BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y

PROYECTOS ESPECIALES DEL ÁREA DE LA SALUD.

TITULO:

EVALUACIÓN DE LA PENTOXIFILINA COMO PROFILÁCTICO EN CIRUGÍA ORAL EN PACIENTES TRATADOS CON FÁRMACOS ANTIRESORTIVOS.

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA MAXILOFACIAL

PRESENTA:

JUAN MANUEL SIDAR REYES

DIRECTOR DE TESIS

VICTOR HUGO SANTOS ENRIQUEZ

ASESOR EXPERTO

VICTOR HUGO SANTOS ENRIQUEZ

ASESOR METODOLÓGICO
MONICA HEREDIA MONTAÑO

FECHA: NOVIEMBRE 2023

CVU:2026893

DEDICATORIA

A Dios por permitirme realizar esta meta, por estar presente en mis momentos de debilidad y dudas.

A mis padres por su confianza y el apoyo incondicional que ha sido indispensable en este largo camino.

A Lúa, mi hija por su total comprensión y paciencia durante la especialidad, por ser mi mayor motivación en la vida.

A mi Abuela materna, que fue como mi madre, en paz descanse, se que estará orgullosa y feliz de ver concluida esta meta.

A Priscila que vino a alumbrar mi vida con su gran carisma, que me ha sido un pilar con su cariño en es esta ultima etapa de esta meta.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por todo el apoyo incondicional y fe en este sueño que al fin se ve concluido.

A mi hija por comprender mis ausencias aun en días importantes, con la esperanza de un mejor futuro para ambos.

A mi tío Arturo, por ser mi inspiración y mi ejemplo para seguir en el campo de la cirugía.

A Priscila por compartir noches de desvelo, por llegar a cambiar mi vida para bien y darle un nuevo motivo de felicidad.

A Javier, mi compañero de residencia el cual fue un apoyo en los días malos durante la residencia.

A mis maestros de la especialidad por ser mis mentores en la especialidad y ser parte de esta especialidad que al mismo tiempo se convierte en un estilo de vida.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y a este Hospital por darme la oportunidad de realizar esta especialidad y un sueño al cual siempre aspire.

RESUMEN

Los medicamentos antiresortivos en la actualidad son ampliamente usados actualmente por diversas especialidades médicas, tener el conocimiento de los posibles efectos adversos que tienen específicamente en los maxilares y hacer consciente al paciente del mismo para poder prevenirlos, así mismo dos de los factores de riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares por medicamentos son el desconocimiento de los efectos adversos de los pacientes y las extracciones dentales que no se realizan con un protocolo enfocado a la prevención de este padecimiento.

En México no existe reporte del uso de pentoxifilina como profiláctico en pacientes con tratamiento de fármacos que intervienen en el metabolismo óseo y son sometidos a odontectomias con riesgo de desarrollar osteonecrosis, por lo que presenta un área de oportunidad a estudiar.

TITULO

EVALUACIÓN DE LA PENTOXIFILINA COMO PROFILÁCTICO EN CIRUGÍA ORAL EN PACIENTES TRATADOS CON FÁRMACOS ANTIRESORTIVOS.

Hospital Universitario de Puebla

Investigador

Juan Manuel Sidar Reyes

Asesor experto

Victor Hugo Santos Enríquez

Asesor metodológico

Mónica Heredia Montaño

Director de tesis

Victor Hugo Santos Enríquez

Introducción.

La osteonecrosis inducida por medicamentos fue descrita en 2003 y 2004 por cirujanos maxilofaciales por casos de pacientes tratados con bifosfonatos vía intravenosa y reportaron necrosis y exposición ósea que no cicatrizaba en la región maxilofacial, identificando a esta entidad como osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos.

En 2014 se realizó una actualización por osteonecrosis de los maxilares relacionada por medicamentos (MRONJ). El cambio se justificó debido al creciente número de casos de osteonecrosis en maxilar y mandíbula asociado a otros antiresortivos y terapias anti angiogénicas (Ruggiero et al., 2014a).

La MRONJ se define como pacientes que previamente hayan sido o se encuentren en tratamiento con medicamentos antiresortivos, exposición ósea en la región maxilofacial que persista por más de 8 semanas sin historial de radioterapia en los maxilares(Ruggiero et al., 2009a).

Las terapias con antiresortivos, tales como los bifosfonatos y los inhibidores del RANKL, se utilizan comúnmente en el tratamiento de enfermedades como la osteoporosis y ciertos tipos de cáncer con metástasis óseas. Sin embargo, la administración de estos medicamentos ha sido relacionada con el riesgo de osteonecrosis de los maxilares, especialmente después de procedimientos dentales invasivos como las extracciones con una predisposición del 52 al 61%,

en pacientes con cáncer incrementa 16 veces el riesgo de MRONJ (Ruggiero et al., 2014a).

La pentoxifilina surge como un potencial coadyuvante para reducir el riesgo de ONM en pacientes en tratamiento con antiresortivos que deben ser sometidos a extracciones dentales, debido a la eficacia que ha demostrado en el manejo de MRONJ avanzada y refractaria.

Objetivos.

Objetivo general.

Determinar la efectividad de la pentoxifilina en la prevención de osteonecrosis asociada a extracciones dentales en pacientes bajo tratamiento con medicamentos antiresortivos.

Objetivos específicos.

- Comparativa de cicatrización entre pacientes que se administró pentoxifilina y pacientes que no se les administro.
- Comparativa de dolor entre pacientes que se administró pentoxifilina y pacientes que no se les administro.
- Comparativa de presencia de exudado en pacientes que se administró pentoxifilina y pacientes que no se les administro.

Material y métodos:

Diseño del estudio

De acuerdo con la intervención del agente: experimental.

De acuerdo con el objetivo: comparativo.

De acuerdo con la temporalidad: longitudinal.

De acuerdo con la recolección de datos: prospectivo

Ubicación espacio temporal**.**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Puebla, en el periodo de Marzo – Noviembre 2023

Marco muestral.

La muestra se conformó de pacientes que acuden al servicio de cirugía maxilofacial del Hospital Universitario de Puebla, con manejo medico de antiresortivos y que serán sometidos a extracciones dentales a los cuales se les organizo en 2 grupos:

Grupo I: Pacientes que se les administro pentoxifilina profiláctica, 1 semana previa a la(s) extracciones dentales.

Grupo control: Pacientes sometidos a extracciones dentales, sin administración de pentoxifilina.

Tamaño de la muestra y muestreo.

El tamaño de la muestra y el muestreo se realizó a conveniencia, no probabilístico.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión.

Pacientes bajo tratamiento farmacológico de antiresortivos.

De 40 – 90 años.

Cualquier sexo.

Pacientes que serán sometidos a extracciones dentarias.

Pacientes que aceptaron participar de forma voluntaria en el estudio.

Criterios de exclusión**.**

Pacientes que con datos de osteonecrosis asociada a medicamentos previos a extracciones dentarias por nuestro servicio.

Pacientes con datos de infección previa en sitio quirúrgico al momento de la valoración.

Pacientes que no acepten participar de forma voluntaria en el estudio.

Pacientes con antecedentes de quimioterapia o radioterapia en cabeza y cuello.

Criterios de eliminación.

Pacientes que no presenten apego al tratamiento establecido.

Resultados:

Se obtuvo una muestra de 36 pacientes diagnosticados con osteoporosis o cáncer de mama que estaban siendo tratados con ácido alendrónico o denosumab, medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades óseas. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, uno de los cuales recibió tratamiento con pentoxifilina, mientras que el otro no recibió tratamiento. El objetivo fue evaluar los efectos cicatrizantes de la pentoxifilina sobre el tejido dañado en estos pacientes.

Los dos conjuntos de pacientes fueron asignados a recibir o no tratamiento con pentoxifilina durante un período de tres semanas. Se evaluaron cinco variables clínicas para analizar su impacto en la angiogénesis y su posible función como agente antiinflamatorio para mejorar el proceso de cicatrización. Estas variables

abarcaron la presencia o ausencia de Eritema, Cicatrización, Exudado, Exposición Ósea y dolor.

Los dos grupos no muestran diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad.

No existe diferencia significativa entre grupos con relación al tiempo en el que han estado los pacientes bajo tratamiento con Ácido Alendrónico y Denosumab al inicio del estudio.

Existe una diferencia significativa entre los grupos, en donde se observa que los pacientes que recibieron el tratamiento con Pentoxifilina mostraron a lo largo de las tres semanas una reducción del eritema en comparación con el grupo de pacientes que no recibieron el tratamiento.

Existe una diferencia significativa entre los grupos para la Semana I y III, pero no para la Semana II. Esto indica que la Pentoxifilina indujo una reducción del exudado durante las dos primeras semanas de administración, en comparación con el grupo de pacientes control.

Los resultados muestran que si existe una diferencia significativa entre los grupos en cada una de las tres semanas evaluadas. Esto indica que el grado de Dolor percibido por el paciente se redujo por el tratamiento con Pentoxifilina en comparación con el grupo de pacientes control.

Conclusiones:

De acuerdo con los resultados de este estudio clínico experimental, la administración de pentoxifilina en pacientes que fueron sometidos a extracciones dentales con tratamiento de medicamentos antiresortivos con control a 3 semanas, muestra efectos benéficos respecto a la disminución de eritema, exudado y dolor posterior al procedimiento quirúrgico, por lo que se sugiere el uso de pentoxifilina como profiláctico en pacientes que serán sometidos a extracciones dentales.

ÍNDICE.

1. Antecedentes…….....14
1.1 Antecedentes Generales…….…...14
1.2 Antecedentes Específicos……..18
2. Justificación…….……..……20
3. Planteamiento del problema……21
4. Pregunta de investigación……22
5. Objetivos…….....…….……..23
5.1 Objetivos Generales...…… 23
5.2 Objetivos Específicos ……..……23
6. Material y métodos……..…24
6.1 Diseño del estudio……...…..24
6.2 Ubicación Espacio – temporal…….…….....24
6.3 Estrategia de trabajo……..…….....24

6.4 Muestreo..……..……..……..25
6.4.1 Definición de la unidad de población……..……...25
6.4.2 Selección de la muestra……..……...25
6.4.3 Criterios de selección de las unidades de muestreo..…….……..…25
6.4.3.1 Criterios de inclusió……..…….….25
6.4.3.2 Criterios de exclusión…….…….….26
6.4.3.3 Criterios de eliminación……..…….….26
6.4.4 Diseño y tipo de muestreo……..…….…..26
6.4.5 Tamaño de la muestra…….…..26
6.4.6 Definición de las variables y escalas de medición…….…...27
6.4.6.1 Variables dependientes.……..27
6.4.6.2 Variables independientes.……...27
6.4.7 Métodos de recolección de datos…….……...32
6.4.8 Análisis de datos…….……...…32
7. Logística…….…….……..33
7.1 Recursos humanos…….....33
7.2 Recursos materiales…….....33
7.3 Recursos financieros…….....33
8. Resultados …….....34
9. Discusión…….…52
10. Conclusiones…….……54
11. Conflicto de intereses……..……..55
12. Bibliografías …….……..56
13. Anexos…….…….…57
13.1 Cronograma de actividades…….…….…57
13.2 Bioética …….……..…….59
13.3 Formatos de consentimiento informado…….....60
13.4 Formatos de captura de datos…….....61

1. ANTECEDENTES.

1.1 ANTECEDENTES GENERALES.

La osteonecrosis inducida por medicamentos fue descrita en 2003 y 2004 por cirujanos maxilofaciales por casos de pacientes tratados con bifosfonatos vía intravenosa y reportaron necrosis y exposición ósea que no cicatrizaba en la región maxilofacial, identificando a esta entidad como osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos BRONJ por sus siglas en inglés (Ruggiero et al., 2009b). En 2014 se realizó una actualización por osteonecrosis de los maxilares relacionada por medicamentos (MRONJ). El cambio se justificó debido al creciente número de casos de osteonecrosis en maxilar y mandíbula asociado a otros antiresortivos y terapias anti angiogénicas (Ruggiero et al., 2014b).

Las terapias con antiresortivos, tales como los bifosfonatos y los inhibidores del RANKL, se utilizan comúnmente en el tratamiento de enfermedades como la osteoporosis y ciertos tipos de cáncer con metástasis óseas. Sin embargo, la

administración de estos medicamentos ha sido relacionada con el riesgo de osteonecrosis de los maxilares, especialmente después de procedimientos dentales invasivos como las extracciones con una predisposición del 52 al 61%, en pacientes con cáncer incrementa 16 veces el riesgo de MRONJ (Ruggiero et al., 2009b)(Ruggiero et al., 2014b)

2. Osteonecrosis de los Maxilares relacionada con medicamentos.

La MRONJ se define como pacientes que previamente hayan sido o se encuentren en tratamiento con medicamentos antiresortivos, exposición ósea en la región maxilofacial que persista por mas de 8 semanas sin historial de radioterapia en los maxilares (Ruggiero et al., 2009b).

