

Pentoxifilina y Tocoferol como tratamiento para la Osteonecrosis de los Maxilares Relacionada a Medicamentos: una Revisión Sistemática de la Literatura

Luis Areyuna¹, Alice Cáceres¹, Liberto Figueroa²

¹ Estudiante Pregrado, Escuela de Odontología, Facultad de Salud y Odontología, Universidad Diego Portales.

² Profesor Asistente, Asignatura Cirugía y Traumatología Maxilofacial, Escuela de Odontología, Facultad de Salud y Odontología, Universidad Diego Portales

* Correspondencia: Luis Areyuna Cortes; Ejército 233, Santiago; luis.areyuna@mail.udp.cl; +56977112759

Recibido: 30 de Julio de 2020; Aceptado: 7 de Agosto de 2020; Publicado: 17 de Agosto de 2020.

RESUMEN

Introducción: La Osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicamentos es una enfermedad producida en un paciente que ha tenido tratamiento actual o anterior con fármacos antirreabsortivos o antiangiogénicos, caracterizada por hueso expuesto o hueso que se puede sondear a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial, que ha persistido durante más de ocho semanas y no tiene antecedentes de radioterapia o enfermedad metastásica obvia en los maxilares. No existe consenso en las pautas de tratamiento para esta enfermedad, ya que su etiopatogenia no está clara. Objetivo: Evaluar la

eficacia del tratamiento de pentoxifilina y tocoferol en la resolución de signos y síntomas de pacientes con Osteonecrosis de los Maxilares Relacionada a Medicamentos. Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática, en las bases de datos Trip Database, Pubmed, LILACS, Science Direct, Google Scholar. La búsqueda incluyó artículos publicados entre 2010-2020 y se incluyeron estudios publicados en inglés, realizados en humanos, con pacientes diagnosticados y bajo régimen de pentoxifilina y tocoferol como tratamiento para la Osteonecrosis de los Maxilares Relacionada a Medicamentos. Resultados: Luego de la búsqueda, en base a criterios de inclusión, 37 artículos fueron analizados a texto completo. 11 artículos relevantes fueron seleccionados. 4 participaron en la revisión final, incluyendo un total de 15 pacientes estudiados. Discusión: Tras la revisión se pudo concluir que existe un potencial efecto en la recuperación de la exposición ósea, desaparición de la infección y mejoría de los síntomas de los pacientes, incluso en estadios avanzados de la enfermedad. Conclusión: La literatura analizada sugiere que el uso de pentoxifilina y tocoferol en el manejo de esta enfermedad parece ser prometedor como terapia en los casos analizados, sin embargo, se requiere un mayor número de estudios con una cohorte de pacientes más amplia para confirmar esto.

PALABRAS CLAVES

Osteonecrosis mandibular relacionada a bifosfonatos; Pentoxifilina; Tocoferoles/uso terapéutico

INTRODUCCIÓN

Según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), se considera un paciente con Osteonecrosis de los Maxilares Relacionada con Medicamentos (MRONJ) si ha tenido tratamiento actual o anterior con fármacos antirreabsortivos o antiangiogénicos, caracterizada por hueso expuesto o hueso que se puede sondear a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido durante más de ocho semanas y no tiene antecedentes de radioterapia o enfermedad metastásica obvia en los maxilares [1]. Estos medicamentos se prescriben comúnmente en casos de mieloma múltiple, osteoporosis, carcinoma metastásico y Enfermedad ósea de Paget debido a su eficacia en

la reducción de dolor óseo, hipercalcemia y complicaciones esqueléticas [2].

La fisiopatología de la MRONJ aún no está clara. La infección y la inflamación juegan un papel importante en el desarrollo de la MRONJ [3]. Entre los signos y síntomas de la enfermedad se incluyen: dolor, hinchazón, secuestro óseo expuesto, fístulas, tejidos blandos eritematosos o ulcerados, o fracturas patológicas [4].

