifilina y tocoferol para la Osteonecrosis de los Maxilares Inducida por medicamentos: signos y síntomas asociados al tomar el fármaco (efectos secundarios).

### 3.8. Procedimientos

#### 3.8.1. Revisión de la literatura sobre el tema

El investigador principal recopiló información de artículos científicos actuales sobre necrosis ósea por medicamentos y el tratamiento PENTO, con esto se fundamentó los antecedentes investigativos y posteriormente efectuar el marco teórico y la discusión del presente estudio.

#### 3.8.2. Solicitud de emisión de base de datos anonimizada

El investigador principal concertó una cita por video llamada al responsable de la custodia de la información en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Durante la reunión, el

investigador explicó los aspectos más relevantes de la investigación (propósito, beneficios y relevancia), y solicitó se emita una base de datos anonimizada de pacientes con diagnóstico de Osteonecrosis de la mandíbula y maxilar relacionada con medicamentos o bifosfonatos.

El responsable de la información remitió al investigador principal un correo electrónico con la base de datos digital anonimizada. La base de datos incluyó la siguiente información:

1. Edad y sexo del paciente
2. Antecedentes patológicos personales
3. Fecha de diagnóstico confirmado de osteonecrosis maxilar y mandibular por uso de medicamentos.
4. Tipo de medicamento que utilizó el paciente y que está asociado al diagnóstico de necrosis ósea.
5. Tiempo y vía de administración del fármaco asociado a la necrosis ósea.
6. Signos y síntomas que el paciente presenta al ser diagnosticado con osteonecrosis maxilar y mandíbula por uso de medicamentos
7. Presencia de infección en la región de osteonecrosis
8. Dosis y tiempo (días y meses) que el paciente estuvo bajo el tratamiento de pentoxifilina y tocoferol
9. Imágenes radiográficas (radiografía panorámica) al ser diagnosticado y al final del tratamiento.
10. Seguimiento del caso (consultas y manifestaciones clínicas por cada atención odontológica)

Con la información anonimizada descrita anteriormente se extrajo los siguientes datos necesarios para el análisis de cada caso:

1. Sexo (femenino o masculino)

2. Edad del paciente
3. Enfermedad sistémica (si el paciente padece de alguna enfermedad preexistente)
4. Tipo de fármaco asociado a ONIM (alendronato (fosamax), risedronato (actonel) e ibandronato (bonviva))
5. Vía de administración de fármaco asociado a ONIM (intravenosa o intramuscular)
6. Dosis y Tiempo de uso de fármaco asociado a ONIM (cuanto tiempo fue que consumo el fármaco asociado)
7. Infección (salida de secreciones)
8. Presencia de dolor
9. Dimensión en cm sobre ortopantomografía (medidas verticales y horizontales sobre la lesión en la radiografía)
10. Fuma
11. Desencadenante de ONIM (exodoncia dental, prótesis, endodoncia, por si solo)
12. Localización de ONIM (localización con respecto a cuadrante maxilomandibular 1,2 3 o 4)
13. Tratamiento para ONIM previo (oxígeno hiperbárico, laser, colurios, antibiótico)

### **3.8.3. Análisis de información**

El investigador principal, director de tesis y coinvestigador analizó mediante la base de datos proporcionados y las variables a investigar antes mencionadas mediante los programas Excel y Microsoft Power, para realizar los análisis y poder sacar las conclusiones del tratamiento farmacológico PENTO han manifestado a los pacientes que fueron sometidos en el hospital Carlos Andrade Marín.

#### 4. ANÁLISIS DE DATOS

Se organizó la información por cada caso clínico de los pacientes con ONIM atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín y que fueron tratados con PENTO, con en función de las variables incluidas en la investigación.

##### 4.1. Primer caso clínico radiográfico

Tabla 1: Información del primer caso clínico

Sexo	Masculino
Edad del paciente	66 años
Antecedentes patológicos personales/Enfermedad sistémica	Mieloma múltiple
Fecha de diagnóstico confirmado ONIM	29/03/21
Tipo de fármaco asociado a ONIM	Ácido Zolendronico
Vía de administración de fármaco asociado a ONIM	Intramuscular
Dosis y Tiempo de uso de fármaco asociado a ONIM	24 dosis (4 mg cada 4 semanas) y 6 meses de uso
Infección (salida de secreciones)	No
Signos y síntomas que el paciente presenta al ser diagnosticado	Signos: hueso expuesto, encía eritematosa que no cicatriza. Síntomas: dolor 7/10 EVA, tipo de dolor disestesia
Fuma	No
Desencadenante de ONIM	Exodoncia Dental
Localización de ONIM	4 cuerpo Mandibular
Tiempo de evolución de la ONIM	4 meses y 1 semana
Tratamiento para ONIM previo	Colurios
Dosis y tiempo (días y meses) que el paciente estuvo bajo el tratamiento de pentoxifilina y tocoferol	4 mg intravenoso cada cuatro semanas x 6 meses (6 dosis)
Imágenes radiográficas (radiografía panorámica)	Cuando fue diagnosticado: 29/03/2021 04/05/2021 12/07/2021 10/09/2021 Final: 13/06/2023
Efectos secundarios del PENTO	No reporta

El primer caso clínico es un hombre de 66 años, que afirma no tener una enfermedad o comorbilidad preexistente, con antecedente de mieloma múltiple, la causa de la ONIM fue el fármaco ácido Zolendronico (intramuscular) que fue indicado por 6 meses (24 dosis), sin