3. Medicamentos antiresortivos.

Bifosfonatos intravenosos: son medicamentos antiresortivos que se usan para el manejo del cáncer, condiciones como hipercalcemia, eventos esqueletales relacionados con metástasis ósea, tumores sólidos de mama, próstata y pulmón, así como lesiones líticas de mieloma múltiple.(Ruggiero et al., 2014b)

Bifosfonatos orales: se encuentran aprobados para el tratamiento de osteoporosis y osteopenia.(Ruggiero et al., 2014b)

Inhibidor de RANK-L (denosumab): es un agente antiresortivo que existe como un anticuerpo completamente humanizado contra el RANK-L e inhibe la función de los osteoclastos y la resorción ósea. A diferencia de los bifosfonatos los inhibidores de RANK-l no se unen al hueso y su efecto sobre la remodelación ósea disminuye en su mayoría dentro de los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento.(Ruggiero et al., 2014b)

Medicaciones anti angiogénicas: los inhibidores de la angiogénesis interfieren con la formación de nuevos vasos sanguíneos al unirse a varias moléculas de señalización que interrumpen la cascada de la señalización de la angiogénesis. Estos nuevos medicamentos han demostrado eficacia en el tratamiento de

tumores gastrointestinales, carcinomas de células renales, tumores neuroendocrinos y otras neoplasias malignas.(Ruggiero et al., 2014b)

4. Pentoxifilina: Propiedades y Mecanismos

La pentoxifilina es un medicamento que mejora el flujo sanguíneo, reduce la inflamación y tiene propiedades inmunorreguladoras. Ha sido propuesta como un posible agente terapéutico para tratar o prevenir la ONM asociada con la administración de antiresortivos debido a sus propiedades que pueden mejorar la perfusión y reducir la inflamación en el sitio quirúrgico (Khan et al., 2017).

Efectos adversos de la pentoxifilina

5. Pentoxifilina

La pentoxifilina mejora el flujo sanguíneo periférico, reduce la viscosidad sanguínea, aumenta la flexibilidad de la membrana de las células rojas, mejora la microcirculación y mejora la oxigenación de los tejidos. Además la pentoxifilina tiene efectos antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), inhibe los fibroblastos dérmicos y aumenta la actividad de la colagenasa.(Epstein et al., 2010)

6. Estudios y Resultados

En varios estudios de investigación se han observado niveles reducidos de TNF y producción reducida de interleucina (IL)-12 entre pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con pentoxifilina.(Epstein et al., 2010)

También se ha demostrado una disminución de la citocina antiinflamatoria IL-10 y un aumento del factor de crecimiento transformante beta (TGF). La pentoxifilina también reduce la síntesis de citocinas proinflamatorias, incluido el TNF, en las lesiones aftosas recurrentes; además se informó una disminución en la duración

de la necrosis de los tejidos blandos en la necrosis asociada a la radiación. En un estudio de periodontitis experimental en ratas, la perdida ósea disminuyo con pentoxifilina.(Epstein et al., 2010)(Breik et al., 2019)

Kolokythas y cols publicaron un meta análisis en 2018 con el propósito de realizar una revisión del manejo médico para los casos avanzados y refractarios de MRONJ donde los objetivos específicos fueron medir e informar: recuperación total o mejoría significativa que no requiriera intervención quirúrgica, reducción de la puntuación del manejo medico objetivo subjetivo y evaluación analítica de la lesión (SOMA, reducción en la exposición ósea o MRONJ avanzada o refractaria cuando se trato con pentoxifilina y otros tratamiento fracasaron.(Epstein et al., 2010)

7. Conclusiones

La pentoxifilina surge como un potencial coadyuvante para reducir el riesgo de ONM en pacientes en tratamiento con antiresortivos que deben ser sometidos a extracciones dentales, debido a la eficacia que ha demostrado en el manejo de MRONJ avanzada y refractaria.

1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

LA literatura que respecta al uso de pentoxifilina como profiláctico es escasa, sin embargo se presenta como alternativa profiláctica debido a los resultados favorables en osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos una vez establecida.

Rafael Correia et al en 2020 reportaron un protocolo para el manejo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, revisión sistemática de la literatura donde refieren como efectos beneficiosos de la pentoxifilina elasticidad de los eritrocitos, reducción de la resistencia periférica vascular y reducción de la viscosidad sanguínea disminución de la adhesión leucocitaria al endotelio, incremento de la producción de prostaciclinas, inhibición de la agregación plaquetaria e inducción de anti factor de necrosis tumoral beta. La base de datos se obtuvo de PubMed y Cochrane Central, se obtuvieron 6585 artículos únicos de estos 1189 fueron relevantes para osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos y osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos, 62 artículos examinaron el uso de pentoxifilina y tocoferol de los cuales solo 4 evaluaron el valor terapéutico de la pentoxifilina/tocoferol (PENTO Protocolo) en el manejo de la osteonecrosis asociada a medicamentos con un total de 23 pacientes involucrados.(Cavalcante & Tomasetti, 2020)

Como resultados obtuvieron que las extracciones dentales fueron el factor desencadénate de la osteonecrosis, el dolor fue el único signo con mejoría completa después del tratamiento con pentoxifilina, 22 pacientes presentaron exposición ósea, se les dio seguimiento por 10.6 meses, al final del tratamiento con el protocolo PENTO no hubo evidencia de dolor, salida de secreciones, exposición ósea y en los casos de exposición ósea hubo reducción en cuanto al tamaño. (Cavalcante & Tomasetti, 2020)

Como conclusión el protocolo PENTO resulto efectivo como un manejo no invasivo en la osteonecrosis de los maxilares asociados a medicamentos.(Cavalcante & Tomasetti, 2020)

J. Li y W. Wang en 2020 publicaron una revisión sobre los efectos positivos de la pentoxifilina en la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, donde refieren dentro de los efectos de la pentoxifilina la prevención de fibrosis de la medula ósea, además que reportan que la pentoxifilina puede promover la osteogénesis en el estroma celular de la medula ósea y restaura completamente la masa ósea, dureza y características minerales en conejos con osteopenia; por los efectos antes mencionados refiere el uso de pentoxifilina como profiláctico previo a extracciones dentales en pacientes con tratamiento antiresortivo.(Li & Wang, 2020)

En 2023 Seban y Perez presentan un artículo donde evalúan el protocolo PENTO como método preventivo, en una serie de seis pacientes los cuales fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos orales y bajo tratamiento antiresortivo u antiangiogenico, cinco de los paciente con tratamiento de bifosfonatos nitrogenados, se empleo el protocolo PENTO por un periodo de 1 mes posterior a cualquier procedimiento, se dio control por hasta 6 meses por medio de tomografías, se observó adecuada cicatrización ósea sin datos de osteonecrosis a largo plazo.(Alfred SEBAN & Steven Perez, 2023)

2. JUSTIFICACIÓN

En México no existe reporte del uso de pentoxifilina como profiláctico en pacientes con tratamiento de fármacos que intervienen en el metabolismo óseo y son sometidos a odontectomias con riesgo de desarrollar osteonecrosis, por lo que presenta un área de oportunidad a estudiar.

En la literatura mundial encontramos diversos estudios en los cuales se encuentra bien establecido un protocolo terapéutico para la osteonecrosis per se, con resultados favorables, sin embrago se cuenta con muy poca literatura que estudie el uso de pentoxifilina como profiláctico, los estudios con los que se cuenta demuestran una evolución favorable.

La relevancia de este estudio es poder establecer un protocolo que reduzca el riesgo de osteonecrosis asociada a medicamentos antiresortivos en pacientes que serán sometidos a extracciones dentales y evitar un manejo quirúrgico mutilante; cabe recordar que una vez establecida la osteonecrosis asociada a medicamentos repercute de manera directa con la calidad de vida del paciente.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los medicamentos antiresortivos en la actualidad son ampliamente usados actualmente por diversas especialidades médicas, tener el conocimiento de los posibles efectos adversos que tienen específicamente en los maxilares y hacer consciente al paciente del mismo para poder prevenirlos, así mismo dos de los factores de riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares por medicamentos son el desconocimiento de los efectos adversos de los pacientes y las extracciones dentales que no se realizan con un protocolo enfocado a la prevención de este padecimiento.

En la bibliografía se muestran diferentes porcentajes respecto a la incidencia de osteonecrosis de los maxilares por medicamentos asociada a extracciones dentales, con un porcentaje que va del 52 al 61%.

La importancia de contar con un protocolo preoperatorio el cual disminuya el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares por medicamentos nos permite evitar procedimiento invasivos y mutilantes, así como patologías agregadas tales como fracturas patológicas, infecciones cervicofaciales secundaria a MRONJ.

El uso de terapia farmacológica profiláctica para las extracciones dentales en pacientes bajo terapia con medicamentos que interfieren en el metabolismo óseo no se encuentra bien definido. El procedimiento de extracciones dentales es un procedimiento de rutina y un factor de riesgo con una alta probabilidad de desarrollar osteonecrosis de los maxilares. La administración de pentoxifilina preoperatoria en pacientes con tratamiento de fármacos antiresortivos ha sido poco estudiada, sin embargo, en paciente con MRONJ ya establecida o refractaria ha demostrado una reducción tanto en la sintomatología, como en la cicatrización siendo esta menor.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad de la pentoxifilina profiláctica en pacientes con terapia antiresortiva para reducir riesgo de osteonecrosis en extracciones dentales?

El uso de pentoxifilina como profiláctico reduce 40% el riesgo de osteonecrosis en pacientes que serán sometidos a extracciones dentales y se encuentran bajo terapia antiresortiva

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la efectividad de la pentoxifilina en la prevención de osteonecrosis asociada a extracciones dentales en pacientes bajo tratamiento con medicamentos antiresortivos.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Comparativa de cicatrización entre pacientes que se administró pentoxifilina y pacientes que no se les administro.
- Comparativa de dolor entre pacientes que se administró pentoxifilina y pacientes que no se les administro.
- Comparativa de presencia de exudado en pacientes que se administró pentoxifilina y pacientes que no se les administro.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

De acuerdo con la intervención del agente: experimental.

De acuerdo con el objetivo: comparativo.

De acuerdo con la temporalidad: longitudinal.

De acuerdo con la recolección de datos: prospectivo

6.2. UBICACIÓN ESPACIO – TEMPORAL.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Puebla, en el periodo de Marzo – Noviembre 2023

6.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO

1. se sometió el protocolo a evaluación y aprobación por el comité de ética e investigación del Hospital Universitario de Puebla.

2. Se invito a los pacientes a participar en el estudio, informándoles las implicaciones clínicas, los que cumplieron con los criterios de selección y aceptaron participar voluntariamente, se les entrego un consentimiento informado y se les aplico un cuestionario sobre el medicamento que se encontraban tomando, el tiempo de administración del mismo, características imagenológicas previas a extracciones dentales.

3. Diagnóstico de focos sépticos intraorales en pacientes con terapia antiresortiva.

4. Se administro pentoxifilina 400mg cada 12 horas 1 semana previa a la(s) extracción(es) dental (es).

5. Se realizo extracción de focos sépticos intraorales por residentes de Cirugía Maxilofacial en las instalaciones de la consulta de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario de Puebla.

6. Se inicio antibioticoterapia con amoxicilina 500mg cada 8 horas por 7 días, analgesia con paracetamol 500mg cada 8 horas por 5 días y se continuo con pentoxifilina 400mg cada 12 horas por 3 semanas.

7. Se realizo control semanal durante tres semanas donde se evaluó presencia de eritema, cicatrización alveolar, presencia de exudado purulento, exposición ósea y dolor.

8. Se elaboró una base de datos con los resultados obtenidos.

6.4. MUESTREO

6.4.1. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN

Pacientes con expediente completo bajo tratamiento de antiresortivos que fueron sometidos a extracciones dentales en el periodo de marzo a noviembre de 2023 en el servicio de cirugía maxilofacial del Hospital Universitario de Puebla.

6.4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra se conformó de pacientes que acuden al servicio de cirugía maxilofacial del Hospital Universitario de Puebla, con manejo medico de antiresortivos y que serán sometidos a extracciones dentales a los cuales se les organizo en 2 grupos:

Grupo I: Pacientes que se les administro pentoxifilina profiláctica, 1 semana previa a la(s) extracciones dentales.

Grupo control: Pacientes sometidos a extracciones dentales, sin administración de pentoxifilina.

6.4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO

6.4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes bajo tratamiento farmacológico de antiresortivos.
- De 40 – 90 años.
- Cualquier sexo.
- Pacientes que serán sometidos a extracciones dentarias.
- Pacientes que aceptaron participar de forma voluntaria en el estudio.

6.4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que con datos de osteonecrosis asociada a medicamentos previos a extracciones dentarias por nuestro servicio.
- Pacientes con datos de infección previa en sitio quirúrgico al momento de la valoración.
- Pacientes que no acepten participar de forma voluntaria en el estudio.
- Pacientes con antecedentes de quimioterapia o radioterapia en cabeza y cuello.

6.4.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no presenten apego al tratamiento establecido

6.4.4. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

El tamaño de la muestra y el muestreo se realizó a conveniencia, no probabilístico.

6.4.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se obtuvo un total de 50 pacientes de los cuales se eliminaron 14 por no contar con el 80% de las variables a estudiar.

El tamaño definitivo de la muestra fue de 36 pacientes.

6.4.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

6.4.6.1. VARIABLES DE ESTUDIO

6.4.6.1.1. VARIABLES DEPENDIENTES.

- Eritema local.
- Cicatrización alveolar.
- Presencia de exudado en herida quirúrgica.
- Exposición ósea en sitio quirúrgico.
- Dolor.

6.4.6.1.2. VARIABLES INDEPENDIENTES.

- Edad.
- Sexo.
- Tiempo de administración del bifosfonato.
- Medicamento administrado.
- Ensanchamiento del ligamento periodontal.
- Esclerosis ósea radiográfica.
- Administración de pentoxifilina.