La guía actual de AAOMS clasifica la MRONJ en 4 etapas: Estadio 0, no hay evidencia clínica de hueso necrótico, pero sí hallazgos clínicos no específicos, cambios radiográficos y síntomas; Estadio 1, hueso expuesto y necrótico, en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección; Estadio 2, Hueso expuesto y necrótico, asociado a infección (dolor, eritema, con o sin

drenaje purulento); Estadio 3, Hueso expuesto y necrótico, en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes signos: hueso expuesto y necrótico que se extiende más allá de la región del hueso alveolar; fractura patológica; fístula extraoral; comunicación oronasal u oroantral; osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o piso del seno maxilar [1].

No existe consenso en el tratamiento para la MRONJ, ya que su etiopatogenia no está clara [5]. Los objetivos del tratamiento para pacientes con MRONJ son: eliminar el dolor, controlar la infección de tejido blando y duro; y minimizar la progresión o aparición de necrosis ósea [1]. El manejo terapéutico se ha centrado principalmente en el tratamiento sintomático, en las categorías de terapia quirúrgica y no quirúrgica. Ejemplos de terapias no quirúrgicas incluyen: uso a largo plazo de antimicrobianos; oxigenoterapia hiperbárica; terapia láser de baja intensidad; teriparatida; Pentoxifilina y Tocoferol (PENTO). Mientras que las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen: curetaje; secuestrectomía; y resección [6]. Las pautas de tratamiento han recomendado que la terapia quirúrgica se use como último recurso en pacientes resistentes al tratamiento no quirúrgico [1].

Algunos informes indican que la combinación de PENTO es efectiva contra la MRONJ [7].

La Pentoxifilina (PT) es un derivado de metilxantina utilizado originalmente para tratar enfermedades vasculares como la claudicación intermitente [8]. La PT disminuye la adhesión de leucocitos a células endoteliales, aumenta la producción de prostaciclina e inhibe la agregación plaquetaria [7]. Estos efectos inducen dilatación

capilar, reducen la viscosidad de la sangre y mejoran el flujo sanguíneo periférico [9]. Además, posee efectos sobre el factor de necrosis antitumoral alfa (anti-TNF α), inhibe reacciones inflamatorias y disminuye la fibrosis [10]. El Tocoferol (TO) es una vitamina liposoluble (vitamina E) y es un agente antioxidante débil [11]. El TO reduce la inflamación, fibrosis de los tejidos, y es un eliminador de radicales libres capaces de producir daño celular [1,12]. La combinación de estos medicamentos ha demostrado un efecto sinérgico positivo sobre la progresión de las lesiones fibrosas e inflamatorias [13]. El régimen de PENTO puede ser aplicable al tratamiento de la MRONJ, dado que estos medicamentos muestran resultados favorables en la reducción de la inflamación, disminución de la síntesis de citoquinas proinflamatorias y estimulación de la curación de heridas [14].

El objetivo de esta revisión sistemática es responder a la interrogante relacionada al uso de PENTO como opción de tratamiento para pacientes con MRONJ y evaluar la efectividad de este tratamiento respecto a la resolución de signos y síntomas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura bajo la estructura de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) [15] con el fin de permitir la reproducibilidad de la búsqueda. Se utilizó el formato PICO para las revisiones sistemáticas (Tabla 1) [16]. Se realizó la búsqueda en base de datos electrónica, Trip DataBase, PubMed, LILACS, Science Direct, Google Scholar. La búsqueda

sistemática integró estudios publicados en la literatura desde el año 2010 hasta el 2020. Para la selección de los artículos, se consideraron los siguientes criterios de inclusión: Artículos publicados en inglés, estudios con pacientes diagnosticados con MRONJ, artículos referidos a

la PENTO en el tratamiento de la MRONJ, estudios en humanos. Se excluyeron estudios realizados que no cumplan con criterios de inclusión, estudios basados en modelos animales, artículos que no estén publicados en inglés. La estrategia de búsqueda se especifica en la Tabla 2.