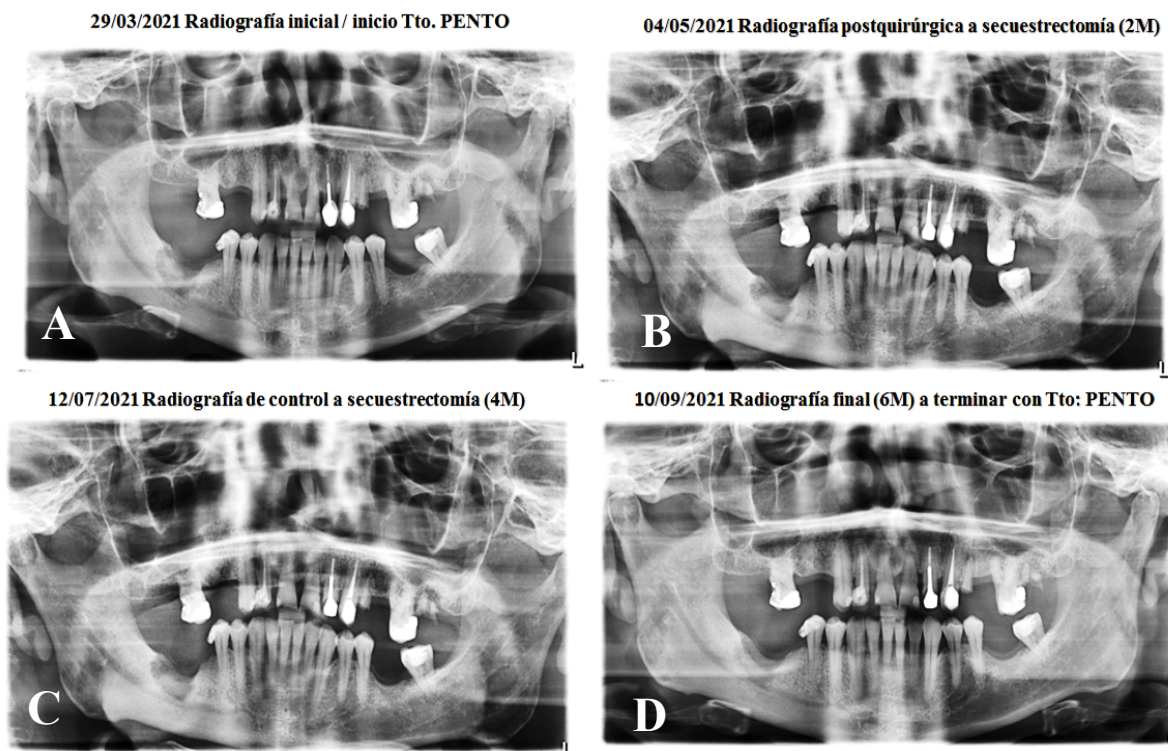


presencia de infección, la situación que lo llevó a la búsqueda médica fue el dolor con una intensidad de 7/10 en la Escala Visual Analógica del Dolor (EVA), con manifestación en el examen oral de hueso expuesto y encía eritematosa que no logra cicatrizar, el ONIM se desencadenó por una exodoncia dental, la evolución de la ONIM es de 4 meses y 1 semana, la osteonecrosis se localiza en el cuadrante #4 de la mandíbula derecha, inicialmente le indicaron colutarios, el tratamiento PENTO fue por 6 meses, sin reporte de efectos secundarios. (Tabla 1)

Tabla 2: Seguimiento del primer caso clínico

Fecha de atención	Valoración
Cita inicial 29/03/2021	Paciente acude por primera vez a valoración por presentar dolor intermitente 07/10 EVA, en región mandibular lado derecho (cuadrante #4), tras haberse realizado exodoncia dental #46 de 4 meses de evolución, clínicamente se evidencia encía eritematosa que no cicatriza asociada a hueso expuesto. Se indicó una radiografía para observar el avance de la lesión.
05/04/2021 (1 semana) primera cita de control bajo tratamiento PENTO:	Paciente refiere disminución de del dolor 3/10 EVA, encía con mejor coloración, menor eritema, no signos de infección ni salida de secreciones, presencia de hueso necrótico expuesto en reborde alveolar en cuerpo mandibular lado derecho.
27/04/2021 segunda cita de control bajo tratamiento PENTO e intervención quirúrgica secuestrectomía	Paciente acude asintomático dolor 0/10 EVA, encía levemente eritematosa, no signos de infección, presencia de hueso necrótico expuesto en reborde alveolar en cuerpo mandibular lado derecho. Se efectuó una radiografía para la intervención quirúrgica.
12/07/2021 paciente acude a segunda cita de control postquirúrgico a secuestrectomía y bajo tratamiento PENTO	Buena evolución, defecto óseo y gingival a secuestrectomía, encía en región intervenida con buena coloración rosa coral, no eritemas no signos de infección, no dehiscencia de la región intervenida, no exposición de tejido óseo. Se indicó una radiografía para observar el avance de la lesión.
10/09/2021 paciente acude a tercera cita de control postquirúrgico a secuestrectomía y bajo tratamiento PENTO	
13/07/2023 cita de control a los 2 años 3 meses	Se evidencia defecto óseo y gingival a secuestrectomía, encía en región intervenida con buena coloración rosa coral, no eritemas no signos de infección, no dehiscencia de la región intervenida, no exposición de tejido óseo, no recidivas. Se indicó una radiografía para observar el avance de la lesión.

Durante el seguimiento del primer caso clínico con ONIM, se evidenció que existió una disminución del dolor en la primera semana con tratamiento PENTO, llegando a 0/10 EVA del dolor en la segunda cita, con una mejoría de la lesión eritematosa y se efectuó la intervención quirúrgica mínima secuestrectomía, para lo cual se efectuó bajo medidas de asepsia se realiza infiltración de anestesia local lidocaína + epinefrina 1:80,000 se realiza procedimiento de secuestrectomía, limpieza de quirúrgica con abundante solución salina y remoción de tejido óseo necrótico en paredes de región de lesión osteolítica, debridación de tejido gingival eritematoso y cierre por planos de lesión con sutura vicryl 3/0 (se solicita primer radiografía de control postquirúrgico), luego el paciente tuvo dos citas de control posterior a la intervención quirúrgica, especificando que existió una evolución favorable sin eritema ni infección, al igual que detallan en la última consulta a los dos años y 3 meses, sin evidencia de recidiva del ONIM. (Tabla 2)



*Figura 1. Estudio radiográfico del primer caso clínico.*

*A) Radiografía inicial del tratamiento PENTO el 29/03/2021. B) Radiografía posquirúrgica a la secuestrectomía + PENTO el 04/05/2021. C) Radiografía de control a los 4 meses de la secuestrectomía el 12/07/2021. D) Radiografía final a los 6 meses al terminar el tratamiento PENTO el 10/09/2021.*

La primera radiográfica fue efectuada el 29/03/2021, con evidencia de zona radiolúcida en cuerpo mandibular lado derecho de aproximadamente 2 cm x 2.5 cm, compatible con lesión osteolítica, con bordes mal definidos, infiltrantes, que involucran pared mesial, distal y se extiende hasta por debajo del conducto dentario inferior en cuerpo mandibular lado derecho. La segunda radiografía panorámica de control postquirúrgica a secuestrectomía bajo tratamiento PENTO efectuada el 04/05/2021, donde se observa una zona radiolúcida en cuerpo mandibular lado derecho de aproximadamente 1.8 cm x 2 cm, compatible con defecto óseo postquirúrgico a secuestrectomía de ONIM, con bordes bien definidos, que se extiende por arriba del conducto dentario inferior en cuerpo mandibular lado derecho, con presencia de osteoregeneración espontánea. A los 4 meses de la intervención quirúrgica y continuando con el tratamiento PENTO con la radiografía (10/09/2021) se detecta una zona radiolúcida en cuerpo mandibular lado

derecho de aproximadamente 1 cm x 1 cm, con las mismas características descrita en el segundo estudio radiográfico. A los 2 años y 3 meses del control, la imagen radiográfica (13/07/2023) se evidencia zona radiolúcida compatible con defecto óseo postquirúrgico a secuestrectomía de ONIM en cuerpo mandibular lado derecho de aproximadamente 1 cm x 0.5 mm, con bordes bien definidos, con presencia de osteoregeneración espontánea. (Figura 1)

#### 4.2.Segundo caso clínico radiográfico

Tabla 3: Información del segundo caso clínico

Sexo	Femenino
Edad del paciente	67 años
Antecedentes patológicos personales/Enfermedad sistémica	Hipertensión Arterial (Losartan 100 mg, Clortalidona 5 mg, Vasodil 5 mg, Zetina), Diabetes Mellitus Tipo 2, Neuritis postherpética (Tregretol 400 mg), Osteoporosis (Alendronatos), Artritis.
Fecha de diagnóstico confirmado ONIM	08/07/2020
Tipo de fármaco asociado a ONIM	Ácido Alendrónico
Vía de administración de fármaco asociado a ONIM	Oral
Dosis y Tiempo de uso de fármaco asociado a ONIM	8 meses (70 mg cada 2 semanas por 8 meses, 16 dosis)
Infección (salida de secreciones)	Si
Signos y síntomas que el paciente presenta al ser diagnosticado	Hueso expuesto, encía eritematosa que no cicatriza, presencia de secreción purulenta. Dolor 5/10 EVA, tipo de dolor disestesia.
Fuma	No
Desencadenante de ONIM	Prótesis dental mal ajustada
Localización de ONIM	3 cuerpo mandibular
Tiempo de evolución de la ONIM	4 meses y 3 semanas
Tratamiento para ONIM previo	Colurios, antibioticoterapia (amoxicilina con ácido clavulánico 1 gramo cada 12 horas por 10 días)
Dosis y tiempo (días y meses) que el paciente estuvo bajo el tratamiento de pentoxifilina y tocoferol	70 mg cada semana x 6 meses (24 dosis)
Imágenes radiográficas (radiografía panorámica)	Consulta inicial: 08/07/2020 04/09/2020 12/12/2020 09/04/2021
Efectos secundarios del PENTO	Diarrea