6.4.6.2. OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variables Dependientes.	Definición conceptual	Definición Operacional.	Instrumento de medición	Escala	Valor
Eritema local.	Enrojecimiento en la mucosa oral.	Enrojecimiento en la mucosa oral durante el proceso de cicatrización.	Escala visual.	Dicotómica	Presente Ausente.
Cicatrización Alveolar.	Reparación total de la herida.	Procesos de reparación del lecho quirúrgico.	Escala visual.	Dicotómica	Cerrado. Abierto.
Presencia de exudado en herida quirúrgica.	Presencia de productos de degradación por un proceso infeccioso.	Datos de infección de la herida quirúrgica.	Escala visual	Dicotómica.	Presente. Ausente.
Exposición ósea en sitio quirúrgico.	Presencia de hueso no cubierto por mucosa de revestimiento.	Hueso expuesto al medio oral con datos de necrosis ósea.	Escala visual	Dicotómica.	Presente. Ausente.

Dolor	Percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser mas o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente una parte del cuerpo.	Percepción subjetiva de la escala visual numérica.	Escala visual numérica.	Escala de razón.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Variables Independientes.	Definición conceptual	Definición operacional	Instrumento de medición	Escala	Valor
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Edad cumplida en años.	Cuestionario.	Dimensional	Años cumplidos
Sexo	Condición orgánica que distingue machos de hembras.	Genero.	Cuestionario	Dicotómica	Masculino Femenino.
Tiempo de administración del bifosfonato	Duración del tratamiento desde su primera administración hasta la fecha del estudio.	Tiempo de administración del fármaco.	Cuestionario	Dimensional	Meses.
Medicamento administrado.	Fármaco administrado que interviene en el metabolismo óseo	Terapia farmacológica antiresortiva	Cuestionario	Escala nominal.	1 Ac. Alendronico. 2 Ac. Zolendronico. 3Denosumab 4Raloxifeno

Variables Independientes.	Definición conceptual	Definición operacional	Instrumento de medición	Escala	Valor
Datos radiográficos	Cambios radiográficos evaluables en una ortopantomografía.	Cambios en la Radiolucidez y opacidades sugerentes de alteraciones óseas.	Radiografía.	Dicotómica	Presente Ausente
Pentoxifilina	La pentoxifilina es una metilxantina que pertenece al grupo de los derivados purínicos.	Medicamento usado como tratamiento coadyuvante en la osteonecrosis.	Cuestionario	Dicotómica	Presente Ausente

6.4.7. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Formato personalizado de recolección de las variables clínicas a estudiar.

2. Hoja de recolección de datos obtenidos de la historia clínica y formato personalizado, la cual se realizó en Excel.

3. Los datos obtenidos se vaciaron en un paquete estadístico.

6.4.8. ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos se vaciaron en un paquete estadístico r&r estudio, se aplicará estadísticas descriptivas con medidas de dispersión y tendencia central para obtener el comportamiento poblacional.

Al comprobar el comportamiento de la población se aplicaron pruebas de normalidad Shapiro-Wilk ($p<0.05$). Para las variables numéricas como edad, TAM y dolor se determinó que solo la variable de edad sigue una distribución normal por lo que se aplico una prueba t student de dos colas, en cuanto a TAM se aplico la U de Mann-Whutney de dos colas.

7. LOGÍSTICA

7.1. RECURSOS HUMANOS

Residentes de cirugía maxilofacial del Hospital Universitario de Puebla.

Dr. Victor Hugo Santos Enríquez, medico adscrito al servicio de cirugía maxilofacial del Hospital Universitario de puebla.

MC Mónica Heredia Montaño, Jefa del servicio de Cirugía General.

7.2. RECURSOS MATERIALES

Cuadro básico de medicamentos del HUP.

Instalaciones propias del HUP.

Se conto con recursos propios del HUP.

7.3. RECURSOS FINANCIEROS

Este proyecto no conto con financiamiento, el medicamento fue adquirido por el paciente en los casos de pacientes no derechohabientes.

8. RESULTADOS

Datos descriptivos de la muestra

Se obtuvo una muestra de 36 pacientes diagnosticados con focos sépticos intraorales que ameritaban extracción(es) dental(es) que estaban siendo tratados con ácido alendrónico o denosumab, medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades óseas. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, uno de los cuales recibió tratamiento con pentoxifilina, mientras que el otro no recibió tratamiento. El objetivo fue Determinar la efectividad de la pentoxifilina en la prevención de osteonecrosis asociada a extracciones dentales en pacientes bajo tratamiento con medicamentos antiresortivos.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes incluidos en el estudio

Pacientes	Total	CTRL	Tx
n	36	18	18
Edad (años)	58.94 ± 11.20	63.17 ± 11.29	54.72 ± 9.63
Tiempo de administración de medicamentos - TAM (meses)	34.92 ± 20.15	38.17 ± 18.69	31.67 ± 21.55
Medicamento administrado (MA) **(Ac. Alendrónico/**	28/8	14/4	14/4

Denosumab)			
Ensanchamiento del ligamento periodontal (Presente/Ausente)	28/8	14/4	14/4
Áreas de Esclerosis (Presente/Ausente)	22/14	15/3	7/11

**La edad y el TAM está expresada como la media ± la desviación estándar el resto de las variables están expresada como la frecuencia.

Los dos conjuntos de pacientes fueron asignados a recibir o no tratamiento con pentoxifilina durante un período de tres semanas. Se evaluaron cinco variables clínicas para analizar su impacto en la angiogénesis y su posible función como agente antiinflamatorio para mejorar el proceso de cicatrización. Estas variables abarcaron la presencia o ausencia de Eritema, Cicatrización, Exudado, Exposición Ósea y dolor.

Tabla 2. Frecuencia de la presencia o ausencia de las variables clínicas asociadas con el proceso de cicatrización inducido por Pentoxifilina

Control (CTRL)	**Semana I**	**Semana II**	**Semana III**
Eritema (Presente/Ausente)	11/7	9/9	7/11
Cicatrización (Presente/Ausente)	16/2	13/5	16/2
Exudado (Presente/Ausente)	8/10	7/11	7/11
Exposición Ósea (Presente/Ausente)	3/15	3/15	3/15

Dolor (0-10)	4.50 ± 2.06	4.00 ± 2.00	3.61 ± 1.85

Tratamiento (Tx)	**Semana I**	**Semana II**	**Semana III**
Eritema (Presente/Ausente)	5/13	1/17	1/17
Cicatrización (Presente/Ausente)	12/6	17/1	17/1
Exudado (Presente/Ausente)	0/18	0/18	2/16
Exposición Ósea (Presente/Ausente)	1/17	1/17	0/18
Dolor (0-10)	2.77 ± 1.21	1.22 ± 1.26	0.88 ± 1.45

**La escala de dolor está expresada como la media ± la desviación estándar el resto de las variables están expresada como la frecuencia.

Análisis estadísticos

Las variables numéricas y ordinales se analizaron para determinar la normalidad. Se aplicó una prueba Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de los valores residuales ($p < 0.05$). Tomando como criterio este análisis se determinó si las comparaciones de grupos se analizaron con una prueba paramétrica o no paramétrica.

Para las variables numéricas como edad, TAM y dolor se determinó que solo la variable edad sigue una distribución normal ($W = 0.8812$; $p = 0.0011$) mientras que TAM ($W = 0.9671$; $p = 0.3521$) y la escala de dolor ($W = 0.8940$; $p = 0.0024$) no provienen de una distribución normal. Con base en este resultado se aplicaron las pruebas estadísticas correspondientes. El resto de las variables son categóricas por lo que su tratamiento fue diferente.

1. **Comparación de grupos de las variables demográficas y clínicas: CTRL vs Tx**

Edad

Se comparó la edad de los pacientes mediante una prueba *t student* de dos colas con un valor $p < 0.05$.

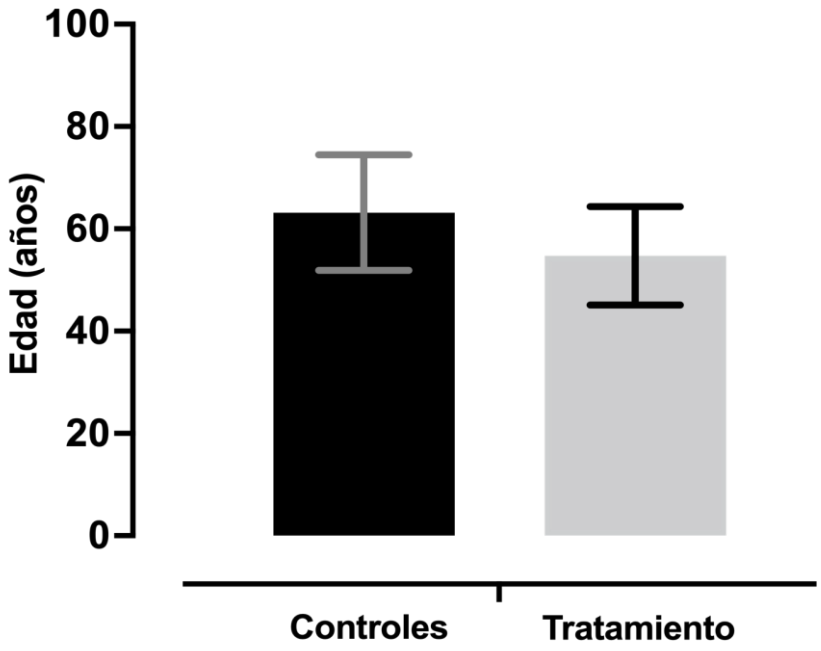


Figura 1. Comparación de la Edad entre ambos grupos de estudio. Los datos están expresados como la media ± la desviación estándar.

Los resultados muestran una $p = 0.0213$, $t = 2.413$ y un $df = 34$. Esto significa que los dos grupos no muestran diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad por lo que se puede considerar que la edad entre los grupos genera un efecto sobre las variables clínicas empleadas para determinar el efecto del tratamiento con Pentoxifilina.

Tiempo de administración de medicamentos (TAM)

Se comparó el tiempo de administración de medicamentos (TAM) de los pacientes mediante una prueba *U de Mann-Whitney* de dos colas con un valor $p < 0.05$.

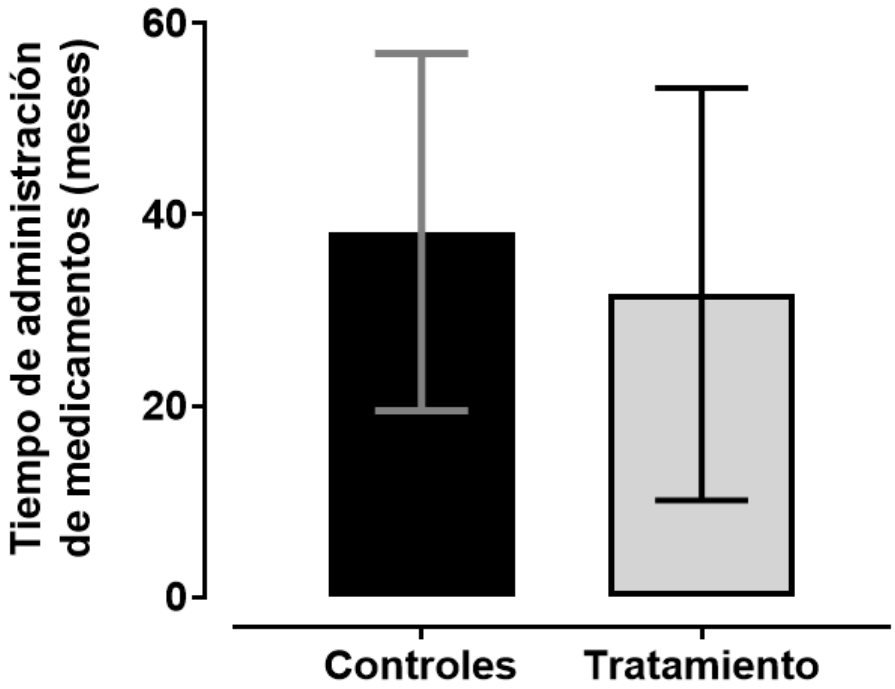


Figura 2. Comparación entre ambos grupos del tiempo de la administración de medicamentos, Ácido Alendrónico y Denosumab. Los datos están expresados como la media ± la desviación estándar.

Los resultados muestran una $p = 0.3680$ y $U = 135.50$. Esto significa que no existe diferencia significativa entre grupos con relación al tiempo en el que han estado los pacientes bajo tratamiento con Ácido Alendrónico y Denosumab al inicio del estudio.

Las variables Medicamento Administrado (MA), Ensanchamiento del Ligamento Periodontal (ELP) y Áreas de Esclerosis se analizaron con una prueba Chi-cuadrada.