Participantes	Pacientes diagnosticados con MRONJ
Intervención	Aplicación de tratamiento en base a PENTO
Comparación	Es una opción de tratamiento o no
Outcome	Resolución de signos y síntomas

Tabla 1: Formato de pregunta PICO sobre Tratamiento de PENTO en MRONJ

Pubmed	((("medication related osteonecrosis jaw") OR ("bisphosphonate related osteonecrosis jaw") OR ("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Mesh])) AND ((pentoxifylline) OR ("Pentoxifylline"[Mesh])) AND ((vitamin-e) OR (tocopherol) OR ("Tocopherols/therapeutic use"[Mesh])) AND (treatment)))
Trip DataBase LILACS Science Direct	((("medication related osteonecrosis jaw") OR (mronj) OR ("bisphosphonate related osteonecrosis jaw"))) AND ((pentoxifylline) OR (vitamin-e) OR (tocopherol)) AND ((treatment) OR (management)))
Google Scholar	(osteonecrosis jaw) AND (pentoxifylline) AND (tocopherol)

Tabla 2: Estrategias de Búsqueda.

Las referencias identificadas se procesaron manualmente con Microsoft Excel. Se realizó la última búsqueda el día 25 de junio del 2020. Luego de eliminar los artículos duplicados, dos revisores en forma independiente examinaron los artículos en relación con el título/reseña,

Cada revisor analizó a texto completo los artículos seleccionados. En esta segunda revisión los datos fueron procesados en una tabla

seleccionando aquellos estudios potencialmente relevantes de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión para su análisis a texto completo, eliminando aquellos no disponible en este formato.

Microsoft Excel, se incluyeron variables documentadas de datos generales de cada artículo: año de publicación, autores, revista,

resultados principales y secundarios de los estudios, y evaluación metodológica [17]. Las variables específicas de los estudios incluyeron: diagnóstico de la MRONJ, describe características de los fármacos (pentoxifilina y tocoferol), uso de PENTO en el tratamiento de la MRONJ, entrega resultados del tratamiento de MRONJ con PENTO; y analiza casos clínicos sin limitación de la

RESULTADOS

Los resultados de la búsqueda se resumen en el diagrama de flujo, con estructura PRISMA (Figura 1) [15]. Esta búsqueda arrojó 501 títulos, 4 Tripdata Base, 5 LILACS, 7 Pubmed, 74 Science Direct, 411 Google Scholar. Del resultado total, se excluyeron 48 duplicados. Se leyeron 453 títulos/reseñas. 37 artículos se revisaron a texto completo excluyendo 26 estudios que no analizaron casos clínicos. 11 artículos relevantes fueron sometidos a valoración del contenido analizado. De los 11 artículos, 6 fueron excluidos ya que el uso de PENTO fue enfocado como coadyuvante a la terapia quirúrgica, 1 artículo fue eliminado debido a que sólo entregaba promedios los datos obtenidos. 4 artículos fueron seleccionados para esta revisión, contando con un total de 15 pacientes. Las características de los estudios fueron analizadas, unificando el contenido de datos de los pacientes, con el

muestra. Las discrepancias entre los revisores se aclararon por discusión y acuerdo entre los autores. Los artículos que contaban con análisis de casos clínicos en pacientes que recibieron PENTO como tratamiento para la MRONJ se procesaron en una tabla de Microsoft Excel, extrayendo información relevante para su análisis final.

objetivo de comparar los datos obtenidos (Tabla 3).

5 pacientes eran hombres y 10 mujeres, la edad promedio fue de 66,53 años. 11 pacientes presentaron estadio 3 de MRONJ, 3 estadio 2 y 1 estadio 0. 14 de los pacientes presentaron exposición ósea, mientras que 1 presentó dolor e hinchazón, asociada a un área radiolúcida radiográfica sin exposición ósea. Complementariamente, todos los pacientes fueron tratados con Clorhexidina (CHX) y a 12 se les proporcionó Antibióticos (ATB) para el control de la infección durante el tratamiento. El promedio de duración del tratamiento fue de 13,4 meses. Posterior al tratamiento de PENTO, 4 pacientes (26,66%) tuvieron una resolución total de la exposición ósea, 10 pacientes (66.66%) tuvieron una resolución parcial de la exposición ósea y 1 paciente (6.66%) no tuvo resolución de la exposición ósea, solo hubo aumento de la radiopacidad.