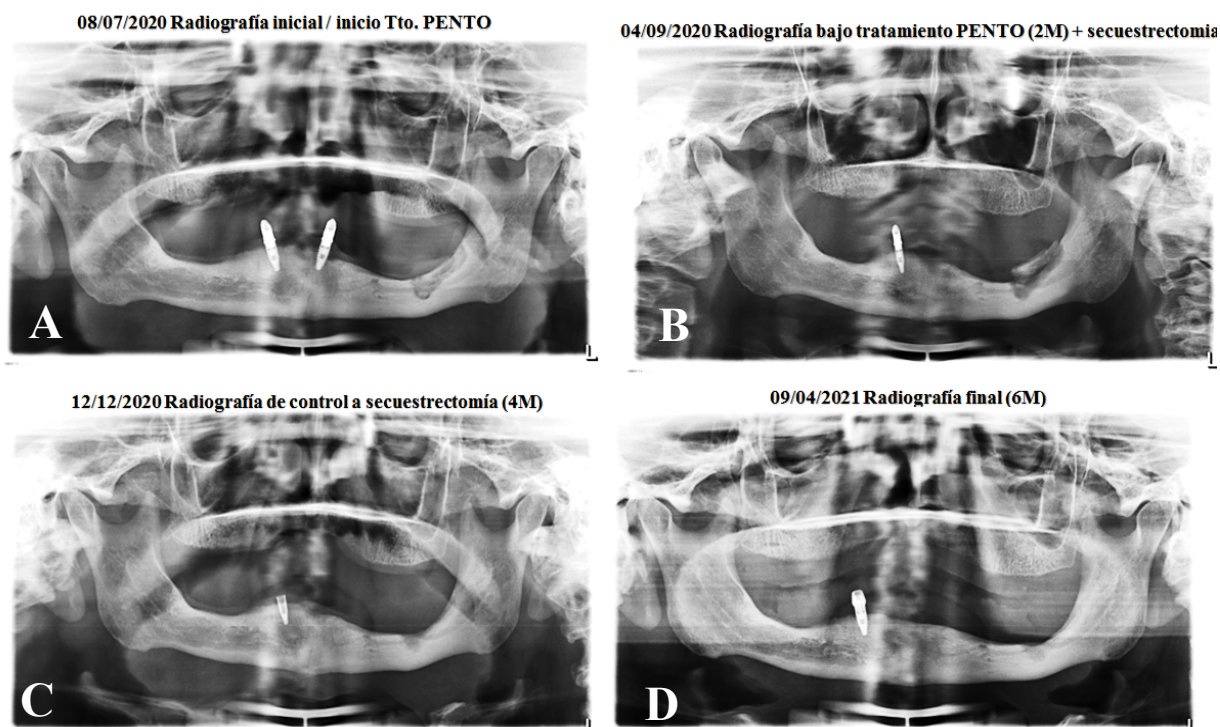
El segundo caso de estudio es una mujer de 67 años, con diversas comorbilidades preexistentes como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, neuritis postherpética, Osteoporosis, Artritis, la medicación indicada por el especialista puede detallarse en la tabla 4. La posible causa del ONIM fue el consumo de ácido alendrónico y desencadenado por la prótesis dental desajustada, empleado para la osteoporosis, fue administrado por 8 meses a través de vía oral, las características del ONIM es hueso expuesto, encía eritematosa que no cicatriza, presencia de secreción purulenta, con presencia de infección en la región osteonecrosis, la paciente manifiesta una escala de dolor de 5/10 (EVA), la zona de incidencia del ONIM son tres cuerpos mandibulares, el tiempo de evolución fueron 4 meses y 3 semanas, como tratamiento previo fue prescrito colirios, antibioticoterapia (amoxicilina con ácido clavulánico 1 gramo cada 12 horas por 10 días), el tratamiento PENTO fue administrado de 70 mg cada semana x 6 meses (24 dosis), con evidencia de efectos secundarios (diarrea). (Tabla 3)

*Tabla 4: Seguimiento del segundo caso clínico*

Fecha de atención	Valoración
Cita inicial 08/07/2020	Paciente acude por primera vez a valoración por presentar herida que no cicatriza. con presencia de supuración y hueso expuesto en región mandibular lado izquierdo (cuadrante #3) de 4 meses de evolución asociado a dolor continuo 5/10 EVA, con presencia de prótesis dental mal ajustada, clínicamente se evidencia encía eritematosa, asociada a hueso expuesto con secreción purulenta, se comienza con antibioticoterapia amoxicilina con ácido clavulánico y esquema PENTO.
15/05/2020 (1 semana) primea cita de control bajo tratamiento PENTO	Paciente refiere disminución del dolor 3/10 EVA, encía con mejor coloración, menor eritema, no signos de infección ni salida de secreciones, presencia de hueso necrótico expuesto en reborde alveolar en cuerpo mandibular lado derecho.
04/09/2020 (2 meses) cita de control bajo tratamiento PENTO e intervención quirúrgica secuestrectomía	Paciente refiere disminución de del dolor 1/10 EVA intermitente, encía con mejor coloración, menor eritema, no signos de infección ni salida de secreciones, presencia de hueso necrótico expuesto, móvil, en reborde alveolar de cuerpo mandibular lado izquierdo.
12/12/2020 primer control postquirúrgico	Paciente acude asintomático dolor 0/10 EVA, encía de buena coloración rosa coral, no dehiscencias de herida, no fistulas, no

a secuestrectomía bajo tratamiento PENTO	signos de infección.
09/04/2021 segunda cita de control postquirúrgico a secuestrectomía bajo tratamiento PENTO	Paciente acude asintomático dolor 0/10 EVA, encía de buena coloración rosa coral, no dehiscencias, no fistulas, no signos de infección no recidivan de ONIM. Se finaliza tratamiento PENTO.