Medicamento Administrado (MA)

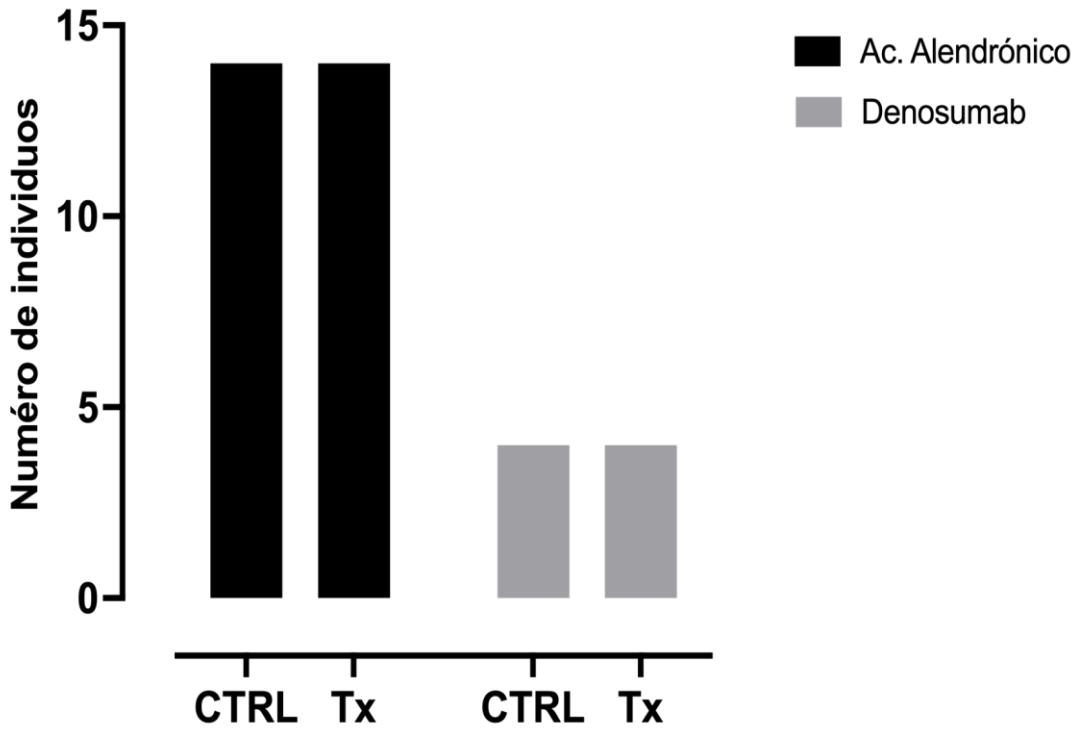


Figura 3. Comparación entre grupos de la ingesta de medicamentos, Ácido Alendrónico y Denosumab.

Los resultados para la variable MA muestran una p = 0.9999, Chi-cuadrada = 0.000 y un df = 1. Los resultados muestran que no existe diferencia significativa entre los grupos ya que se encuentran balanceados en términos de cuántos individuos de cada grupo estaban recibiendo Ácido Alendrónico o Denosumab.

Ensanchamiento del Ligamento Periodontal (ELP)

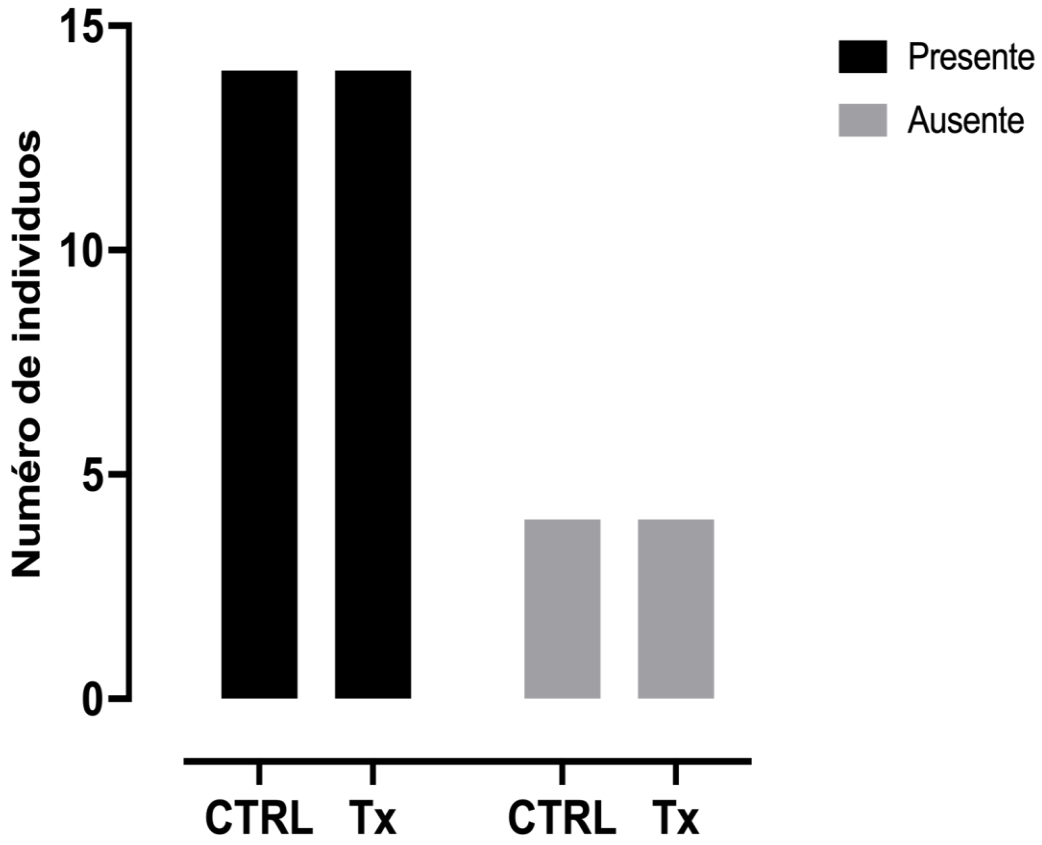


Figura 4. Comparación entre grupos de la presencia o ausencia de Ensanchamiento Ligamento Periodontal en los pacientes al inicio del estudio

Los resultados para la variable ELP muestran una p = 0.9999, Chi-cuadarda = 0.000 y un df = 1. Los resultados muestran que no existe diferencia significativa entre los grupos ya que se encuentran balanceados en términos de cuántos individuos presentan o no ELP al inicio del estudio.

Áreas de Esclerosis

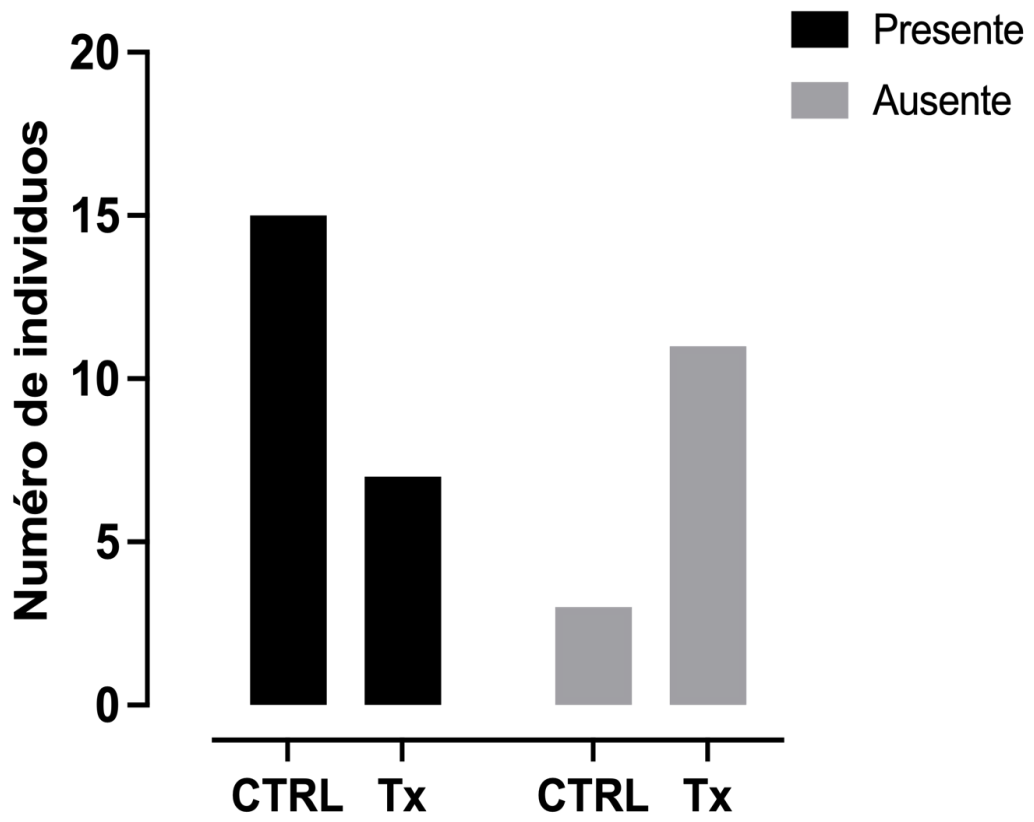


Figura 5. Comparación entre grupos de la presencia o ausencia de Áreas de Esclerosis en los pacientes al inicio del estudio.

Los resultados para la variable Áreas de Esclerosis muestran una p = 0.0062, Chi-cuadrada = 7.481 y un df = 1. Los resultados muestran que, si existe una diferencia significativa entre los grupos, indicando que los pacientes que recibieron el tratamiento con Pentoxifilina inicialmente tenían una menor incidencia de áreas

de esclerosis en comparación con el grupo de pacientes control que no recibió la Pentoxifilina.

2. Comparación de grupos de las variables clínicas asociadas con los efectos del tratamiento: CTRL vs Tx

Las variables Eritema, Cicatrización, Exudado y Exposición Ósea se analizaron con una prueba *Chi-cuadrada*, mientras que los puntajes obtenidos de la escala de Dolor se analizaron con una prueba ANOVA de dos vías de medidas repetidas, con corrección de p-valores con el método de *False Discovery Rate* (FDR). Para ambos casos se establece una $p < 0.05$.

2.1 Eritema

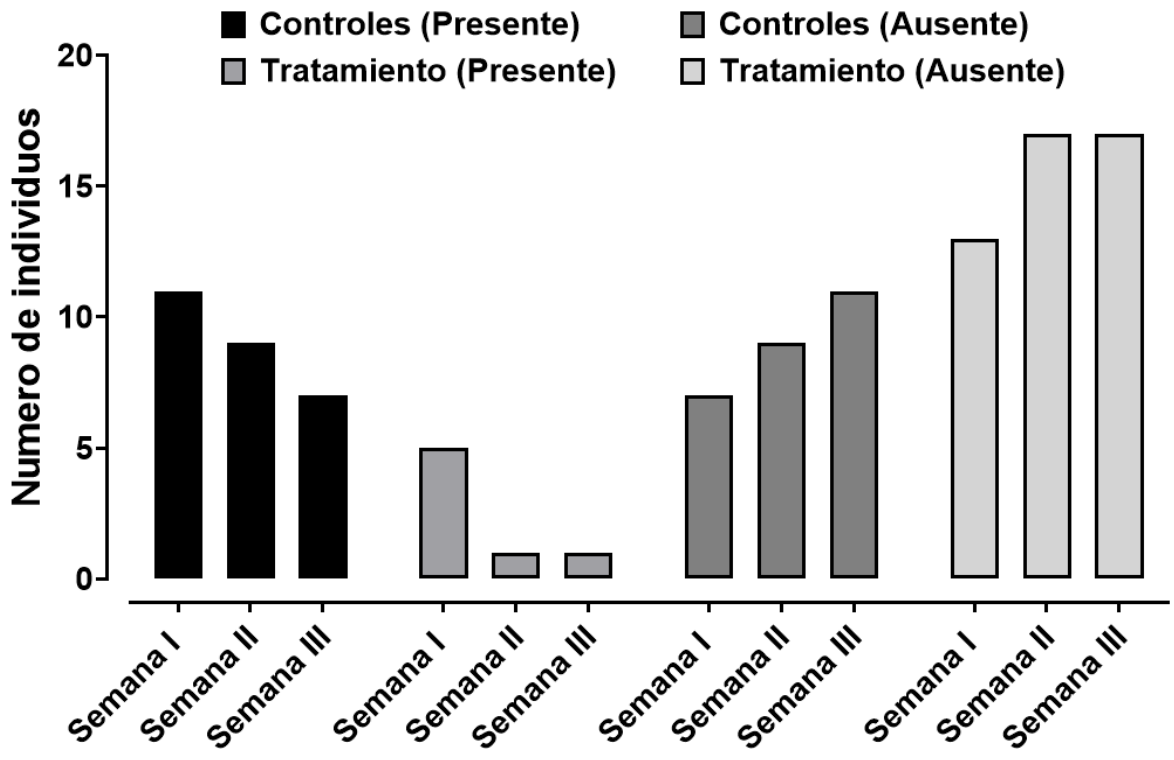


Figura 6. Comparación entre grupos de la presencia o ausencia de Eritema durante el tratamiento con Pentoxifilina.

Los resultados obtenidos para la variable Eritema para la Semana 1, $p = 0.0442$, Chi-cuadrada = 4.050 y un df = 1, para la Semana II una $p = 0.002$, Chi-cuadrada

= 8.862 y un df = 1 y para la Semana III una p = 0.016, Chi-cuadrada = 0.5.786 y un df = 1. Estos resultados muestran que, si existe una diferencia significativa entre los grupos, en donde se observa que los pacientes que recibieron el tratamiento con Pentoxifilina mostraron a lo largo de las tres semanas una reducción del eritema en comparación con el grupo de pacientes que no recibieron el tratamiento. Este efecto, se observó desde la semana uno hasta la semana III, lo que indica que fue un efecto constante con respecto al tiempo.