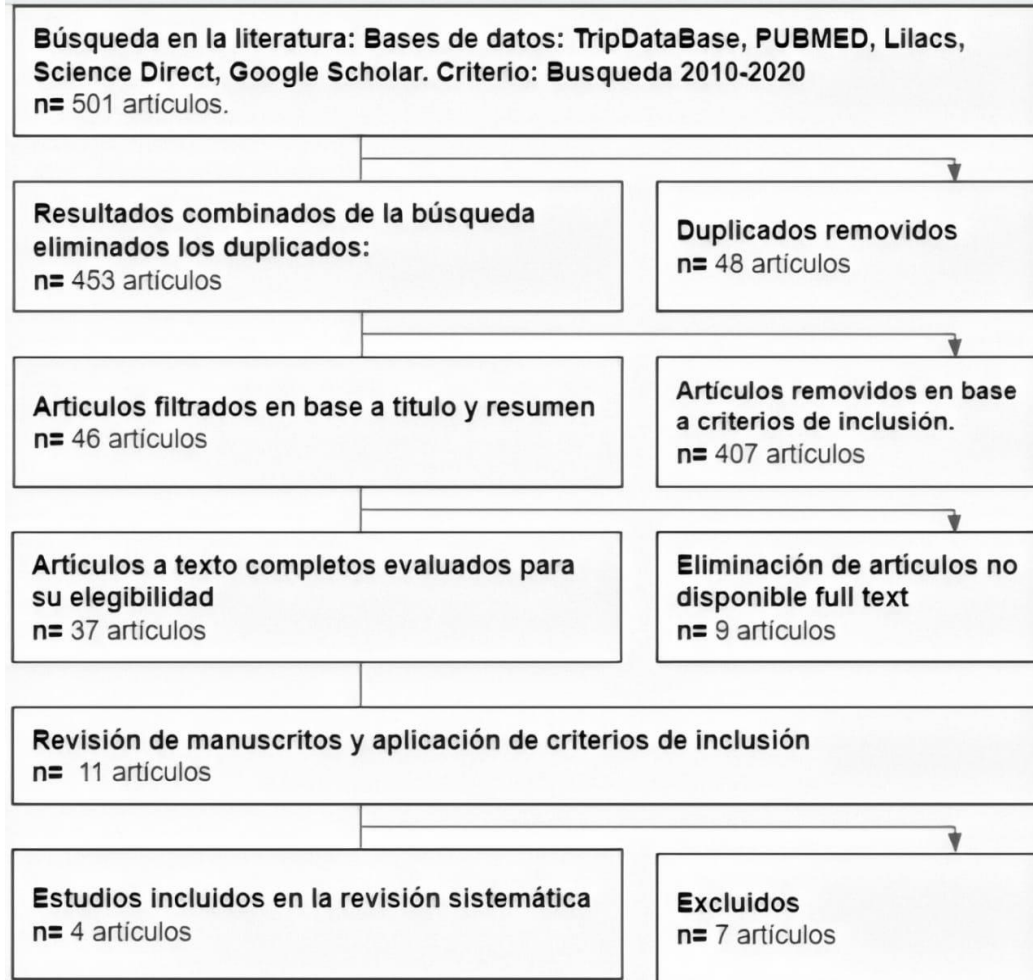


Figura 1: Diagrama de flujo estrategias de selección de estudios

Pte.	Edad/ Sexo/ Estadio	Med. Previo	Tratamiento	Adyuvante	Duración Tratamiento	Presentación Previa	Presentación Posterior A Tratamiento
1	58/F/3	Z	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 mg BID	CHX y ATB	3 meses	Dolor, secreción purulenta, exposición ósea	Reducción parcial área exposición ósea (16%)
2	89/F/3	P y Z	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 mg BID	CHX y ATB	19 meses	Dolor, secreción purulenta, exposición ósea	Reducción parcial área exposición ósea (92%)
3	64/F/3	P	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 mg BID	CHX y ATB	12 meses	Dolor, secreción purulenta, exposición ósea	Reducción parcial área exposición ósea (83%)