Con el seguimiento de la paciente con ONIM (segundo caso clínico), se verificó una reducción del dolor con el tratamiento PENTO, para la segunda cita todavía manifestaba sintomatología del dolor en menor grado (3/10 EVA), sin signos de infección ni segregación purulenta, a los dos meses con PENTO refiere un mínimo dolor intermitente (1/10 EVA), momento que fue realizada la intervención quirúrgica secuestrectomía (se siguió el mismo procedimiento descrito en el primer caso clínico) se solicita primer radiografía de control postquirúrgico, posteriormente la paciente asistió a dos consultas posquirúrgica, detallando que las características bucales es asintomático al dolor en la encía (0/10 EVA), con una coloración rosa coral, no dehiscencias, no fistulas, no signos de infección no recidivan de ONIM, a los seis meses de la secuestrectomía finalizó el tratamiento PENTO. (Tabla 4)



*Figura 2. Estudio radiográfico del segundo caso clínico*

*A) Radiografía inicial del tratamiento PENTO el 08/07/2020. B) Radiografía posquirúrgica a la secuestrectomía a los dos meses de PENTO el 04/09/2020. C) Radiografía de control a los 4 meses de la secuestrectomía + PENTO el 12/12/2020. D) Radiografía final a los 6 meses al terminar el tratamiento PENTO el 09/04/2020.*

Del segundo caso clínico, la primera radiografía fue realizada el 08-07-2020 se evidencia zona radiolúcida en cuerpo mandibular lado izquierdo de aproximadamente 3 cm anteroposterior x 2 cm de profundidad, compatible con lesión osteolítica, con bordes mal definidos, infiltrantes, que involucran pared mesial, distal y se extiende hasta por debajo del conducto dentario inferior en cuerpo mandibular lado derecho. A los dos meses con el tratamiento PENTO, la radiografía del 04-09-2020 se visualizó una zona radiolúcida en cuerpo mandibular lado derecho de aproximadamente 3 cm x 2 cm compatible con secuestro óseo desprendido de cuerpo mandibular lado izquierdo, involucro óseo con bordes bien definidos, que se extiende por debajo del conducto dentario inferior en cuerpo mandibular lado izquierdo. En la radiografía posquirúrgica a los 4 meses de la secuestrectomía en el día 12-12-2020, se detallar una zona radiolúcida en cuerpo mandibular lado izquierdo de aproximadamente 1.5 cm x 1.5 cm, compatible con defecto óseo

postquirúrgico a secuestrectomía de ONIM, con bordes bien definidos, que se extiende por debajo del conducto dentario inferior en cuerpo mandibular lado derecho, con presencia de osteoregeneración espontánea. A los seis meses de la secuestrectomía (09-04-2021) y bajo tratamiento PENTO, se detecta en sombra radiopaca con bordes bien definidos en cuerpo mandibular lado izquierdo de aproximadamente 1 cm x 1 cm, compatible con osteoregeneración espontánea en región de defecto óseo postquirúrgico a secuestrectomía de ONIM, con bordes bien definidos, que involucra conducto dentario inferior en cuerpo mandibular lado izquierdo. (Figura 2)

### 4.3. Tercer caso clínico radiográfico

Tabla 5: Información del tercer caso clínico

Sexo	Femenino
Edad del paciente	72 años
Antecedentes patológicos personales/Enfermedad sistémica	Hipotiroidismo, temblor esencial, osteopenia.
Fecha de diagnóstico confirmado ONIM	24/01/2021
Tipo de fármaco asociado a ONIM	Ácido Ibandronico
Vía de administración de fármaco asociado a ONIM	Oral
Dosis y Tiempo de uso de fármaco asociado a ONIM	11 meses (150 mg cada mes por 11 meses (11 dosis)
Infección (salida de secreciones)	No
Signos y síntomas que el paciente presenta al ser diagnosticado	Asintomática al dolor, hueso expuesto, encía ulcerada, eritematosa que no cicatriza, no secreción purulenta y no mal olor.
Fuma	No
Desencadenante de ONIM	Exodoncia Dental + Enfermedad Periodontal
Localización de ONIM	Maxilar
Tiempo de evolución de la ONIM	3 meses
Tratamiento para ONIM previo	Antibioticoterapia
Dosis y tiempo (días y meses) que el paciente estuvo bajo el tratamiento de pentoxifilina y tocoferol	5 meses
Imágenes radiográficas (radiografía panorámica)	Consulta inicial: 24/01/2022 26/03/2022



	12/05/2022 21/07/2022
Efectos secundarios del PENTO	Diarrea

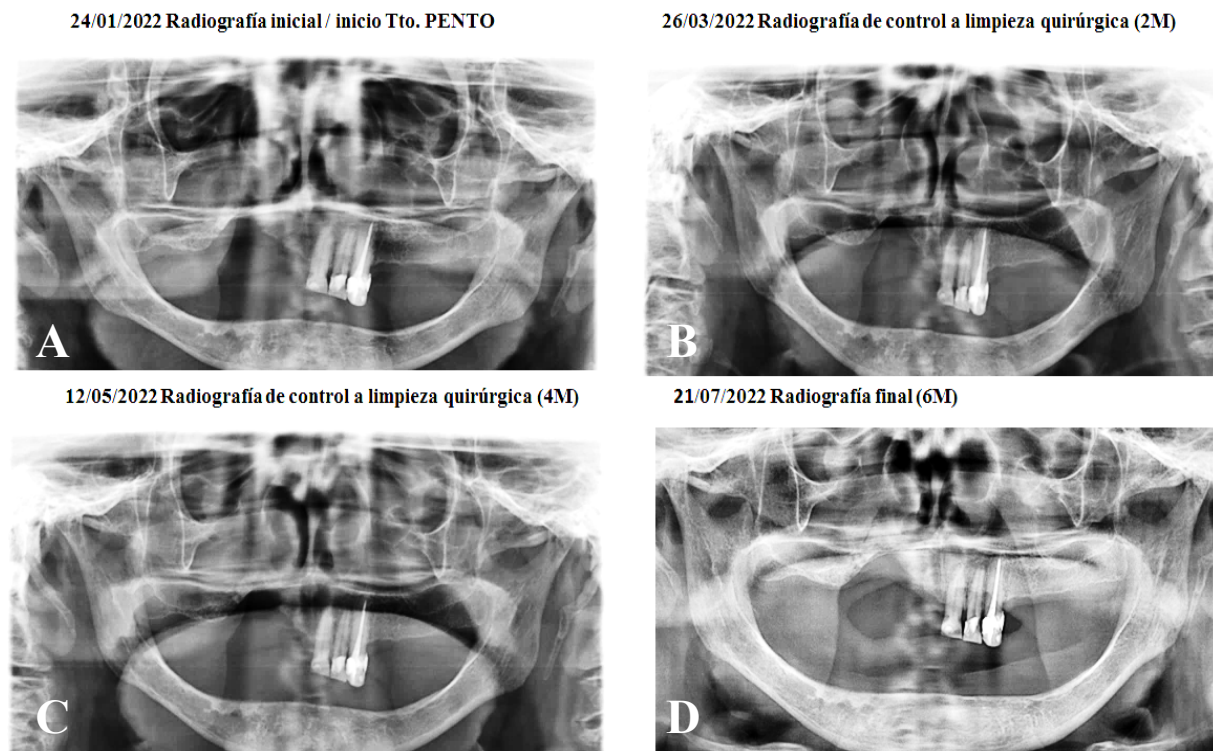
El tercer caso clínico es una mujer de 72 años, con enfermedades preexistentes como hipertensión, temblor y osteopenia, el ONIM se desarrolló por el consumo de Ácido Ibandronico de 150 mg por mes por vía oral en un tiempo de 11 meses, se presentó con manifestaciones de hueso expuesto, encía ulcerada, eritematosa que no cicatriza, no secreción purulenta y no mal olor, asintomático al dolor y sin infección, el ONIM evolucionó posterior a una exodoncia dental y una patología periodontal en el maxilar, el tiempo de evolución del ONIM fue de 3 meses, inicialmente fue tratado con antibioterapia, luego utilizaron la terapia PENTO por 5 meses, con efectos secundario de diarrea al inicio del tratamiento con PENTO. (Tabla 5)