2.2 Cicatrización

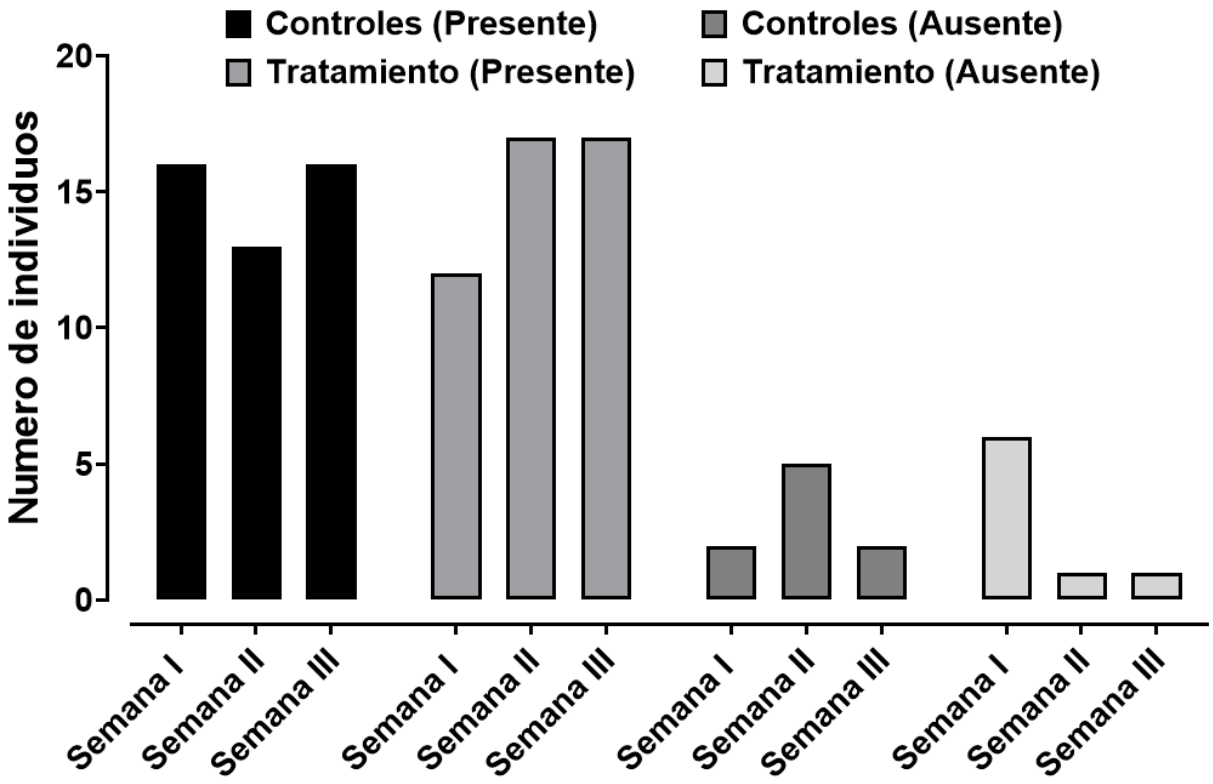


Figura 7. Comparación entre grupos de la presencia o ausencia de Cicatrización durante el tratamiento con Pentoxifilina.

Los resultados obtenidos para la variable Cicatrización para la Semana I, p = 0.108, Chi-cuadrada = 2.571 y un df = 1, para la Semana II una p = 0.073, Chi-cuadrada = 3.200 y un df = 1 y para la Semana III una p = 0.546, Chi-cuadrada = 0.363 y un df = 1. Con estos resultados se muestra que no existe una diferencia significativa entre los grupos para ninguna de las tres semanas evaluadas. Esto indica que la mejora en el proceso de cicatrización inducido por Pentoxifilina no fue significativa en comparación con el grupo de pacientes control.

2.3 Exudado

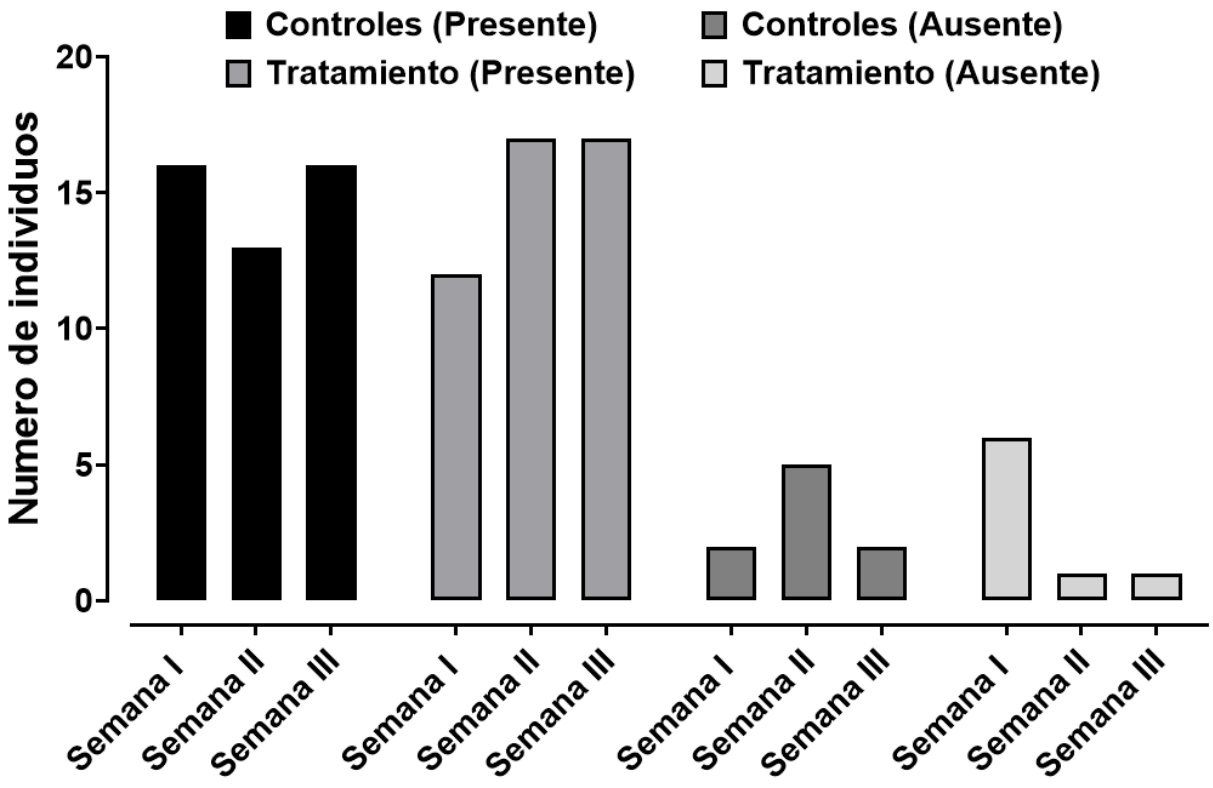


Figura 8. Comparación entre grupos de la presencia o ausencia de Exudado durante el tratamiento con Pentoxifilina.

Los resultados obtenidos para la variable Exudado para la Semana I, p = 0.001, Chi-cuadrada = 10.290 y un df = 1, para la Semana II una p = 0.032, Chi-cuadrada = 8.690 y un df = 1 y para la Semana III una p = 0.0543, Chi-cuadrada = 3.704 y un df = 1. Estos resultados muestran que, si existe una diferencia significativa entre los grupos para la Semana I y III, pero no para la Semana III. Esto indica que la Pentoxifilina indujo una reducción del exudado durante las dos primeras semanas de administración, en comparación con el grupo de pacientes control.

2.4 Exposición Ósea

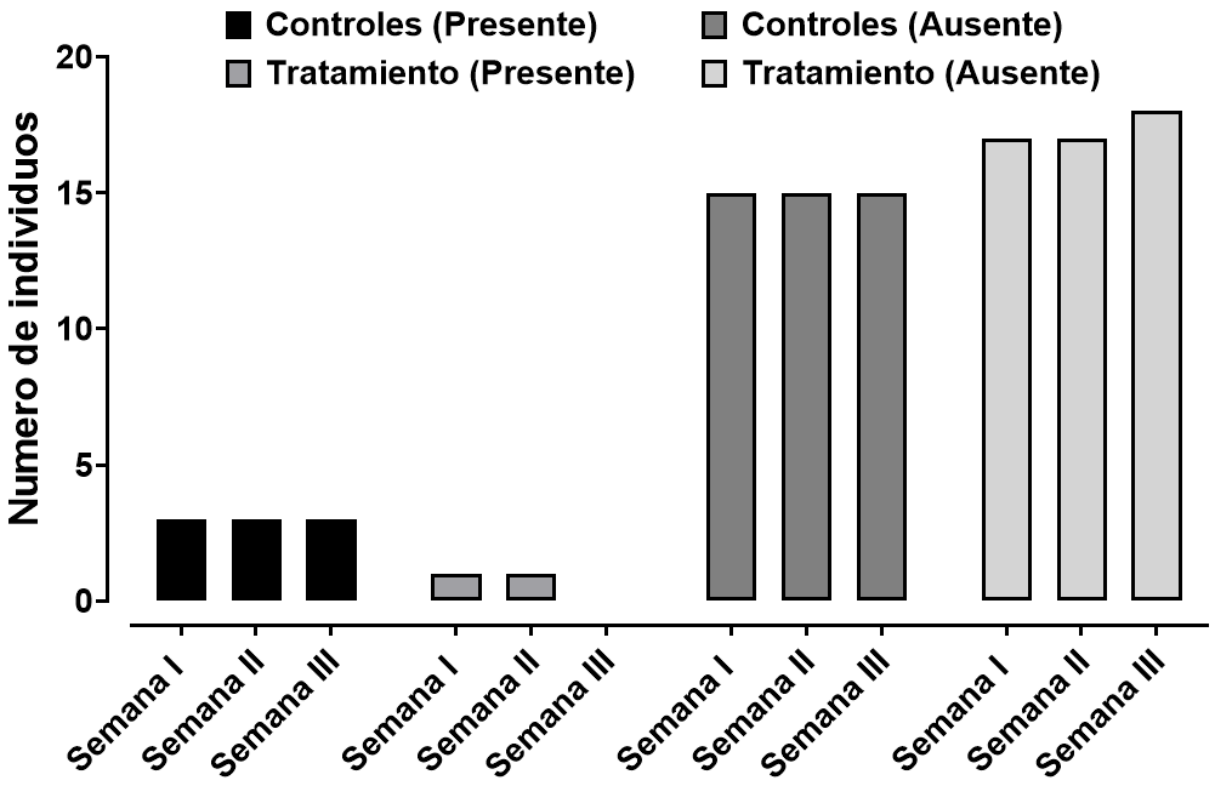


Figura 9. Comparación entre grupos de la presencia o ausencia de Exposición Ósea durante el tratamiento con Pentoxifilina.

Los resultados obtenidos para la variable Exposición Ósea para la Semana I, p = 0.288, Chi-cuadrada = 1.125 y un df = 1, para la Semana II una p = 0.288, Chi-cuadrada = 1.125 y un df = 1 y para la Semana III una p = 0.070, Chi-cuadrda = 3.273 y un df = 1. Los resultados muestran que no existe una diferencia significativa entre los grupos para ninguna de las tres semanas evaluadas. Esto indica que la Exposición Ósea no se vio afectada por el tratamiento con Pentoxifilina en comparación con el grupo de pacientes control.

2.4 Escala de Dolor

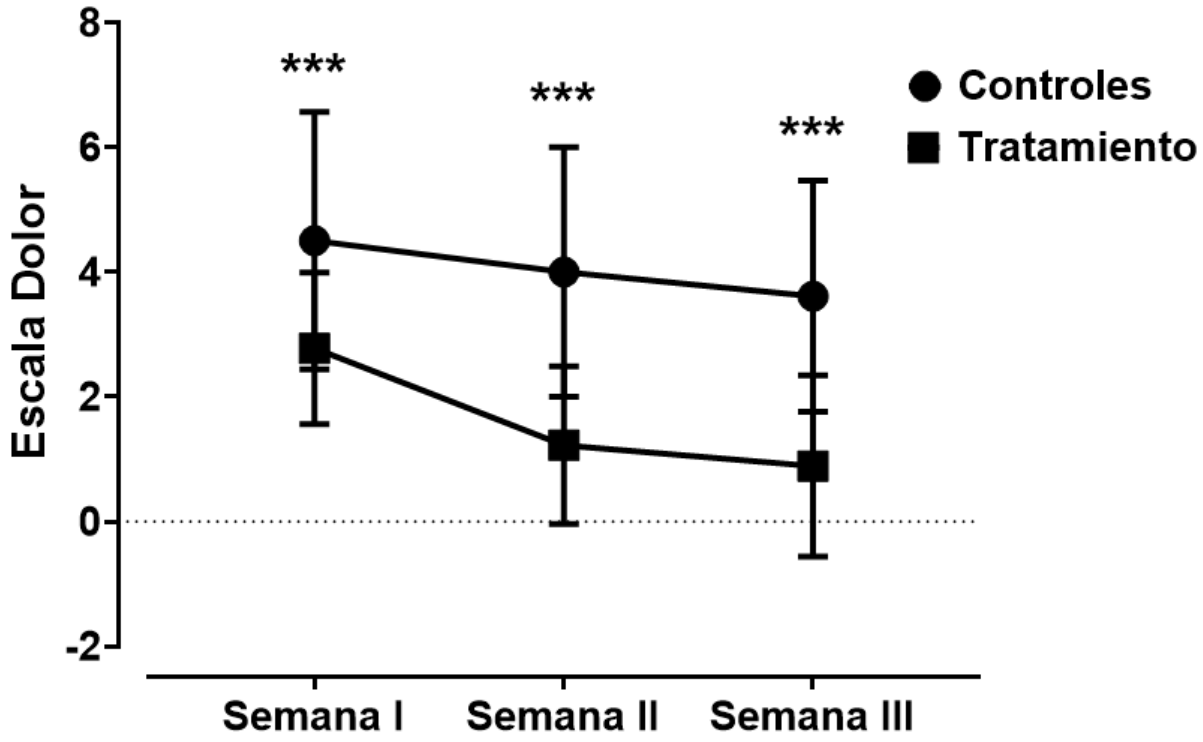


Figura 10. Comparación entre grupos de la escala de Dolor durante el tratamiento con Pentoxifilina. Los datos están expresados como la media ± la desviación estándar.