4	85/F/3	A	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 mg BID	CHX	12 meses	Dolor, exposición ósea	Reducción parcial área exposición ósea (94%)
5	81/F/3	I y A	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 mg BID	CHX	10 meses	Exposición ósea	Reducción total área exposición ósea (100%)
6	77/M/3	Z	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 mg BID	CHX	9 meses	Dolor, exposición ósea	Reducción parcial área exposición ósea (57%)
7	58/M/3	A y Z	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 500 mg BID	CHX y ATB	12 meses	Dolor, secreción purulenta, exposición ósea	Sin dolor, ni secreción, resolución total exposición ósea.
8	63/M/3	Z y S	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 UI BID	CHX y ATB	48 meses	Dolor, secreción purulenta, exposición ósea, área radiolúcida	Sin dolor, ni secreción, resolución total exposición ósea
9	66/M/3	Z y A	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 UI BID	CHX y ATB	13 meses	Dolor, secreción purulenta, exposición ósea, área radiolúcida	Sin dolor, ni secreción, sin resolución de exposición ósea, relleno de defectos radiolúcidos
Pte.	Edad/ Sexo/ Estadio	Med. previo	Tratamiento	Adyuvante	Duración tratamiento	Presentación previa	Presentación Posterior a Tratamiento
10	54/M/3	Z	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 UI BID	CHX y ATB	22 meses	Dolor, secreción purulenta, exposición ósea, área radiolúcida	Sin dolor, ni secreción, resolución total exposición ósea
11	62/F/2	Z y D	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 UI BID	CHX y ATB	3 meses	Dolor, secreción purulenta, exposición ósea	Sin dolor, ni secreción, resolución parcial exposición ósea
12	57/F/2	D	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 UI BID	CHX y ATB	5 meses	Dolor, exposición ósea	Sin dolor, resolución parcial exposición ósea

13	68/F/2	Z	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 UI BID	CHX y ATB	3 meses	Dolor, exposición ósea	Sin dolor, resolución parcial exposición ósea
14	53/F/0	Z	Pentoxifilina 400 mg y Tocoferol 400 mg BID	CHX y ATB	24 meses	Dolor, sin exposición ósea, área radiolúcida	Sin dolor, relleno de defectos óseos radiolúcidos
15	64/F/3	R	Pentoxifilina 800 mg y Tocoferol 400 mg Día	CHX y ATB	8 meses	Secreción purulenta, exposición ósea, área radiolúcida	Sin secreción, Resolución parcial de la exposición ósea

A: Alendronato; ATB: Antibiótico; CHX: Clorhexidina; D: Denosumab; F: Femenino; I: Ibandronato; M: Masculino; Med: Medicamento P: Pamidronato; Pte.: Paciente; R: Raloxifeno; S: Sunitinib; Z: Zolendronato. Pacientes: 1-6 *Epstein et al. (2010)*, 7 *Magremanne et al. (2014)*, 8-14 *Owosho et al. (2016)*, 15 *Rebelo et al. (2018)*. [18-21]

Tabla 3: Resumen de datos de pacientes sometidos a tratamiento con PENTO.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática incluyeron cuatro estudios, 3 observacionales prospectivos y uno observacional retrospectivo:

Epstein et al. [18], presenta 6 pacientes tratados bajo el régimen de PENTO. 4 pacientes tenían antecedentes de cáncer y 2 de osteoporosis grave. 4 de estos pacientes presentaban un extenso historial de años de MRONJ sintomática fluctuante. Los resultados evaluados incluyeron síntomas, signos y medidas del área del hueso expuesto. De los 6 pacientes, 1 permaneció estable, 4 mejoraron con una disminución en la exposición ósea junto con una mejoría en los síntomas, y 1 caso se resolvió totalmente. La reducción media en el área del hueso expuesto en todos los pacientes fue del 74%, con un seguimiento medio de 10 meses. El tratamiento

con PENTO fue bien tolerado y sin efectos adversos identificados en los pacientes.

Magremanne et al. [19], reportan un caso de un hombre de 58 años con historial médico de osteoporosis inducida por corticosteroides. Bajo el diagnóstico de MRONJ Estadio 3, recibió como tratamiento conservador PENTO. El tratamiento fue bien tolerado. El paciente presentaba múltiples episodios de infección, dolor y parestesia recurrentes. Tras 12 meses de tratamiento, el dolor y la parestesia se resolvieron no hubo más expulsiones de espícula ósea. La curación de la mucosa se completó. La tomografía computarizada obtenida al año de tratamiento mostró una recuperación ósea satisfactoria.