*Tabla 6: Seguimiento del tercer caso clínico*

Fecha de atención	Valoración
Cita inicial 24/01/2022	Paciente acude por primera vez a valoración por presentar herida post extracción de OD 13 y 14 que no cicatriza de aproximadamente 3 cm. Con presencia de hueso expuesto en región maxilar lado derecho (cuadrante #1) de 8 meses de evolución, no doloroso 0/10 EVA, clínicamente se evidencia encía eritematosa, asociada a hueso expuesto, se comienza esquema PENTO.
01/02/2022 (1 semana) primera cita de control bajo tratamiento PENTO	Paciente refiere encontrarse asintomática 0/10EVA, encía con mejor coloración, menor eritema, no signos de infección ni salida de secreciones, presencia de hueso expuesto en reborde alveolar en cuerpo maxilar lado derecho, refiere encontrarse con diarrea al tomar el tratamiento PENTO.
26/03/2022 (2 meses) cita de control bajo tratamiento PENTO y se realiza intervención limpieza quirúrgica	Paciente refiere no dolor 0/10 EVA, herida de menor tamaño aproximadamente 2 cm, encía con mejor coloración, menor eritema, no signos de infección ni salida de secreciones, presencia de hueso expuesto en reborde alveolar en maxilar lado derecho.
12/05/2022 paciente acude a la primera cita de control postquirúrgico bajo tratamiento PENTO y secuestrectomía	Con buena evolución, edema +/+++ propio de la intervención quirúrgica en región intervenida, herida quirúrgica en proceso de cicatrización con puntos de sutura en posición y función, no se evidencia dehiscencias de tejidos blandos no exposición de tejido óseo, no salida de secreciones ni signos de infección.
21/07/2022 segundo	Paciente acude asintomática con dolor 0/10 EVA, encía de buena

control postquirúrgico a secuestrectomía bajo tratamiento PENTO (6M)	coloración rosa coral, no dehiscencia de herida, no fistulas, no signos de infección.
--	---

En el seguimiento del tercer caso clínico, se identificó que la paciente es asintomática con valores de EVA de 0/10 desde la consulta inicial hasta la final, con manifestaciones clínica de hueso expuesto y eritematosa, por lo que recomiendan el tratamiento PENTO, en la segunda cita se propone la intervención quirúrgica, donde existió disminución del tamaño de la herida y se efectuó la secuestrectomía, (se siguió el mismo procedimiento descrito en el primer caso clínico) se solicita primer radiografía de control postquirúrgico, posteriormente la paciente asistió a dos consultas posquirúrgica, con una coloración rosa coral, no dehiscencias, no fistulas, no signos de infección no recidivan de ONIM, a los seis meses de la secuestrectomía finalizó el tratamiento PENTO. (Tabla 6)



*Figura 3. Estudio radiográfico del tercer caso clínico*

*A) Radiografía inicial del tratamiento PENTO el 24/01/2022. B) Radiografía control a la limpieza quirúrgica a los dos meses de PENTO el 26/03/2022. C) Radiografía de control a los 4 meses de limpieza quirúrgica + PENTO el 12/05/2022. D) Radiografía final a los 6 meses al terminar el tratamiento PENTO el 21/07/2022*

Con respecto a la evaluación radiográfica del tercer caso clínico, se evidenció que en la primera radiografía fue realizada el 24-01-22, se identificó una zona radiolúcida en maxilar lado derecho aproximadamente 3 cm anteroposterior x 2,5 cm de profundidad, compatible con defecto óseo asociado a ONIM, con bordes mal definidos infiltrantes, que involucran pared mesial, distal y que no involucra el seno maxilar lado derecho. Transcurrido cuatro meses del tratamiento con PENTO y la intervención quirúrgica (12-05-2022) se detectó zona radiolúcida con bordes mal definidos infiltrantes, en maxilar lado derecho de aproximadamente 3 cm x 2,5 cm, compatible defecto óseo por ONIM maxilar lado derecho, que no involucra el seno maxilar. Con respecto a la evaluación radiológica a los 6 meses de seguimiento (21-07-2022), se evidencia zona radiolúcida con bordes bien definidos, en maxilar lado derecho de aproximadamente 2 cm x 1,5 cm,

compatible defecto óseo por ONIM maxilar lado derecho, que no involucra el seno maxilar, osteoregeneración espontánea. (Figura 3)

## 5. DISCUSIÓN

La presente investigación está enfocada en estudiar la eficacia y la seguridad de la terapia PENTO para el tratamiento de Osteonecrosis de los Maxilares Inducida por medicamentos, para lo cual se identificó a través del análisis de tres casos clínicos que los medicamentos causantes de ONIM fue por los grupos de bisfosfonato utilizado para la osteoporosis, los empleados por los pacientes fueron ácido zoledrónico (intramuscular-4 mg/semanas por 6 meses), ácido alendrónico (oral-70 mg/2 semana por 8 meses) y ácido ibandrónico (oral-150 mg/mes por 11 meses), esta información concuerda con la literatura, según George et al. (2018) el mecanismo de acción del bisfosfonato para el desarrollo de ONIM no se comprende por completo, estimando que esto surge de un defecto en la remodelación ósea, el intrincado proceso por el cual los osteocitos sensoriales envían señales a los osteoclastos y osteoblastos para reabsorber y formar hueso en respuesta a estímulos. De acuerdo con Singh & Gonegandla (2020) el hueso alveolar de los maxilares tiene una mayor captación de bisfosfonatos y el fármaco se acumula en mayor concentración, lo cual está relacionado por la remodelación ósea de la cresta alveolar.

Los tres casos clínicos le indicaron bisfosfonato (tercera generación) que contiene nitrógeno tales como ácido zaledrónico produce una mayor actividad antirresortiva que ocasionar una disminución del recambio óseo y mayor posibilidad de ONIM (Gupta & Gupta, 2023), la forma de consumo de la BF fue en dos pacientes oral y un caso intramuscular, de acuerdo a la literatura los bisfosfonatos orales en pocas ocasiones causan ONIM, debido a que son menos agresivos que los intravenosos, los BF orales son menos liposolubles, lo que limita su absorción intestinal, lo que se traduce en una menor acumulación en el hueso y la ONIM causadas por BF orales responden mejor al tratamiento, no obstante está supeditado a la duración y concentración de la medicación del BF oral (Gupta & Gupta, 2023).

Los tres pacientes presentaron la siguiente sintomatología correspondiente a ONIM; hueso expuesto que no cicatrizaba por más de 12 semanas (promedio de 4 meses), encía ulcerada eritematosa, un solo caso con signo de infección, la mayoría asintomático, esto coincide con lo reportado por los síntomas típicos de la ONIM que incluye dehiscencia gingival, exposición de la mandíbula necrótica por más de 8 semanas, que con frecuencia produce infección, eritema, dolor y drenaje purulento (Okawa et al., 2022).

También se evidenció que los 3 casos clínicos estuvieron expuestos a factores de riesgo como la extracción dental, prótesis dental mal ajustada y exodoncia dental conjuntamente con enfermedad periodontal, además de comorbilidades y otros antecedentes médicos como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad de la tiroides, mieloma múltiple y osteoporosis, de acuerdo a Singh & Gonegandla (2020) el 75% de los casos de ONIM se desencadena por traumatismo quirúrgico por exodoncia, traumatismo oclusal no controlado, en algunas situaciones por una enfermedad inflamatoria dental activa, el uso de prótesis dentales aumentan la tasa de recambio óseo y el riesgo de osteonecrosis. Según Brzak et al. (2023) los bifosfonatos aumentan la adhesión de las bacterias a la hidroxiapatita en el hueso, que se vuelve necrótico y avascular, por lo que la causa más común de osteonecrosis es una extracción dental o enfermedad periodontal avanzada.