Los resultados para la variable de la escala de Dolor muestran que para la Semana I una p = 0.005, t = 3.049, df = 27.51 para la Semana II una p = 0.000, t = 4.982, df = 28.70 y para la Semana III una p = 0.000, t = 4.910, df = 32.16. Los resultados muestran que si existe una diferencia significativa entre los grupos en cada una de las tres semanas evaluadas. Esto indica que el grado de Dolor percibido por el paciente se redujo por el tratamiento con Pentoxifilina en comparación con el grupo de pacientes control. Que no recibió el tratamiento.

3. **Comparación longitudinal intragrupo (Grupo Tratamiento) de las variables clínicas asociadas con los efectos del tratamiento con Pentoxifilina**

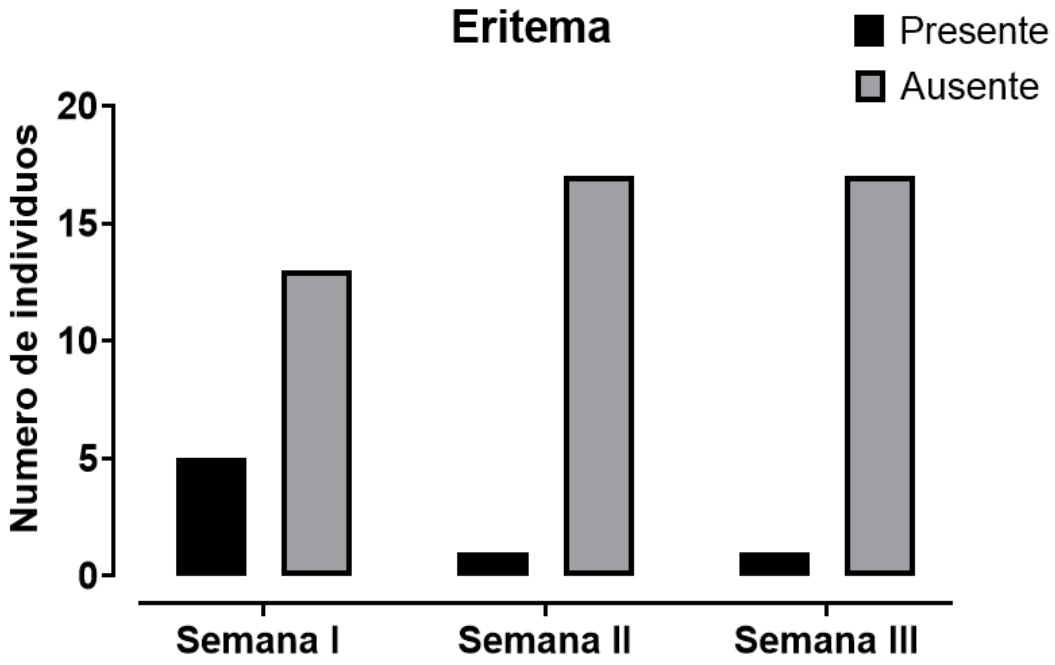


Figura 11. Comparación longitudinal del efecto de la Pentoxifilina sobre la presencia de Eritema en pacientes tratados durante tres semanas.

Los resultados para la variable Eritema muestran para la Semana I en comparación con la Semana II presenta una p = 0.073, Chi-cuadrada = 3.200 y un df = 1 mientras que la Semana I en comparación con la Semana III presenta una p = 0.073, Chi-cuadrada = 3.200 y un df = 1 y la Semana II en comparación con la Semana III presenta una p = 0.999, Chi-cuadrada = 0.000 y un df = 1. Los resultados muestran que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las tres semanas que los pacientes recibieron el tratamiento con Pentoxifilina. Esto indica que a nivel intragrupo el tratamiento no mostro una reducción progresiva drástica sobre la presencia de Eritema en estos pacientes. Sin bien se observa una reducción en la presencia se Eritema entre la Semana I y las Semanas II y III, esta no resulto ser significativa. No obstante, se observó una tendencia hacia la reducción del Eritema.

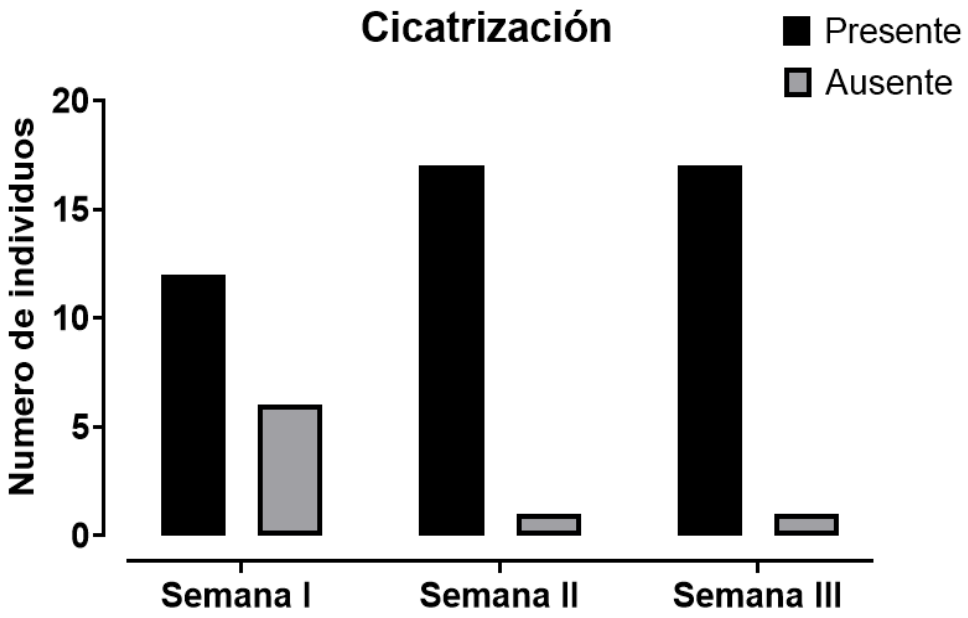


Figura 12. Comparación longitudinal del efecto de la Pentoxifilina sobre la Cicatrización en pacientes tratados durante tres semanas.

Los resultados para la variable Cicatrización muestran para la Semana I en comparación con la Semana II presenta una p = 0.035, Chi-cuadrada = 4.433 y un df = 1 mientras que la Semana I en comparación con la Semana III presenta una p = 0.035, Chi-cuadrada = 4.433 y un df = 1 y la Semana II en comparación con la Semana III presenta una p = 0.999, Chi-cuadrada = 0.000 y un df = 1. Los resultados muestran que si existe una diferencia estadísticamente significativa entre la Semana I y la Semana II y III sobre la mejora en el proceso de Cicatrización en los pacientes recibieron el tratamiento con Pentoxifilina. Esto indica que a nivel intragrupo el tratamiento si mostró un incremento en el proceso de Cicatrización que se observó principalmente en la Semana I y que se acentuó para la Semana II y III, ya que, en estas dos últimas semanas, ya no se observó ninguna mejora en el proceso de Cicatrización.

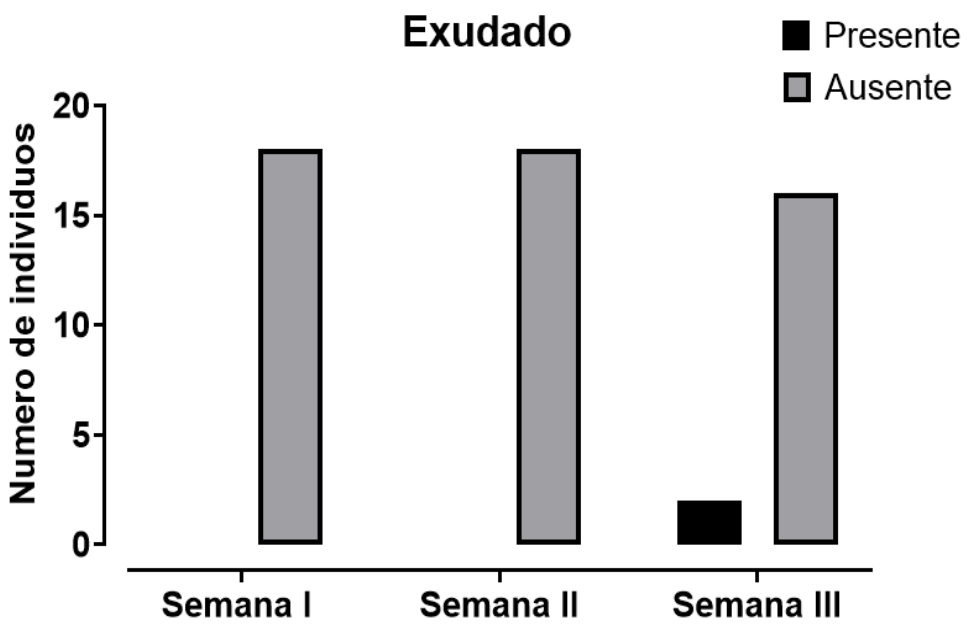


Figura 13. Comparación longitudinal del efecto de la Pentoxifilina sobre la presencia de Exudado en pacientes tratados durante tres semanas.

Los resultados para la variable Exudado muestran para la Semana I en comparación con la Semana II presenta una p = NA, Chi-cuadrada = NA y un df = NA mientras que la Semana I en comparación con la Semana III presenta una p = 0.1456, Chi-cuadarda = 2.118 y un df = 1 y la Semana II en comparación con la Semana III presenta una p = 0.1456, Chi-cuadrada = 2.118 y un df = 1. Para la comparación de la Semana I y II no se obtuvo ningún resultado ya que al ser muestras iguales el análisis no se puede llevar a cabo. Los resultados muestran que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las tres semanas que los pacientes recibieron el tratamiento con Pentoxifilina sobre la presencia de Exudado. Esto indica que a nivel intragrupo el tratamiento no mostró un incremento significativo en la presencia de Exudado.

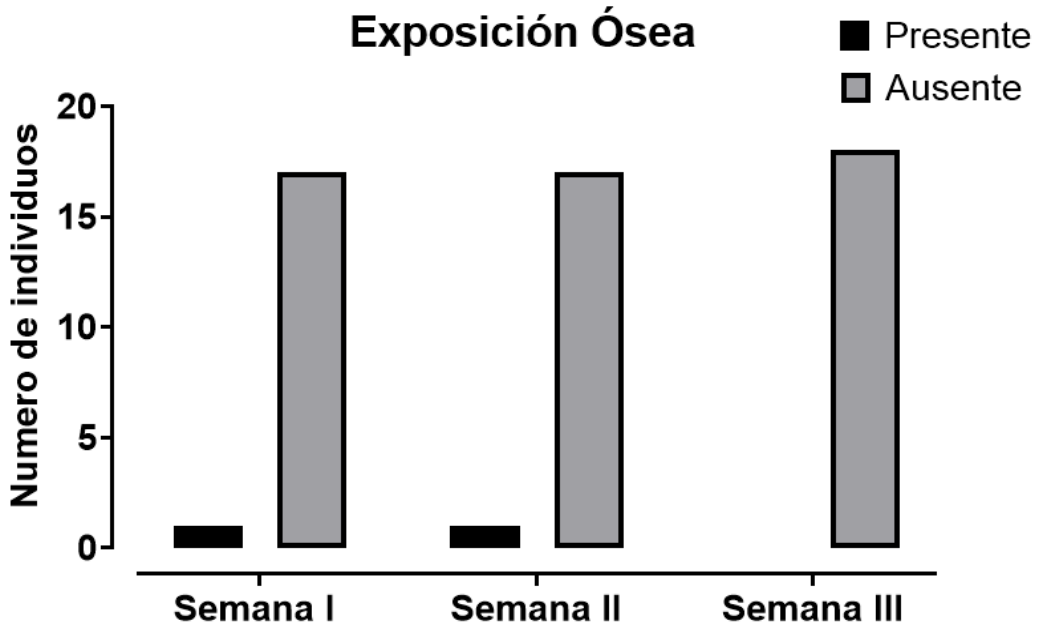


Figura 12. Comparación longitudinal del efecto de la Pentoxifilina sobre la presencia de Exposición Ósea en pacientes tratados durante tres semanas.

Los resultados para la variable Exposición Ósea muestran para la Semana I en comparación con la Semana II presenta una p = 0.9999, Chi-cuadrada = 0.000 y un df = 1 mientras que la Semana I en comparación con la Semana III presenta una p = 0.3105, Chi-cuadrada = 1.029 y un df = 1 y la Semana II en comparación con la Semana III presenta una p = 0.3105, Chi-cuadrada = 1.029 y un df = 1. Los resultados muestran que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las tres semanas que los pacientes recibieron el tratamiento con Pentoxifilina sobre la presencia de Exposición Ósea. Esto indica que a nivel intragrupo el tratamiento no mostró un incremento significativo en la presencia de Exposición Ósea.