Owosho et al. [20], analiza siete pacientes tratados con medicamentos antirresortivos para el tratamiento de tumores óseos

metastásicos/mieloma múltiple. A todos los pacientes se les prescribió PENTO. La terapia fue bien tolerada en todos los pacientes y no se identificaron efectos adversos. Para determinar beneficios terapéuticos de PENTO se examinaron los registros clínicos y radiográficos de los pacientes. Los resultados mostraron 2 pacientes con resolución de hueso expuesto, 2 tuvieron resolución parcial, 1 no tuvo cambios en el hueso expuesto y 1 paciente con 3 sitios de hueso expuesto previo al tratamiento, tuvo resolución total en 1 sitio, parcial del otro y ningún cambio en el área de exposición del tercer sitio, mientras que el paciente con Estadio 0, mostro resolución del dolor y la infección. La terapia combinada de PENTO proporcionó un alivio efectivo de los síntomas de los pacientes.

Rebelo et al. [21], reportan un caso de una mujer de 64 años con historial médico de osteoporosis. Esta paciente fue diagnosticada por MRONJ Estadio 3 producto del uso continuo de raloxifeno (RLX). El tratamiento consistió en la prescripción de PENTO durante 8 meses. Se observó una disminución del tejido inflamatorio residual y la radiografía panorámica mostró bordes circunscritos y definidos y mayor densidad ósea en el área de la lesión. RLX fue identificado como la causa, respaldado por estudios previos que han reportado evidencia de que este medicamento está relacionado con la osteonecrosis mandibular.

Considerando los objetivos del tratamiento para MRONJ, y de acuerdo a la información recopilada, se evidencia que el tratamiento de PENTO, se utilizó de forma concomitante con CHX y ATB para el control de la infección producida en zonas de necrosis, la

exposición ósea fue el signo más frecuente y dolor el síntoma que con mayor prevalencia es relatado. Gran parte de los pacientes presentó Estadio 2 y 3 de la enfermedad. Tras la revisión se pudo evidenciar que existe un potencial efecto en la recuperación de la exposición ósea, desaparición de la infección y mejoría de los síntomas de los pacientes, siendo favorable incluso en estadios avanzados de la enfermedad. Si bien, se evidencia una posible mejora en los pacientes con este tratamiento, los datos son insuficientes para confirmar esto, ya que existe un número limitado de estudios que analizan este tratamiento e incluyen pocos pacientes, por lo que los datos no son representativos.

Además, aunque todos los pacientes fueron tratados con PENTO, existen diferencias en las dosis de los fármacos empleados. Se hace necesario, investigar más sobre este tratamiento con estudios controlados que incluyan una mayor cohorte de pacientes y un protocolo estándar de tratamiento para poder establecer un criterio concreto de éxito sobre el uso de PENTO en pacientes con MRONJ. Además de los antirreabsortivos y antiangiogénicos, se han visto nuevos fármacos asociados a MRONJ. Entre estos medicamentos se encuentra el Raloxifeno utilizado en la osteoporosis, es un modulador selectivo del receptor de estrógenos que influye en la homeostasis ósea al inhibir la osteoclastogénesis y los procesos de resorción ósea [22]. Hay pocos estudios que relacionan el RLX y MRONJ, es importante plantear la necesidad de investigar los posibles efectos que pueden tener estos nuevos medicamentos ante esta enfermedad y las posibles consideraciones para el manejo odontológico.

CONCLUSIÓN

La MRONJ es una enfermedad compleja, con expresiones clínicas variables, actualmente no existe consenso en sus pautas de tratamiento. Hoy en día la información del uso de PENTO que se dispone es prometedora en cuanto a los beneficios que trae consigo para la resolución de la enfermedad. En un pequeño número de casos se ha evidenciado que este régimen de tratamiento resuelve gran parte de los signos y

síntomas que se presentan con la enfermedad, incluso en estadios avanzados de la MRONJ. Sin embargo, es necesario disponer de mayor número de estudios que incluyan una cohorte de pacientes más amplia, para establecer un análisis concreto de los datos con el objetivo de determinar el beneficio de este tratamiento. También es necesario investigar sobre la asociación de nuevos fármacos y el desarrollo MRONJ.