Otro factor importante son las enfermedades sistémicas o comorbilidades preexistentes, tal como lo informa McGowan et al. (2018) en la revisión sistemática identificaron que los pacientes con mayor riesgo de padecer ONIM son los que sufren de mieloma múltiples, cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares, relacionando con el comportamiento del sistema inmunológico comprometido que tienen estos pacientes, además reportan que el 45% de los casos de ONIM derivan por extracción dental y el 10% por patologías periodontales.

En la investigación los tres casos fueron tratados con PENTO con dosis inyectable y oral por seis meses, con efectos positivos de disminución del dolor, inflamación y reducción de la lesión en el hueso maxilar como consecuencia del ONIM, esos hallazgos de la efectividad de la terapia PENTO son confirmado por el estudio de Kawahara (2021b) demostraron que el protocolo PENTO contrarresta el efecto de los fármacos antirresortivos y antiangiogénicos que causan hipoxia tisular, hipocelularidad, hipovascularidad, además es necesario de una terapia antibiótica previo a la secuestrectomía, en vista de que investigaciones previas han demostrado que la terapia antibacteriana no es suficiente por sí sola para el control de la infección y la curación (Anjos et al., 2020; Cavalcante & Tomasetti, 2020; Colapinto et al., 2023).

La aplicación de tratamiento PENTO y antibacteriana antes de la intervención quirúrgicas es la opción clínica más recomendada por los autores, tal como lo menciona Colapinto et al. (2023) el protocolo de preparación farmacológica antes de la cirugía, utilizando pentoxifilina y tocoferol, tiene como objetivo contrarrestar la condición isquémica crónica y superar el estrés oxidativo asociado con el efecto rebote mejorando la circulación sanguínea. El objetivo es crear condiciones microambientales óseas ideales para el proceso de curación, con el aumento del flujo sanguíneo puede llevar todo el compartimento celular inflamatorio e inmunológico al sitio infectado, aislando el tejido óseo necrótico del tejido óseo vital y reactivo. Como resultado, este tejido de granulación creará un plano de clivaje, lo que hace que la operación de secuestrectomía sea menos agresiva, por la acción de la circulación sanguínea, lo cual mejora con el protocolo farmacológico, por lo que se logró la curación tanto de la mucosa como del hueso de manera efectiva y no se observó ninguna recurrencia de ONIM durante el período de seguimiento.

El único efecto secundario de la terapia PENTO fue la diarrea, lo cual es considerado por Cavalcante y Tomasetti (2020) y Arqueros et al. (2023) como una reacción al protocolo PENTO leve, con excelente adherencia y tolerancia por parte de los pacientes, reportándose efectos secundarios adversos leves, como náuseas, dolor epigástrico, diarrea, dolor de cabeza, palpitaciones, astenia e insomnio en un número mínimo de pacientes, que mejoraron considerablemente con el ajuste de dosis.

Una de las limitaciones de la investigación es la poca cantidad de pacientes que participaron en el estudio, en vista de que la ONIM es una patología de baja prevalencia a nivel mundial, además un paciente seleccionado inicialmente falleció antes de cumplir con el tiempo de seguimiento, lo que redujo la muestra del caso de estudio.

La principal fortaleza del estudio es que se demostró con los casos clínicos que la terapia PENTO conjuntamente con una intervención quirúrgica (secuestrotomía) es una opción efectiva en el tratamiento de ONIM derivado de bisfosfonato y se logró que no existiera la remisión de la enfermedad durante el tratamiento, además solo se presentó un efecto secundario que fue la diarrea, considerado como una reacción leve al PENTO, con estos hallazgos se evidencia la eficacia y seguridad del protocolo PENTO

## **6. CONCLUSIONES**

Con la evaluación de los tres casos clínicos se identificó que la terapia PENTO conjuntamente con la intervención quirúrgica para el tratamiento de Osteonecrosis de los Maxilares Inducida por medicamentos es eficaz y seguro, con un leve efecto secundario (diarrea) y sin remisión de la ONIM durante el seguimiento de los casos de estudio.

Los tres casos clínicos se identificaron características clínicas de hueso expuesto que no logra cicatrizar por más de 12 semanas (promedio de 4 meses), encía ulcerada eritematosa,



un solo caso con signo de infección, con manifestación de dolor, los grupos bisfosfonatos que ocasionaron el ONIM fueron ácido zoledrónico (intramuscular-4 mg/semanas por 6 meses), ácido alendrónico (oral-70 mg/2 semana por 8 meses) y ácido ibandronico (oral-150 mg/mes por 11 meses) con la extracción dental, prótesis dental mal ajustada y exodoncia dental conjuntamente con enfermedad periodontal, además de comorbilidades y otros antecedentes médicos.

El efecto del tratamiento con Pentoxifilina y tocoferol en pacientes con ONIM fue la reducción del dolor y del tamaño de la lesión, con evidencia radiográfica de sombra radiopaca con bordes bien definidos, compatible con osteoregeneración espontánea en región de defecto óseo postquirúrgico a secuestrectomía de ONIM. Se identificó un efecto positivo en la integración de ambos medicamentos sobre las lesiones fibróticas e inflamatoria.

## **7. RECOMENDACIONES**

ONIM es una enfermedad compleja con una etiología multifactorial para la cual muchas preguntas siguen sin respuesta. Se requieren datos continuos tanto preclínicos como clínicos, especialmente en forma de estudios prospectivos.

Es evidente la importancia de llevar a cabo más investigaciones prospectivas para profundizar en la comprensión y mejorar la optimización del tratamiento de la ONIM, lo que permitiría establecer prácticas clínicas más efectivas y protocolos terapéuticos más precisos, el tratamiento integrado que combina enfoques médicos PENTO y quirúrgicos como la secuestrectomía en etapas (I, II y III) de ONIM muestra eficacia en la reducción de síntomas y el manejo de la infección en el área buco-maxilofacial. Este enfoque implica la extirpación de áreas de hueso necrótico (secuestróseos) y la adecuada sutura de los tejidos circundantes.

Es muy importante no descartar las terapias coadyuvantes y protocolos preventivos existentes, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Se reconoce que los antirresortivos son factores de riesgo bien establecidos para la ONIM, a diferencia de otras categorías de medicamentos como antiangiogénicos, corticosteroides y moduladores inmunitarios. La evidencia de asociaciones entre la ONMR y prácticas específicas de dosificación o efectos sinérgicos con medicamentos antiangiogénicos se basa en informes de casos y series pequeñas. Se ha sugerido que la exposición prolongada a antirresortivos podría aumentar el riesgo de ONIM, aunque esta relación sigue siendo difícil de confirmar debido a limitaciones en la medición precisa de la exposición a lo largo del tiempo.

Los esfuerzos de investigación continuos y los resultados que se obtengan deben considerarse como la base sobre la cual se desarrollarán recomendaciones que guiarán a pacientes y proveedores para el tratamiento de ONIM.

## REFERENCIAS

- Aghaloo, T., Hazboun, R., Tetradis, S., Surgery, M., Sciences, S., Angeles, L., Surgery, M., Angeles, L., Radiology, M., Sciences, S., Angeles, L., & Angeles, L. (2016). Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015 November; 27(4): 489–496. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am., Stage III*, 1-13.  
<https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.001>.Pathophysiology
- AlDhalaan, N., BaQais, A., & Al-Omar, A. (2020). Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus, 12*(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.6944>
- AlRowis, R., Aldawood, A., AlOtaibi, M., Alnasser, E., AlSaif, I., Aljaber, A., & Natto, Z. (2022). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. *Saudi Dental Journal, 34*(3), 202-210. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2022.01.003>
- Anjos, R., Walfrido, G., Valente, R., Gueiros, L., Carvalho, A., Patel, P., Porter, S., Leão, J., & Silva, I. (2020). *Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws-a case series*.
- Arqueros, M., Mariño, D., Niklander, S., Martínez, R., & Moraga, V. (2023). Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal, 28*(3), e293-e300.  
<https://doi.org/10.4317/medoral.25729>
- Bohn, J., Schussel, J., Stramandinoli R., & Sassi, L. (2016). Tissue repair in osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol—Report of three cases. *Oral and Maxillofacial Surgery, 20*(1), 97-101. <https://doi.org/10.1007/s10006-015-0522-5>
- Cavalcante, R., & Tomasetti, G. (2020). Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 48*(11), 1080-1086.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.09.008>
- Chang, C., Rosenthal, D., Mitchell, D., Handa, A., Kattapuram, S., & Huang, A. (2016). Imaging Findings of Metabolic Bone Disease. *RadioGraphics, 36*(6), 1603-1948.  
<https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/rg.2016160004>
- Colapinto, G., Goker, F., Nocini, R., Albanese, M., Nocini, P. F., Sembronio, S., Argenta, F., Robiony, M., & Del Fabbro, M. (2023). Outcomes of a Pharmacological Protocol with Pentoxifylline and Tocopherol for the Management of Medication-Related

- Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Randomized Study on 202 Osteoporosis Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), Article 14.  
<https://doi.org/10.3390/jcm12144662>
- Deguchi, T., Takano-Yamamoto, T., Yabuuchi, T., Ando, R., Roberts, W., & Garetto, L. (2008). Histomorphometric evaluation of alveolar bone turnover between the maxilla and the mandible during experimental tooth movement in dogs. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 133(6), 889-897. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2006.12.013>
- Delfrate, G., Mroczek, T., Mecca, L., Andreis, J., Fernandes, D., Lipinski, L., Claudino, M., & Franco, G. (2022). Effect of pentoxifylline and  $\alpha$ -tocopherol on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats: Before and after dental extraction. *Archives of Oral Biology*, 137, 105397. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105397>
- Fan, H., Kim, S., Cho, Y., Eo, M., Lee, S., & Woo, K. (2014). New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomaterials Research*, 18(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/2055-7124-18-13>
- Fleisher, K., Kontio, R., & Otto, S. (2016). *Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)—A Guide to Research*. AOCMF publication.
- George, E., Lin, Y., & Saunders, M. (2018). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A mechanobiology perspective. *Bone Reports*, 8, 104-109.  
<https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.03.003>
- Gupta, M., & Gupta, N. (2023). Bisphosphonate Related Jaw Osteonecrosis. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534771/>
- He, L., Sun, X., Liu, Z., Qiu, Y., & Niu, Y. (2020). Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-00093-2>
- Heifetz, J, Abdelsamie, S., Campbell, C., Roth, S., Fielding, A., & Mulligan, J. (2019). Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 128(5), 491-497.e2.  
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.08.004>

- Indrayanto, G., Syahrani, A., Moegihardjo, Soeharyono, Lianawati, T., Wahyuningsih, I., Aditama, L., & Brittain, H. (1998). Pentoxifylline. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, 25(C), 295-339. [https://doi.org/10.1016/S0099-5428\(08\)60758-3](https://doi.org/10.1016/S0099-5428(08)60758-3)
- Jaimes, M., Duque, H., Chaves Netto, M., Olate, S., Das, M., Alfonso, G., Chaves, M., Ricardo, J., & Barbosa, A. (2008). Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones Sobre su Tratamiento Bifosfonate and Jaws Osteonecrosis. Considerations About of Treatment. *Int. J. Morphol*, 26(3), 681-688.
- Jha, A., Tanwar, A., Bhargava, M., Raj, A., Raman, S., & Patil, V. (2021). Prevalence of vitamin D inadequacy and bone turnover markers concerning bone mineral density in older persons. *Journal of Medicine and Life*, 14(3), 397. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0113>
- Kawahara, M., Kuroshima, S., & Sawase, T. (2021a). Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: A comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>
- Kawahara, M., Kuroshima, S., & Sawase, T. (2021b). Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: A comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>
- Khan, A., Morrison, A., Kendler, D., Rizzoli, R., Hanley, D., Felsenberg, D., McCauley, L., O’Ryan, F., Reid, I., Ruggiero, S., Taguchi, A., Tetradis, S. & Compston, J. (2017). Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *Journal of Clinical Densitometry*, 20(1), 8-24. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>
- Lev, D., & Artzi, Z. (2020). *Part I Basic Mechanisms*.
- Li, J., & Wang, W. (2020). Positive effect of pentoxifylline on medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 121(3), 264-267. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.12.003>
- Lombardi, N., Varoni, E., Villa, G., Salis, A., & Lodi, G. (2023). Pentoxifylline and tocopherol for prevention of osteoradionecrosis in patients who underwent oral surgery: A clinical audit. *Special Care in Dentistry*, 43(2), 136-143. <https://doi.org/10.1111/scd.12759>

- Lončar, B., Horvat, L., Vindiš, E., Kordić, I., Granić, M., Vidović, D., & Andabak, A. (2023). Osteonecrosis of the Jaw. *Dentistry Journal*, 11(1).  
<https://doi.org/10.3390/dj11010023>
- Lorenzo, A., Bagán, J., Bagán, L., Gándara, P., Chamorro, C., Castelo, P., Blanco, A., Blanco, M., Álvarez, O., Carballo, J., & Pérez, M. (2021). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Critical Narrative Review. *J. Clin. Med*, 10(1), 1-18.  
[https://www.investigobiblioteca.uvigo.es/xmlui/bitstream/handle/11093/2888/LorenzoPouso\\_Alejandro\\_2021\\_Med\\_rel\\_ost.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.investigobiblioteca.uvigo.es/xmlui/bitstream/handle/11093/2888/LorenzoPouso_Alejandro_2021_Med_rel_ost.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Manlove, A., Romeo, G., & Venugopalan, S. (2020). Craniofacial Growth: Current Theories and Influence on Management. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 32(2), 167-175. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2020.01.007>
- Marx, P. (1979). Letters to the editor. *Social Thought*, 5(4), 1-1.  
<https://doi.org/10.1080/15426432.1979.10383302>
- McGowan, K., McGowan, T., & Ivanovski, S. (2018). Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*, 24(4), 527-536.  
<https://doi.org/10.1111/odi.12708>
- Melián, A., & Rojas, J. (2021). Tratamiento conservador de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos refractaria mediante el uso de protocolo PENTO: reporte de un caso. *Odontoestomatología*, 38, 1-9. <https://doi.org/10.22592/ode2021n37e406>
- Okawa, H., Kondo, T., Hokugo, A., Cherian, P., Campagna, J. J., Lentini, N., Sung, E., Chiang, S., Lin, Y.-L., Ebetino, F. H., John, V., Sun, S., McKenna, C. E., & Nishimura, I. (2022). Mechanism of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) revealed by targeted removal of legacy bisphosphonate from jawbone using competing inert hydroxymethylene diphosphonate. *eLife*, 11, e76207.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.76207>
- Okui, T., Kobayashi, Y., Tsujimoto, M., Satoh, K., Toyama, H., & Matsuo, K. (2020). Quantitative evaluation of anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw using bone single photon emission computed tomography in clinical settings: Relationship between clinical stage and imaging. *Annals of Nuclear Medicine*, 34(9), 620-628.  
<https://doi.org/10.1007/s12149-020-01485-4>
- Outeirinho, A. (2017). *La osteonecrosis de los huesos maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos intravenosos en pacientes oncológicos*. 215.

- Owosho, A., Estilo, C., Huryn, J., & Yom, S. (2016). Pentoxifylline and Tocopherol in the Management of Cancer Patients with Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: An observational retrospective study of initial case series. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, *122*(4), 455-459.  
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.019>
- Paradowski, P., & Zeman, K. (1995). Pentoxifylline. *Postpy higieny i medycyny doświadczalnej*, *49*(2), 201-220. <https://doi.org/10.3109/9781841847665-164>
- Pardo, G., Martínez, Y., Moreno, J., & Ortiz, A. (2021). Treatment of stage 2 medication-induced osteonecrosis of the jaw: A case series. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(3), 1-18.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph18031018>
- Patel, V., Young, H., White, T., & McGurk, M. (2018). Patient-reported side effects from liquid formulation of pentoxifylline and tocopherol in head and neck radiotherapy patients: An institutional experience and retrospective analysis. *Oral Surgery*, *11*(3), 168-174. <https://doi.org/10.1111/ors.12337>
- Peng, J., Wang, H., Liu, Z., Xu, Z., Wang, M. X., Chen, Q. M., Wu, M., Ren, X., Liang, Q. H., Liu, F., & Ban, B. (2022). Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database. *Frontiers in Pharmacology*, *13*(October).  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1017391>
- Ribeiro, G., Chrun, E., Dutra, K., Daniel, F., & Grando, L. (2018). Osteonecrosis of the jaws: A review and update in etiology and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, *84*(1), 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>
- Rice, N., Polyzois, I., Ekanayake, K., Omer, O., & Stassen, L. (2015). The management of osteoradionecrosis of the jaws—A review. *Surgeon*, *13*(2), 101-109.  
<https://doi.org/10.1016/j.surge.2014.07.003>
- Rosales, H., Garcia, H., Requejo, S., Jensen, M., Acero, J., & Olate, S. (2023). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Children and Young Patients—A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(4), 1-22.  
<https://doi.org/10.3390/jcm12041416>
- Rosella, D., Papi, P., Giardino, R., Cicalini, E., Piccoli, L., & Pompa, G. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of*

- International Society of Preventive and Community Dentistry*, 6(2), 97-104.  
<https://doi.org/10.4103/2231-0762.178742>
- Ruggiero, S., Dodson, T., Aghaloo, T., Carlson, E., Ward, B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920-943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
- Seban, A., & Perez, S. (2023). Prevention and treatment of osteonecrosis of the jaws using Pentoxifylline and tocopherol: A case series of patients under antiresorptive or antiangiogenic agents inducing osteonecrosis of the jaws. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 17(3), Article 3. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.17.3.0520>
- Siddiqui, J., & Partridge, N. (2016). Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology*, 31(3), 233-245.  
<https://doi.org/10.1152/physiol.00061.2014>
- Singar, S., Parihar, A., Reddy, P., Maurya, A., & Bamaniya, V. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaw: A review about etiology, risk factors, pathophysiology, and treatment. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 32(1), 50-54.  
[https://doi.org/10.4103/jiaomr.jiaomr\\_206\\_19](https://doi.org/10.4103/jiaomr.jiaomr_206_19)
- Singh, M., & Gonegandla, G. (2020). Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 19(2), 162-167.  
<https://doi.org/10.1007/s12663-019-01211-2>
- Taub, P., & Mesa, J. (2015). Embryology of the head and neck. En *Ferraro's Fundamentals of Maxillofacial Surgery*. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8341-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8341-0_1)
- Van den Wyngaert, T., Strobel, K., Kampen, W. U., Kuwert, T., van der Bruggen, W., Mohan, H. K., Gnanasegaran, G., Delgado-Bolton, R., Weber, W. A., Beheshti, M., Langsteger, W., Giammarile, F., Mottaghy, F., & Paycha, F. (2016). The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(9), 1723-1738. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4>
- Yadav, R., Verma, U., Tiwari, R., & Article, O. (2019). Heterogeneous conceptualization of etiopathogenesis: Oral pyogenic granuloma. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 10(1), 3-7. <https://doi.org/10.4103/njms.NJMS>



**ÍNDICE DE ANEXOS**

ANEXO A: CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	83
--------------------------------------	----

## ANEXO A: CONSIDERACIONES ÉTICAS

<b>Aplicación de Principios Éticos durante la selección de los sujetos de investigación</b>	Se respetarán los criterios de beneficencia, respeto y justicia en todo momento, en este estudio se efectuará a través de la anonimización de la base de datos proporcionada por el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.
<b>Seguridad y confidencialidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La información se recopilará a partir de una base de datos anonimizada proporcionada por el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín</li> <li>– Solo los miembros del equipo de investigación tendrán acceso a la información recabada.</li> <li>– La información recabada será confidencial, no se compartirá con terceros y no se usará para fines distintos a los de esta investigación.</li> <li>– La información recabada estará bajo la custodia de los miembros del equipo de investigación.</li> <li>– La información recabada se almacenará en Formato Excel durante un periodo de 3 meses. Una vez concluido este periodo la información será destruida.</li> <li>– Los resultados de esta investigación serán compartidos a través de charlas y/o manuscritos científicos.</li> </ul>
<b>Describir el proceso de anonimización de las muestras biológicas humanas</b>	De acuerdo con la Ley de Protección de Datos Personales del Ecuador Art. 37 y 38 "los entes de salud pública serán los encargados de anonimizar, seudoanonimización o cifrado de los datos de los pacientes, como medida de seguridad de la información personal" (p.20).
<b>Describir medidas adoptadas para garantizar la confidencialidad de la información</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La información recabada será confidencial, no se compartirá con terceros y no se usará para fines distintos a los de esta investigación.</li> <li>– La información recabada estará bajo la custodia de los miembros del equipo de investigación.</li> </ul>
<b>Describir el lugar de archivo/almacenamiento</b>	La información recabada se almacenará en Formato Excel durante un periodo de 3 meses. Una vez concluido este periodo la información será destruida.
<b>Riesgos</b>	Los riesgos de la investigación son mínimos, debido a que la información a analizar durante la investigación será obtenida a partir de una base de datos anonimizada proporcionada por el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, por tal motivo no se anticipa riesgo de pérdida de confidencialidad.
<b>Beneficios para la sociedad</b>	Esta investigación permitirá obtener información valiosa sobre los beneficios del uso del tratamiento farmacológico PENTO y quirúrgico secuestrectomía, en la necrosis ósea por medicamentos en el maxilar y mandíbula, lo cual contribuye en brindar una opción más para tratamiento de pacientes con esta patología, disminuyendo la posibilidad de incertidumbre de esta terapia PENTO en el tratamiento de ONIM, además servirá para futuras investigaciones sobre la temática.
<b>Beneficios para los participantes</b>	Con los datos obtenidos se podrán efectuar una publicación científica y/o charlas para informar a los especialistas y odontólogos general sobre la seguridad y eficacia del tratamiento PENTO en pacientes ONIM, además el investigador principal podrá graduarse con título de cuarto nivel por el cumplimiento del trabajo investigativo.
<b>Protección de población vulnerable</b>	Las medidas para proteger a la población vulnerable será la anonimización de los datos por parte del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.