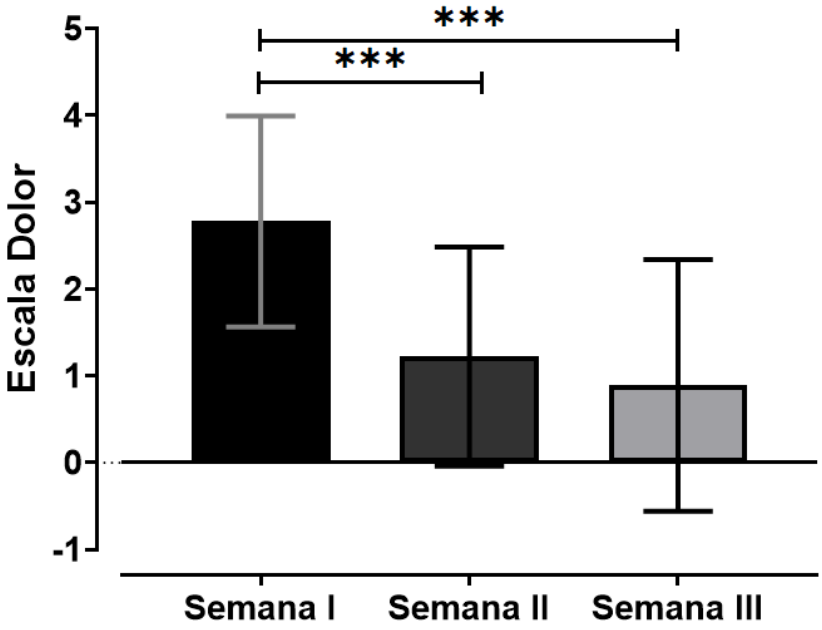


Figura 12. Comparación longitudinal del efecto de la Pentoxifilina sobre la percepción de Dolor en pacientes tratados durante tres semanas. Los datos están expresados como la media ± la desviación estándar.

Los resultados para la variable de la escala de Dolor muestran que la Semana I en comparación con la Semana II presenta una p = 0.000, t = 4.526, df = 35, mientras que la Semana I en comparación con la Semana III presenta una p = 0.000, t = 4.821, df = 35, y la Semana II en comparación con la Semana III presenta una p = 0.079, t = 1.080, df = 35. Los resultados muestran que si existe una diferencia significativa para el grupo tratado Pentoxifilina a través del tiempo. Esto indica que el tratamiento reduce el dolor de manera progresiva, siendo más drástico el efecto durante la primera semana en comparación con la Semana II y III, en donde el efecto continuo, pero es más atenuado.

9. DISCUSION

Actualmente se procura evitar las extracciones dentales debido al riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos y una vez establecido la enfermedad el control se limita a higiene oral, terapia antibacterial y en casos severos secuestrectomia; el antecedente del uso de pentoxifilina como manejo en pacientes con osteonecrosis ha reportado resultados favorables, sin embargo fue hasta el momento el uso como profiláctico y los reportes son limitados, por lo que con este estudio se establece una pauta para la profilaxis de pacientes que van a ser sometidos a extracciones dentales con tratamiento de antiresortivos.

Gianluca et al en una población de 202 pacientes, reportaron mejoría en la cicatrización después de un mes respecto al grupo control, 17% de los pacientes del grupo control no cicatrizaron, 71% recidivaron en 2 meses y 7% desarrollaron infecciones como complicación (Colapinto et al., 2023), en nuestro estudio no hubo relevancia significativa respecto a la cicatrización, sin embargo en cuanto a la presencia de exudado presentaron disminución o ausencia completamente entre la primera y segunda semana.

Aggarwal et al en 2017 evaluó 110 pacientes que fueron sometidos a radioterapia por cáncer en cabeza y cuello, donde reportaron 6% de incidencia de osteonecrosis en pacientes con protocolo PENTO como profilaxis durante el primer año, 12% durante el segundo año y 16% posterior a 5 años, solo 10 paciente presentaron efectos adversos respecto a pentoxifilina tales como nauseas, dolor de cabeza e irritación gástrica (Aggarwal et al., 2017), respecto a este estudio a pesar de no tener relevancia estadística por el tamaño de la muestra y tiempo de administración, si hay mejoría clínica en cuanto al tiempo de cicatrización en el grupo experimental de pentoxifilina, respecto al grupo control, en cuanto a los efectos adversos no se reportaron en este estudio.

En este estudio a diferencia de los estudios reportados en la literatura se administró pentoxifilina de manera profiláctica en pacientes sometidos a extracciones dentales; se evaluaron signos clínicos que no habían sido evaluados en estudios previos tales como eritema, exudado y dolor.

Se comparo la presencia de eritema en el grupo control y el grupo de estudio mediante la prueba Chi cuadrada donde mostro que los pacientes en estudio mostraron reducción del eritema a lo largo de las 3 semanas respecto al grupo control, comportándose como un efecto constante. Se realizo también una comparación longitudinal en el grupo de estudio no mostrando una reducción progresiva drástica sobre la presencia de eritema en estos pacientes, sin embargo, se observa reducción en la presencia de eritema entre la semana I y las semanas II y II, sin ser significativa.

En cuanto al exudado de material purulento muestra relevancia significativa entre el grupo control y el grupo en estudio entre la semana I y III, pero entre la semana II, demostrando que la pentoxifilina es efectiva en la reducción del exudado durante las primeras semanas de administración, en comparación con el grupo de pacientes control.

Respecto al dolor se obtuvo una diferencia significativa entre ambos grupos durante las tres semanas evaluadas, indicando que el grado de dolor percibido por el paciente se redujo con el uso de pentoxifilina. En la comparación longitudinal del efecto de la pentoxifilina en el grupo de estudio los resultados muestran que si existe una diferencia significativa a través del tiempo, indicando que el tratamiento reduce el dolor de manera progresiva, siendo más drástico el efecto durante la primera semana en comparación don la semana II y II, donde el efecto es continuo.

10. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados de este estudio clínico experimental, la administración de pentoxifilina en pacientes que fueron sometidos a extracciones dentales con tratamiento de medicamentos antiresortivos con control a 3 semanas, muestra efectos benéficos respecto a la disminución de eritema, exudado y dolor posterior al procedimiento quirúrgico, por lo que se sugiere el uso de pentoxifilina como profiláctico en pacientes que serán sometidos a extracciones dentales.

11. CONFLICTOS DE INTERESES.

El autor declara sin conflictos de interés.

12. BIBLIOGRAFÍA.

1.- Sim, I. W., Borromeo, G. L., Tsao, C., Hardiman, R., Hofman, M. S., Papatziamos Hjelle, C., ... & Ebeling, P. R. (2020). Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: a placebo-controlled, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(26), 2971-2980.

2.- Heifetz-Li, J. J., Abdelsamie, S., Campbell, C. B., Roth, S., Fielding, A. F., & Mulligan, J. P. (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.

3.- Colapinto, G., Goker, F., Nocini, R., Albanese, M., Nocini, P. F., Sembronio, S., ... & 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), 4662.

4.- Patel, V., Moore, S., & Kwok, J. (2015). The prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol to avoid osteoradionecrosis for dental implant placement in irradiated head and neck cancer patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *73*(9), e30.

5.- Eguia, A., Bagan, L., & Cardona, F. (2020). Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, *25*(1), e71.

6.- 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), 927-936.

7.- Aggarwal, K., Goutam, M., Singh, M., Kharat, N., Singh, V., Vyas, S., & Singh, H. P. (2017). Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients undergoing dental extractions following radiotherapy for head and neck cancer. *Nigerian journal of surgery: official publication of the Nigerian Surgical Research Society*, *23*(2), 130.

8.- Magremanne, M., & Reychler, H. (2014). Pentoxifylline and Tocopherol in the Treatment of Yearly Zoledronic Acid–Related Osteonecrosis of the Jaw in a Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *72*(2), 334-337.

9.- 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.

10.- Aghaloo, T., Hazboun, R., & Tetradis, S. (2015). Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, *27*(4), 489-496.

11.- Martos-Fernández, M., Saez-Barba, M., López-López, J., Estrugo-Devesa, A., Balibrea-del-Castillo, J. M., & Bescós-Atín, C. (2018). Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, *125*(5), 431-439.

12.- on Bisphosphonate-Related, A. T. F., of the Jaws, O., & of Oral, A. A. (2007). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, *65*(3), 369-376.

13.- Magremanne, M., & Reychler, H. (2014). Pentoxifylline and Tocopherol in the Treatment of Yearly Zoledronic Acid–Related Osteonecrosis of the Jaw in a Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *72*(2), 334-337.

14.- Cavalcante, R. C., & 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.

15.- Owosho, A. A., Estilo, C. L., Huryn, J. M., & Yom, S. K. (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.

16.- Cardona, F., Bagán, J. V., Sáinz, E., Figuerido, J., Giner, F., & Vidán, F. J. (2009, December). Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Actualización y puesta al día. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 32, No. 3, pp. 423-437).

17.- Epstein, M. S., Wicknick, F. W., Epstein, J. B., Berenson, J. R., & Gorsky, M. (2010). Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surgery, Oral medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *110*(5), 593-596.

18.- Kolokythas, A., Rasmussen, J. T., Reardon, J., & Feng, C. (2019). Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, *48*(2), 173-180.

19.- Breik, O., Tocaciu, S., Briggs, K., Saief, S. T., & Richardson, S. (2019). Is there a role for pentoxifylline and tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with

pathological fractures? Case reports and review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *48*(8), 1022-1027.

20.- Lorz, P., & Varela, R. (2015). La prueba CTX como evaluador de riesgo en el diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bifosfonatos. *Odovtos-International Journal of Dental Sciences*, *17*(1), 41-51.

21.- He, Y., Ma, C., Hou, J., Li, X., Peng, X., Wang, H., ... & Qiu, W. (2020). Chinese expert group consensus on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of the mandible. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *49*(3), 411-419.

22.- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *67*(5), 2-12.

23.- Singh, M., & Gonegandla, G. S. (2020). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws (BIONJ). *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, *19*, 162-167.

24.- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O'Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, *72*(10), 1938-1956.

25.- Gupta Muohit, Gupta Neha, (2023), Biphosphonate Related Jaw Osteonecrosis,NCBI Bookshelf.

13. ANEXOS

13.1. BIOÉTICA

Declaración de Helsinki (actualización 2013). Artículo 12. La investigación en humanos debe ser llevada a cabo por personas calificadas Ley General de Salud promulgada en 1984. Artículos 14, 20, 21 y 22. Comité de Bioética y de Ética en Investigación del hospital.

- Ley General de Salud promulgada en 1984.
  Artículos 14, 20, 21 y 22.
- Comité de Bioética y de Ética en Investigación del hospital.
- Aspectos éticos.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud. Este protocolo está diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley General de Salud. De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexo y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

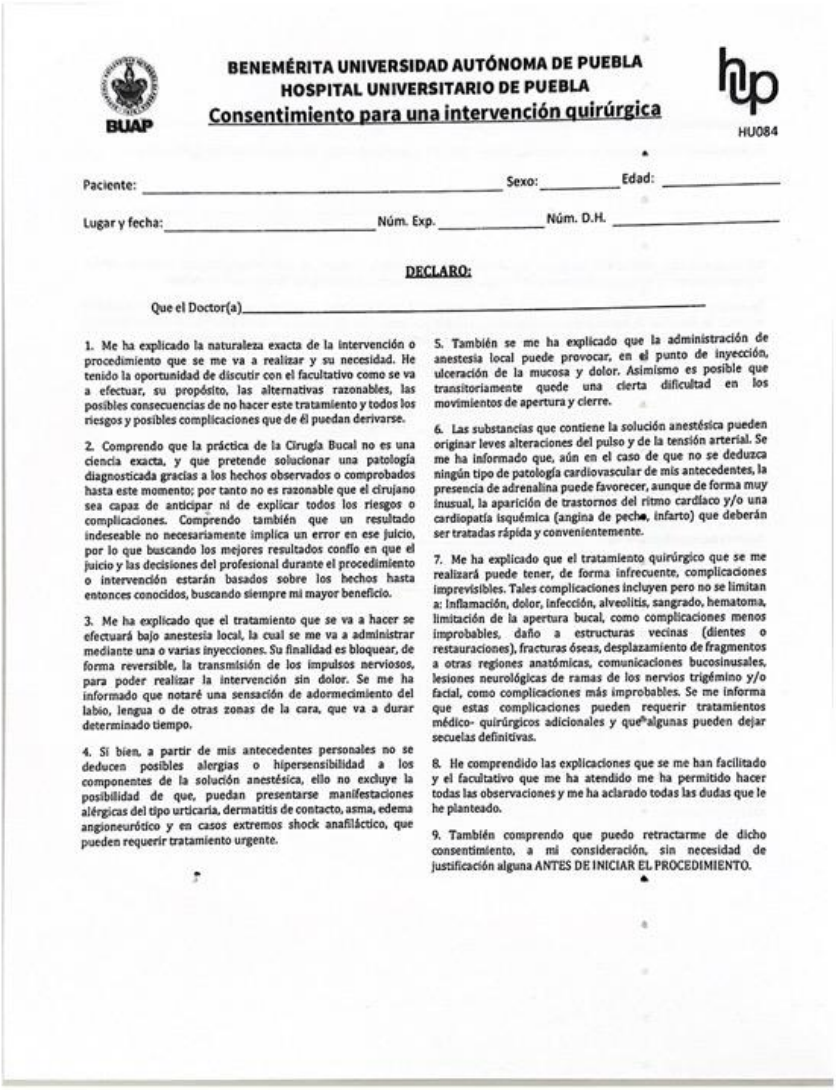
Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas.