ABSTRACT

Introduction: Medication-related osteonecrosis of the jaw is a disease produced in a patient has had current or previous treatment with antiresorptive or antiangiogenic agents, characterised by exposed bone or bone that can be probed through an intraoral or extraoral fistula in the maxillofacial region that has persisted for longer than 8 weeks and no history of radiation therapy or obvious metastatic disease to the jaws. There is no consensus on treatment guidelines for this disease, because the etiopathogenesis remains unclear. Objective: Evaluate the efficacy of pentoxifylline and tocopherol treatment in the resolution of signs and symptoms of patients with Medication-related osteonecrosis of the jaw. Materials and methods: A systematic review was conducted, in the databases Trip Database, Pubmed, LILACS, Science Direct, Google Scholar. The search included articles published between 2010-2020 and included studies published in English, performed on humans, with diagnosed patients and under pentoxifylline and tocopherol

regimen as treatment for Medication-related osteonecrosis of the jaw. Results: After the search, based on inclusion criteria, 37 articles were analyzed in full text. 11 relevant articles were selected. 4 participated in the final review, including a total of 15 patients studied. Discussion: After the review it could be concluded that there is a potential effect on recovery from bone exposure, disappearance of the infection and improvement of the patients' symptoms, even in advanced stages of the disease. Conclusion: The literature reviewed suggests that the use of pentoxifylline and tocopherol in the management of this disease appears to be promising as a therapy in the cases analyzed, however, more studies with a larger patient cohort are required to confirm this.

KEY WORDS

Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw, Pentoxifylline, Tocopherols/therapeutic use

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938–56.
2. Thavarajah M, Jayaram R. Uncommon presentation of medication-related osteonecrosis of the mandible in a patient with metastatic prostate cancer. *BMJ Case Rep.* 2019 Feb 26;12(2).
3. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. 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.* 2017 Jan 1;20(1):8–24.
4. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):3–23.
5. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2015 May 1;44(5):568–85.
6. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Dental Association.* 2017 Aug 1;148(8):584-594.e2.
7. Seo MH, Eo MY, Myoung H, Kim SM, Lee JH. The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2020 Feb;46(1):19–27.
8. Lyons AJ, Brennan PA. Pentoxifylline - a review of its use in osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Apr;55(3):230–4.
9. Magnusson M, Gunnarsson M, Berntorp E, Björkman S, Höglund P. Effects of pentoxifylline and its metabolites on platelet aggregation in whole blood from healthy humans. *Eur J Pharmacol.* 2008 Mar 10;581(3):290–5.
10. Delanian S, Depondt J, Lefaix J-L. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck.* 2005 Feb;27(2):114–23.
11. McCaul JA. Pharmacologic Modalities in the Treatment of Osteoradionecrosis of the Jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2014 May 1;26(2):247–52.
12. Williams WB, O’Ryan F. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015 Nov;27(4):517–25.
13. McLeod NMH, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jan;50(1):41–4.
14. Martin K, Nathwani S, Bunyan R. Medication related osteonecrosis of the jaw: an

adjunctive medical regime. *Oral Surgery*. 2018;11(4):266–72.

15. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010 Oct 9;135(11):507–11.

16. Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Domancic S, Villanueva J, Moreno B, et al. Revisión Sistemática: definición y nociones básicas. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. 2018;11(3):184–6.

17. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisión sistemática de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*. 2013 Mar 1;91(3):149–55.

18. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Nov;110(5):593–6.

19. Magremanne M, Reychler H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Feb;72(2):334–7.

20. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Oct;122(4):455–9.

21. Rebelo H, Lacerda L, Colares D, Mendez J. Mandibular Osteonecrosis Associated with Raloxifene. *J Craniofac Surg*. 2018 May;29(3):e257–9.

22. Baur DA, Altay MA, Teich S, Schmitt Oswald M, Quereshy FA. Osteonecrosis of the jaw in a patient on raloxifene: a case report. *Quintessence Int*. 2015 May;46(5):423–8.