13.2 CRONOGRAMA

	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023	Noviembre 2023
Presentación de protocolo de investigación						
Recolección de datos						
Análisis estadístico						
Presentación de Tesis						

13.3. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
Consentimiento para una intervención quirúrgica

BUAP

HU084

Paciente: _____ Sexo: _____ Edad: _____

Lugar y fecha: _____ Núm. Exp. _____ Núm. D.H. _____

DECLARO:

Que el Doctor(a)_____

1. Me ha explicado la naturaleza exacta de la intervención o procedimiento que se me va a realizar y su necesidad. He tenido la oportunidad de discutir con el facultativo como se va a efectuar, su propósito, las alternativas razonables, las posibles consecuencias de no hacer este tratamiento y todos los riesgos y posibles complicaciones que de él puedan derivarse.

2. Comprendo que la práctica de la Cirugía Bucal no es una ciencia exacta, y que pretende solucionar una patología diagnosticada gracias a los hechos observados o comprobados hasta este momento; por tanto no es razonable que el cirujano sea capaz de anticipar ni de explicar todos los riesgos o complicaciones. Comprendo también que un resultado indeseable no necesariamente implica un error en ese juicio, por lo que buscando los mejores resultados confío en que el juicio y las decisiones del profesional durante el procedimiento o intervención estarán basados sobre los hechos hasta entonces conocidos, buscando siempre mi mayor beneficio.

3. Me ha explicado que el tratamiento que se va a hacer se efectuará bajo anestesia local, la cual se me va a administrar mediante una o varias inyecciones. Su finalidad es bloquear, de forma reversible, la transmisión de los impulsos nerviosos, para poder realizar la intervención sin dolor. Se me ha informado que notaré una sensación de adormecimiento del labio, lengua o de otras zonas de la cara, que va a durar determinado tiempo.

4. Si bien, a partir de mis antecedentes personales no se deducen posibles alergias o hipersensibilidad a los componentes de la solución anestésica, ello no excluye la posibilidad de que, puedan presentarse manifestaciones alérgicas del tipo urticaria, dermatitis de contacto, asma, edema angioneurótico y en casos extremos shock anafiláctico, que pueden requerir tratamiento urgente.

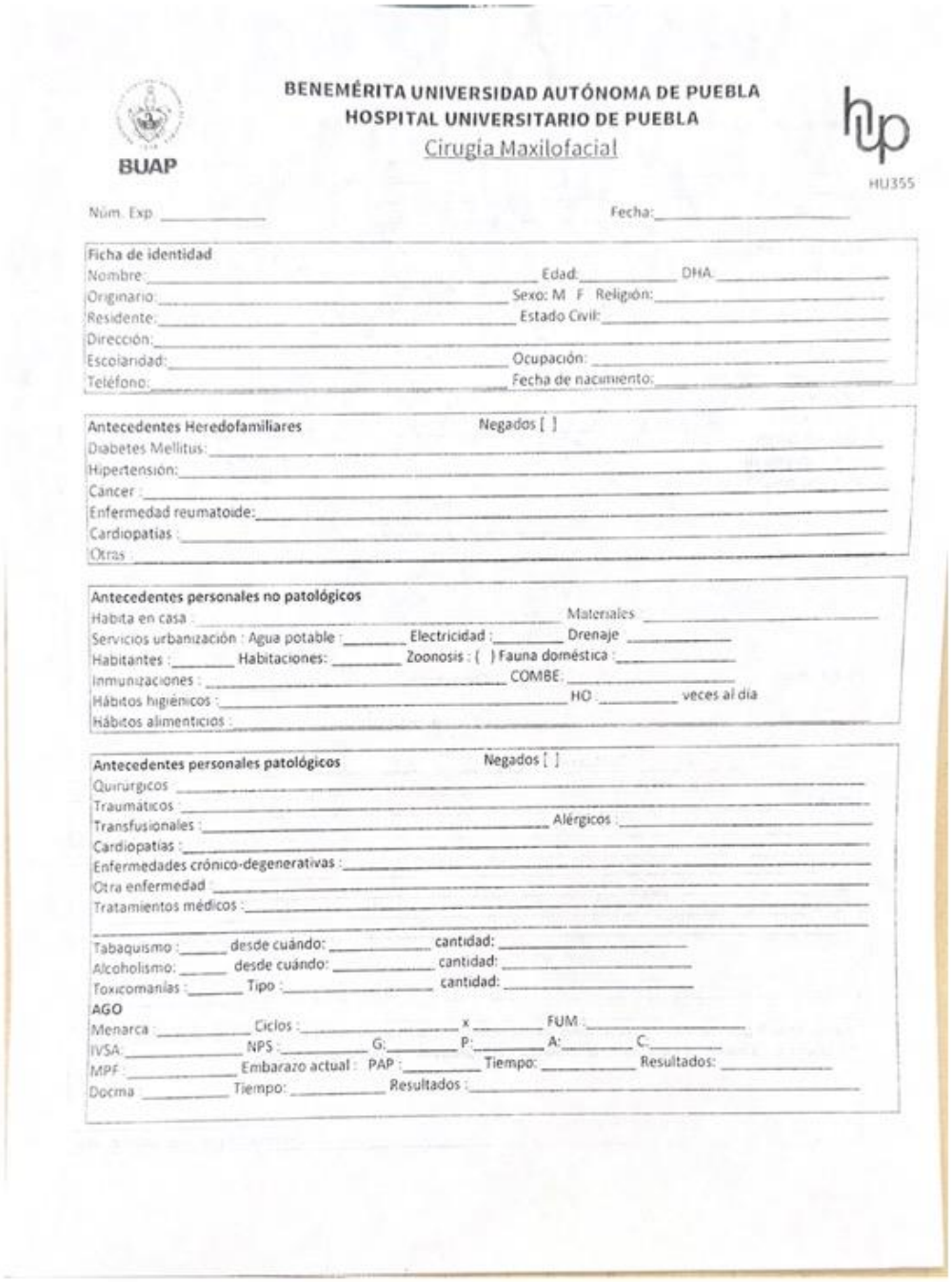
5. También se me ha explicado que la administración de anestesia local puede provocar, en el punto de inyección, ulceración de la mucosa y dolor. Asimismo es posible que transitoriamente quede una cierta dificultad en los movimientos de apertura y cierre.

6. Las substancias que contiene la solución anestésica pueden originar leves alteraciones del pulso y de la tensión arterial. Se me ha informado que, aún en el caso de que no se deduzca ningún tipo de patología cardiovascular de mis antecedentes, la presencia de adrenalina puede favorecer, aunque de forma muy inusual, la aparición de trastornos del ritmo cardíaco y/o una cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto) que deberán ser tratadas rápida y convenientemente.

7. Me ha explicado que el tratamiento quirúrgico que se me realizará puede tener, de forma infrecuente, complicaciones imprevisibles. Tales complicaciones incluyen pero no se limitan a: Inflamación, dolor, infección, alveolitis, sangrado, hematoma, limitación de la apertura bucal, como complicaciones menos improbables, daño a estructuras vecinas (dientes o restauraciones), fracturas óseas, desplazamiento de fragmentos a otras regiones anatómicas, comunicaciones bucosinusales, lesiones neurológicas de ramas de los nervios trigémino y/o facial, como complicaciones más improbables. Se me informa que estas complicaciones pueden requerir tratamientos médico- quirúrgicos adicionales y que algunas pueden dejar secuelas definitivas.

8. He comprendido las explicaciones que se me han facilitado y el facultativo que me ha atendido me ha permitido hacer todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

9. También comprendo que puedo retractarme de dicho consentimiento, a mi consideración, sin necesidad de justificación alguna ANTES DE INICIAR EL PROCEDIMIENTO.



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
Cirugía Maxilofacial

BUAP

HU355

Núm. Exp _____ Fecha: _____

Ficha de identidad
Nombre: _____ Edad: _____ DHA: _____
Originario: _____ Sexo: M F Religión: _____
Residente: _____ Estado Civil: _____
Dirección: _____
Escolaridad: _____ Ocupación: _____
Teléfono: _____ Fecha de nacimiento: _____

Antecedentes Heredofamiliares Negados [ ]
Diabetes Mellitus: _____
Hipertensión: _____
Cáncer: _____
Enfermedad reumatoide: _____
Cardiopatías: _____
Otras: _____

Antecedentes personales no patológicos
Habita en casa: _____ Materiales: _____
Servicios urbanización: Agua potable: _____ Electricidad: _____ Drenaje _____
Habitantes: _____ Habitaciones: _____ Zoonosis: ( ) Fauna doméstica: _____
Inmunizaciones: _____ COMBE: _____
Hábitos higiénicos: _____ HO: _____ veces al día
Hábitos alimenticios: _____

Antecedentes personales patológicos Negados [ ]
Quirúrgicos _____
Traumáticos: _____
Transfusionales: _____ Alérgicos: _____
Cardiopatías: _____
Enfermedades crónico-degenerativas: _____
Otra enfermedad _____
Tratamientos médicos: _____
Tabaquismo: _____ desde cuándo: _____ cantidad: _____
Alcoholismo: _____ desde cuándo: _____ cantidad: _____
Toxicomanías: _____ Tipo: _____ cantidad: _____

AGO
Menarca: _____ Ciclos: _____ x _____ FUM: _____
IVSA: _____ NPS: _____ G: _____ P: _____ A: _____ C: _____
MPF: _____ Embarazo actual: PAP: _____ Tiempo: _____ Resultados: _____
Docima _____ Tiempo: _____ Resultados: _____

13.4. HERRAMIENTA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente: Expediente: Fecha:

Evaluación de la pentoxifilina como profiláctico en cirugía oral en pacientes tratados con fármacos antiresortivos.

Favor de marcar la casilla que corresponde.

1. Tiempo de administración del medicamento.
   - ☐ Menor a 1 año.
   - ☐ Mayor a 1 año y menor o igual a 2 años.
   - ☐ Mayor a 2 años y menor o igual a 3 años.
   - ☐ Mayor a 3 años.

2. Medicamento administrado.
   - ☐ Acido alendrónico.
   - ☐ Ácido zolendronico.
   - ☐ Denosumab.
   - ☐ Raloxifeno.

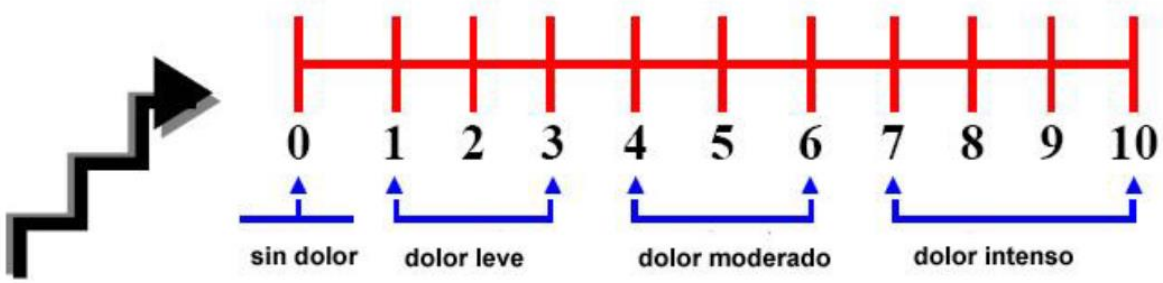
3. Datos radiográficos.
   - ☐ Ensanchamiento del ligamento periodontal.
     - ☐ Si
     - ☐ No
   - ☐ Áreas de esclerosis
     - ☐ Si
     - ☐ No

4. Comorbilidades
   - ☐ Diabetes.
   - ☐ Artritis reumatoide
   - ☐ Enfermedades autoinmunes (hipotiroidismo, lupus, hipoparatiroidismo, enf de Paget, Sjögren)
   - ☐ Cáncer.

5. Quimioterapia/radioterapia.
   - ☐ Si
   - ☐ No
   - ☐ Si su respuesta fue si, especificar área de radioterapia, radiofrecuencia y sesiones.

Nombre del paciente: Expediente: Fecha:
Evaluación postquirúrgica.

	Eritema local		Dolor	Cicatrización alveolar		Presencia de exudado en herida quirúrgica		Exposición ósea en sitio quirúrgico.		Pentoxifilina.	
	Si	No	0-10	Cerrado	Abierto	Si	No	Si	No	Si	No
Primera semana											
Segunda semana											
Tercera semana											
Cuarta semana											



BUAP

BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumno ***Juan Manuel Sidar Reyes*** *manifiesta que después de haber revisado su tesis:* ***"Evaluación de la pentoxifilina como profiláctico en cirugía oral en pacientes tratados con fármacos antiresortivos"*** *desarrollada bajo la dirección del* ***Dr. Víctor Hugo Santos Enríquez*** *y asesoramiento metodológico del* ***Dra. Mónica Heredia Montaño,*** *el trabajo se* ***ACEPTA*** *para proceder a su impresión.*

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidata a obtener el Diploma de la Especialidad en: ***Cirugía Maxilofacial.***

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente
"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., a 29 de diciembre 2023

Dr. Fernando Navarro Tovar
Subdirector de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud