

Riesgo de osteorradionecrosis de los maxilares según el tipo de radioterapia

Risk of Osteoradionecrosis of the Jaws according to Type of Radiotherapy

Eleusys Irala¹ , Isabel Castellano Díaz²  

RESUMEN

Introducción: El cáncer de cabeza y cuello es el séptimo más común a nivel mundial. Las opciones terapéuticas para su manejo incluyen la radioterapia, la cual debe procurar un equilibrio entre la eliminación del tumor y la preservación del tejido sano porque su aplicación implica el riesgo de desarrollar una osteorradionecrosis de los maxilares.

Objetivo: Valorar si el riesgo de que se produzca osteorradionecrosis de los maxilares varía en función del tipo de radioterapia.

Métodos: Diseño documental, retrospectivo basado en los principios de las revisiones sistemáticas exploratorias según lo establece la lista de chequeo PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR). Se realizaron búsquedas en inglés y español en PubMed, LILACS, ScienceDirect, Tripdatabase y Epistemonikos.

Resultados: En total se incluyeron 12 estudios publicados entre 2016 y 2022 con diversos diseños de investigación; el estudio de cohorte retrospectivo fue el que tuvo mayor representación. Se analizaron distintas opciones de radioterapia y sus protocolos, entre ellos, la radioterapia de intensidad modulada, la terapia de protones de intensidad modulada, la radioterapia corporal estereotáctica y la radioterapia tridimensional. La literatura refiere que los protocolos que implican dosis totales más bajas representan un menor riesgo de osteorradionecrosis.

Conclusiones: El riesgo de osteorradionecrosis de los maxilares debe atribuirse, en mayor medida, a la dosis total de radiación recibida por el paciente y a la dosis por fracción que al tipo de radioterapia.

Palabras clave: osteorradionecrosis; neoplasias de cabeza y cuello radioterapia; radioterapia de intensidad modulada; terapia de protones.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancer is the seventh most common cancer worldwide. Therapeutic options for its management include radiotherapy, which should seek a balance between tumor elimination and preservation of healthy tissue because its application implies the risk of developing osteoradionecrosis of the jaws.

Objective: To assess whether the risk of developing osteoradionecrosis of the jaws varies according to the type of radiotherapy.

Methods: Documentary, retrospective design based on the principles of exploratory systematic reviews as established by the PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) checklist. PubMed, LILACS, ScienceDirect, Tripdatabase and Epistemonikos were searched in English and Spanish.

Results: In total, 12 studies published between 2016 and 2022 with various research designs were included; the retrospective cohort study had the highest representation. Different radiotherapy options and their protocols were analyzed, including intensity-modulated radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, stereotactic body radiotherapy, and three-dimensional radiotherapy. The literature refers that protocols involving lower total doses represent a lower risk of osteoradionecrosis.

Conclusions: The risk of osteoradionecrosis of the jaws should be attributed, to a greater extent, to the total radiation dose received by the patient and the dose per fraction than to the type of radiotherapy.

Keywords: osteoradionecrosis; head and neck neoplasms radiotherapy; intensity-modulated radiotherapy; proton therapy.

INTRODUCCIÓN

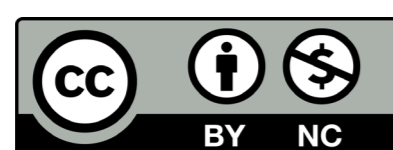
El cáncer de cabeza y cuello es el séptimo más común a nivel mundial; para el año 2018 se reportaron casi 900 mil casos nuevos y cerca de 450 mil muertes.⁽¹⁾ Entre el carcinoma oral de células escamosas, el cáncer faríngeo y el laríngeo suman alrededor del 90 % de los casos.⁽²⁾ Se le asocia con dolor, desfiguración, disfunción, angustia psicosocial y muerte.⁽³⁾

Las opciones terapéuticas para los pacientes con cáncer de cabeza y cuello varían según factores epi-

demiológicos, su localización anatómica y el estado de avance de la enfermedad.⁽²⁾ Los pacientes en

Recibido: 16/06/2023
Aceptado: 28/01/2024

¹Flamingo Dental Design, Dental Center. Pembroke Pines, Florida, Estados Unidos.
²University of Arizona Global Campus, Department of Public Health. Chandler, Arizona, Estados Unidos.



etapa temprana pueden tratarse con una modalidad única, bien sea radioterapia (RT) o cirugía.⁽³⁾ Mientras que los pacientes con enfermedad localmente avanzada requieren un enfoque de varias modalidades que incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia.⁽⁴⁾ En caso de metástasis se utiliza la quimioterapia sistémica, aunque también pudiera considerarse la reirradiación o cirugía de rescate.^(3,4)

Según refieren Rivero y otros,⁽⁵⁾ entre el 50 y 60 % de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello reciben radioterapia como parte del tratamiento. Esta se dirige a todas las células, tanto malignas como normales. En este sentido, es clave que exista un equilibrio entre la eliminación del tumor y la preservación del tejido sano para lograr la curación sin debilitar aún más al paciente.

En pacientes sometidos a radioterapia es posible que se desarrolle un cuadro de osteorradionecrosis de los maxilares.^(6,7,8) Esta suele definirse como un área de hueso irradiado que se desvitaliza y queda expuesto a través de la piel o la mucosa suprayacentes, que no cicatriza en un período de tres a seis meses en ausencia de recurrencia tumoral local.⁽⁷⁾ La identificación de señales sugerentes de necrosis ósea a través de estudios de imagen también es importante para su diagnóstico y la clasificación de su gravedad.^(6,9)

La prevalencia y la incidencia de la osteorradionecrosis de los maxilares (ORNM) reportada es variada y suele ser confusa. Sin embargo, las tasas de prevalencia más comunes se encuentran entre el 2 y el 15 % de los pacientes que han recibido RT.⁽¹⁰⁾ Ocurre más a menudo en pacientes mayores de 55 años, en los que han recibido más de 60 Grays de dosis de irradiación y su incidencia global es tres veces más elevada en pacientes dentados que en edéntulos.^(11,12)

Se han identificado factores de riesgo y desencadenantes para desarrollar ORNM. Estos incluyen aspectos relacionados con el paciente, entre ellos la edad, el sexo, el consumo de tabaco y / o de alcohol, el estado funcional, si se realizó o no una evaluación dental previa a la RT, la extracción dental previa a la RT y la extracción dental durante la RT. También existen variables relacionadas con el tumor: sitio del tumor primario, estadio, si están involucrados los ganglios y variables relacionadas con el tratamiento como cirugía previa a la RT, cirugía mandibular previa a la RT, quimioterapia de inducción, quimioterapia concurrente, técnica de RT.^(6,13)

Ahora bien, según Ratko y otros⁽¹⁴⁾ el tratamiento con radioterapia en los casos de cáncer de cabeza y cuello tiene varias opciones. Entre ellas se cuentan la radioterapia de dos dimensiones (RT2D), la radioterapia de intensidad modulada (RTIM), la radioterapia tridimensional (RT3D) y la terapia de protones de intensidad modulada (TPIM). Cada una de ellas constituye un riesgo para desarrollar un cuadro de osteorradionecrosis. Por eso, el objetivo de esta revisión fue valorar si el riesgo de que se produzca osteorradionecrosis de los maxilares varía en función del tipo de radioterapia.

MÉTODOS

Se realizó estudio con un diseño documental, retrospectivo basado en los principios de las revisiones sistemáticas exploratorias, tal como lo establece la lista de chequeo PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR).⁽¹⁵⁾ Se analizaron publicaciones de estudios primarios y secundarios sobre el riesgo de osteorradionecrosis de los maxilares en pacientes sometidos a radioterapia, específicamente, si este varía en función del tipo de radioterapia, considerando a la radioterapia de intensidad modulada en comparación con otras. Para tal efecto se formuló una pregunta PICO,⁽¹⁶⁾ en función de orientar la búsqueda ([tabla 1](#)).

Tabla 1 - Pregunta PICO

Pregunta PICO	¿Existe variación en el riesgo de que se produzca una osteorradionecrosis de los maxilares en función del tipo de radioterapia?
P (Pacientes)	Pacientes sometidos a radioterapia para tratamiento de cáncer de cabeza y cuello
I (Intervención)	Radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para tratamiento de cáncer de cabeza y cuello
C (Comparación)	Otras modalidades de radioterapia para tratamiento de cáncer de cabeza y cuello
O (Resultados)	Aumento del riesgo de osteorradionecrosis de los maxilares

Fuente: Elaboración propia.

Estrategia de búsqueda y criterios de elegibilidad de los estudios

Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas especializadas en ciencias de la salud como Pub-Med/Medline, LILACS, ScienceDirect, Tripdatabase y Epistemonikos entre los meses de marzo y mayo del año 2022. También se hizo una revisión en las referencias bibliográficas de los artículos encontradas para garantizar la inclusión de todos los textos relevantes para esta revisión exploratoria.

Palabras clave de búsqueda en inglés: “osteoradionecrosis of the jaws”; “radiotherapy” AND “head and neck cancer”; “osteoradionecrosis of the jaws” AND “radiotherapy”; “osteoradionecrosis of the jaws” AND “intensity modulated radiotherapy”; “osteoradionecrosis of the jaws” AND “intensity modulated proton therapy”; “osteoradionecrosis of the jaws” AND “two-dimensional radiotherapy”; “osteoradionecrosis of the jaws” AND “three-dimensional conformal radiotherapy”; “osteoradionecrosis of the jaws” AND “stereotactic body radiotherapy”

Palabras clave de búsqueda en español: Se utilizaron los equivalentes en español de los términos de búsqueda en inglés.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Tipo de publicación: artículo publicado en revista arbitrada.
- Año de publicación: período entre el 2010 y 2022.
- Diseño del estudio: ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, revisiones narrativas, estudios comparativos, estudios de cohorte, estudios de casos y controles y estudios transversales.
- Idiomas de búsqueda: inglés y español.

Proceso de revisión y selección de las publicaciones

Dos investigadoras realizaron las búsquedas de manera independiente (El IC). Establecieron que al identificar las fuentes debían revisar si existían artículos duplicados; si esto se detectaba, se debían eliminar. En una etapa posterior, también de manera independiente se revisaron los títulos y resúmenes para analizar su coincidencia con la osteorradionecrosis de los maxilares en los términos planteados en la pregunta PICO; de ser así se recuperaba el texto completo del artículo. Luego, de manera conjunta se hizo una nueva revisión para analizar si esos artículos cumplían con los criterios de inclusión previamente establecidos. Se requería que ambas investigadoras estuvieran de acuerdo con la selección de las publicaciones.

RESULTADOS

En la [fig. 1](#) se observa el diagrama de flujo de la identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de las publicaciones para la presente revisión.

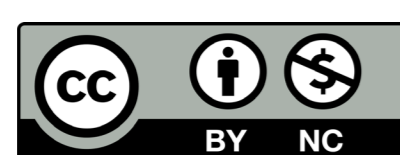
Durante la búsqueda que se realizó inicialmente se localizaron 1 633 artículos potenciales. El proceso de cribado llevó a descartar 1 097 artículos. En la fase de elegibilidad se evaluaron 113 artículos a texto completo, pero se descartaron 101. Los motivos por los cuales se descartaron los artículos durante todo el proceso fueron los siguientes: artículos duplicados, no correspondencia con el objetivo ni las variables del estudio, imposibilidad de acceder al texto completo y no cumplimiento de los criterios de inclusión previamente definidos ([fig. 1](#)).

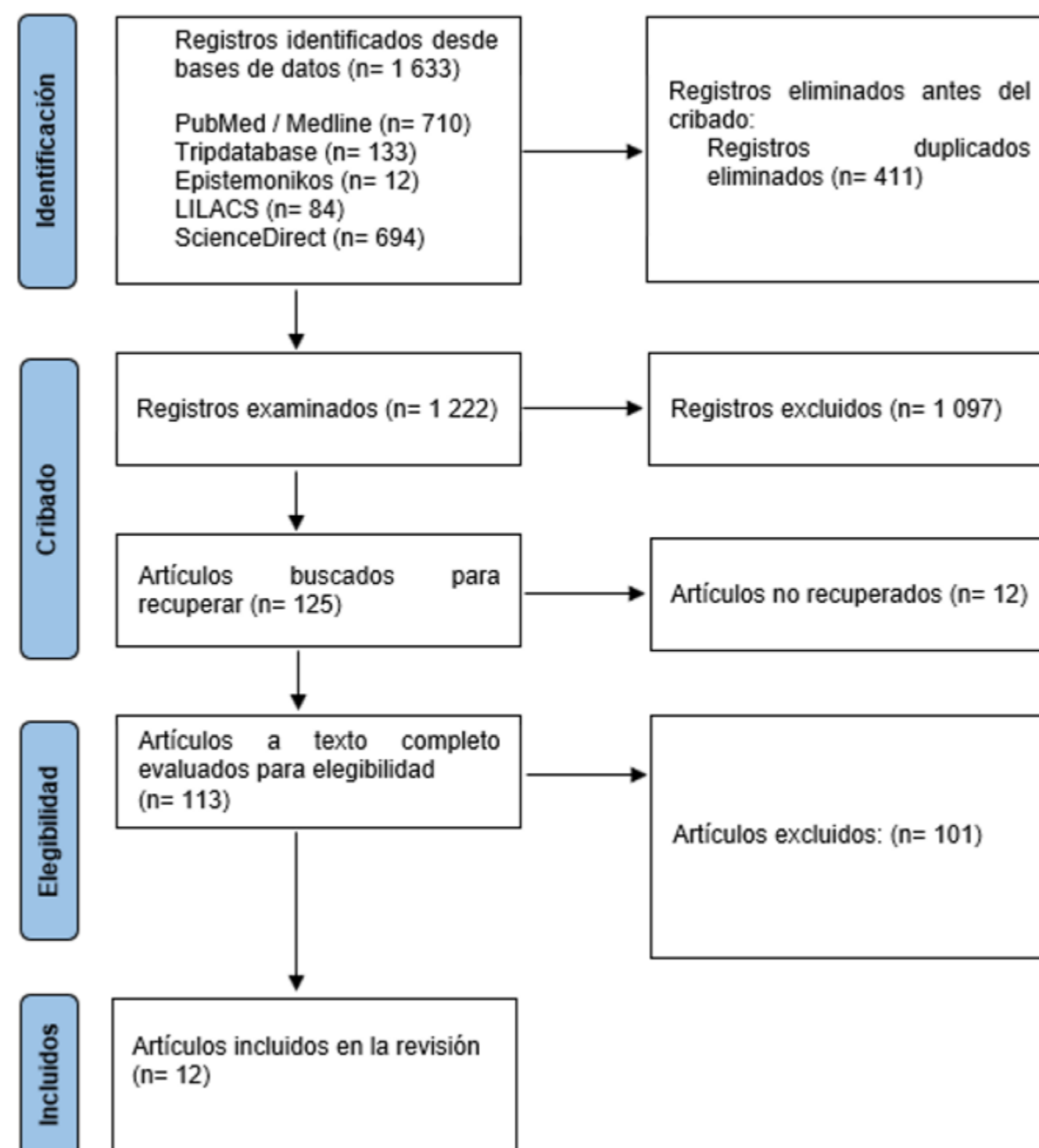
Los artículos incluidos se publicaron entre los años 2016 y 2022. La mayoría fueron estudios de cohorte retrospectiva (seis estudios), incluido un estudio de casos y controles, anidado en una cohorte retrospectiva lo que lo hace un estudio mixto. El resto de los artículos se distribuyó entre los siguientes diseños: revisiones narrativas (dos estudios), estudio comparativo (dos artículos), revisión sistemática con metaanálisis (un artículo) y un estudio transversal retrospectivo ([tabla 2](#)).

Osteorradionecrosis de los maxilares y radioterapia de intensidad modulada

Generalmente el protocolo de la RTIM incluye dosis totales que oscilan entre los 60 y 70 Gray (Gy), dividido en distintas modalidades de aplicación.^(26,27) Studer y otros⁽²⁷⁾ reportaron que en un grupo de 73 pacientes incluidos en una cohorte retrospectiva se indicó una dosis de 60 y 66 Gy en 2,0 Gy/fracción. No obstante, las dosis definitivas de RTIM se ubicaron en 70 o 69,6 Gy, ya que se aplicó en fracciones de 2,0 o 2,11 Gy, cinco fracciones por semana. Entre los pacientes de la cohorte, unos se sometieron a cirugía previo a la radioterapia y en otros el tratamiento solo consistió en la RTIM. Además de la radiación se encontró que la resección mandibular perióstica o marginal fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para la ORNM; en consecuencia, la dosis de radiación a la mandíbula debe minimizarse en estos pacientes.

Por su parte, Maesschalck y otros⁽²⁶⁾ en una cohorte compararon las dosis de radiación en pacientes: 18 tratados con RTIM y 12 con RT3D. No hubo evidencia de reducción de la ORNM con la RTIM en comparación con la RT3D. Los autores atribuyeron un papel más relevante en el inicio de la ORNM a una dosis elevada de irradiación a la mandíbula (sobre todo por fracción) que a la modalidad de radioterapia en sí.





Fuente: Elaboración propia.

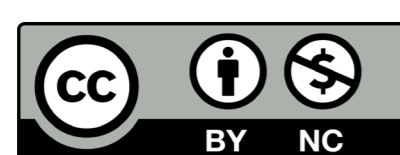
Fig. 1 - Proceso para la selección de los artículos de la revisión exploratoria.

Tabla 2 - Descripción de los artículos sobre el riesgo de osteorradionecrosis de los maxilares según el tipo de radioterapia incluidos en la revisión exploratoria

N.º	Autor	Diseño del estudio	Radioterapia utilizada
1	Balermipas y otros ⁽¹⁷⁾	Revisión sistemática con metaanálisis	RTIM
2	Nguyen y otros ⁽¹⁸⁾	Estudio comparativo	RTIM vs. TPIM
3	Rosenfeld y otros ⁽¹⁹⁾	Estudio transversal retrospectivo	RTIM
4	Swain y otros ⁽²⁰⁾	Revisión narrativa	RTCE
5	Renda y otros ⁽⁹⁾	Estudio de cohorte retrospectiva	RTIM/RT3D
6	Moreno y otros ⁽²¹⁾	Revisión narrativa	TPIM
7	Aarup y otros ⁽²²⁾	Estudio de cohorte retrospectiva	RTIM
8	Willaert y otros ⁽²³⁾	Estudio comparativo	RTIM vs. RT3D
9	Caparrotti y otros ⁽²⁴⁾	Estudio mixto: casos y controles anidados en una cohorte retrospectiva.	RTIM
10	Zhang y otros ⁽²⁵⁾	Estudio de cohorte retrospectiva	RTIM vs. TPIM
11	Maesschalck y otros ⁽²⁶⁾	Estudio de cohorte retrospectiva	RTIM vs. RT3D
12	Studer y otros ⁽²⁷⁾	Estudio de cohorte retrospectiva	RTIM

Leyenda: RTIM: radioterapia de intensidad modulada; TPIM: terapia de protones de intensidad modulada; RTCE: radioterapia corporal estereotáctica; RT3D: radioterapia tridimensional.

Fuente: Elaboración propia.



Otras investigaciones respaldan esta percepción de que más importante es la dosis que el tipo de radioterapia.^(24,25) En tal sentido, el planteamiento de Zhang y otros⁽²⁵⁾ es que la dosis de radiación a la mandíbula es el principal factor de riesgo de ORNM. Tanto las dosis totales altas como las dosis altas por fracción representan un riesgo mayor que dosis más bajas. Por su parte, Renda y otros⁽⁹⁾ señalan que en su estudio no encontraron diferencias significativas en el riesgo de ORNM entre la RT3D y la RTIM.

Willaerty otros⁽²³⁾ compararon pacientes que recibieron RTIM con pacientes que recibieron RT3D. Sus resultados evidenciaron una incidencia de osteorradionecrosis menor en los pacientes cuya terapia fue la RTIM, pero refieren que esto puede ser un factor de confusión debido a la etiología multifactorial de la ORNM. Es probable que la ORNM no puede prevenirse con nuevas técnicas de radioterapia. Asimismo, Caparrotti y otros⁽²⁴⁾ afirman que la ORNM es poco común entre los pacientes con carcinoma orofaríngeo tratados con RTIM. La explicación de esto la atribuyen al hecho de que se minimiza el volumen de radiación que recibe el paciente hasta un margen que se ubica entre 50 y 60 Gy.

Osteorradionecrosis de los maxilares y otros tipos de radioterapia

Para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello se han utilizado también otro tipo de radioterapias; destaca la TPIM^(18,21) y con mucho menos protagonismo la RTCE;⁽²⁰⁾ además de los protocolos tradicionales.^(9,26) Moreno y otros⁽²¹⁾ refieren que la TPIM ofrece una ventaja dosimétrica (requiere una dosis menor) sobre la RTIM en el manejo del cáncer de cabeza y cuello, por cuanto reduce la toxicidad relacionada con el tratamiento, al respetar las dosis que puede recibir el tejido normal.

Un estudio dosimétrico realizado por Nguyen y otros⁽¹⁸⁾ recopiló una serie de pacientes en los que la dosis de radiación varió de 30 a 70 Gy, administradas en 5 a 33 fracciones. Se evidenció que la TPIM representa una ventaja dosimétrica respecto a la RTIM en el tratamiento de cánceres de cabeza y cuello. Pero con cautela los autores refieren que será necesario realizar estudios con controles clínicos emparejados para determinar si esta ventaja dosimétrica se traduce en una ventaja terapéutica para los pacientes, sobre todo en una disminución de la toxicidad y, en consecuencia, de la ORN.

Otra opción de tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello es la RTCE. Los atributos que la hacen atractiva son su precisión, factibilidad, tolerabilidad y su toxicidad admisible, además, los protocolos para el tratamiento son más cortos. No existe un programa de dosis óptimo establecido, pero el rango de dosis varía entre 35 a 48 Gy con el que se logra un control local de la lesión según diferentes estudios con toxicidades tolerables para el paciente.^(20,28) Esta opción requiere de una adecuada selección de los pacientes y pueden considerarse los de edad avanzada con comorbilidad y enfermedad de volumen limitado que no serían aptos para una cirugía radical o un tratamiento prolongado. Dosis menores parecen implicar un menor riesgo de ORNM.⁽²⁰⁾

DISCUSIÓN

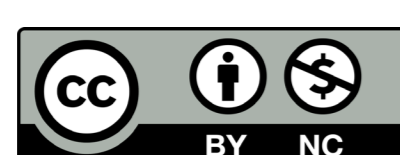
El cáncer de cabeza y cuello representa un problema clínico que afecta la calidad de vida de los pacientes. Requiere de un abordaje que impida su progreso y diseminación para disminuir la mortalidad e incrementar la supervivencia.⁽²⁹⁾ En ese sentido, se han planteado distintas alternativas de tratamiento que incluyen cirugía (en sus distintas modalidades), cirugía más radioterapia, radioterapia sola, radioterapia más quimioterapia.^(2,3,4,14,30,31)

Se han reportado diversos factores de riesgo para el desarrollo de ORNM, entre ellos suelen mencionarse la radiación; especialmente las dosis superiores a 60 Gy representan un mayor riesgo.^(5,13) También se habla de desencadenantes y, entre ellos, la extracción de dientes y la agresión quirúrgica al hueso se consideran los principales factores de riesgo para el desarrollo de ORNM. El riesgo aumenta cuando las extracciones dentales se realizan después de la radioterapia o antes de la radiación cuando el proceso de curación no está completo, especialmente en cirugía mandibular.^(5,17,32,33,34) Tanto el consumo de alcohol como de tabaco y la higiene bucal deficiente se consideran como riesgo de ORNM.^(5,22,34)

Tomando en cuenta que la radiación es el principal factor de riesgo para desarrollar ORNM, esta revisión exploratoria se planteó la posibilidad de que el riesgo varíe en función del tipo de radioterapia. Por lo tanto, las búsquedas se enfocaron en localizar publicaciones que pudieran responder a esta incógnita.

Un elemento repetitivo entre los estudios consultados fue el atribuir la reducción de riesgo de ORNM a la dosis total y a la dosis por fracción de la radioterapia, que al tipo de radioterapia en sí.^(18,24,25,26) Por eso, hay otros factores concomitantes que pueden tener un mayor peso en la génesis de la ORNM. Por ejemplo, Aarup y otros⁽²²⁾ en su estudio reportaron que la aparición de ORNM de la mandíbula fue temprana (antes de los 11 meses) y la incidencia baja (4,6 %), después de aplicar RTIM en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Estos autores encontraron que hay mayor riesgo en la cirugía de la mandíbula y la extracción dental previa a la radioterapia, el tabaquismo y la dosis total de la radioterapia en el desarrollo de ORNM, que al tipo de radioterapia.

Lo mismo ocurre con lo reportado por Balermipas y otros⁽¹⁷⁾ para quienes la extracción dental como desen-



cadena representa un mayor riesgo que el tipo de radioterapia. En consecuencia, se sugiere que se realicen los tratamientos dentales previo al inicio de la radioterapia, pero no se ha demostrado que las extracciones dentales antes, en comparación con las extracciones después de la RTIM, reduzcan la incidencia de ORNM. Además, los tratamientos contra el cáncer deben iniciarse lo más precozmente posible y para el personal médico es difícil considerar un retraso de la radioterapia para realizar previamente las extracciones dentales indicadas en el paciente.

Una de las limitantes de investigar la relación entre el tipo de radioterapia y el inicio de la ORNM es que se debe recurrir a diseños con menos control clínico. Parece difícil desde el punto de vista ético considerar la realización de ensayos clínicos sobre el tema. Por eso, la mayoría de los diseños localizados fueron estudios de cohorte retrospectiva.

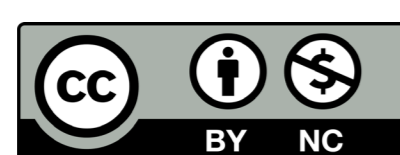
En un futuro parece que tendrá un mayor protagonismo la TPIM porque reduce la dosis total de radiaciones recibidas por el paciente. No se descarta que lo mismo ocurra con la RTCE. Sin embargo, por ahora la falta de evidencia a su favor obliga a descartar la hipótesis de que un tipo de radioterapia implique mayor riesgo para el desarrollo de ORNM y aceptar que influye más la dosis total, la dosis por fracciones y factores desencadenantes como la extracción dental.

CONCLUSIONES

Según lo que refiere la literatura, el riesgo de ORNM debe atribuirse en mayor medida a la dosis total de radiación recibida por el paciente y a la dosis por fracción que al tipo de radioterapia. Lógicamente, protocolos que implican dosis totales más bajas van a representar un menor riesgo de ORNM. Por lo tanto, hay esperanza en la terapia de protones de intensidad modulada; no obstante, sigue habiendo gran protagonismo de la radioterapia de intensidad modulada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Alfouzan AF. Radiation therapy in head and neck cancer. *Saudi Med J*. 2021;42(3):247-54. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.3.20210660>
3. Chow LQM. Head and neck cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2020;382(1):60-72. DOI: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1715715>
4. Saloura V, Langerman A, Rudra S, Chin R, Cohen EEW. Multidisciplinary care of the patient with head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2013;22(2):179-215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2012.12.001>
5. Rivero JA, Shamji O, Kolokythas A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;124(5):464-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.08.004>
6. Kubota H, Miyawaki D, Mukumoto N, Ishihara T, Matsumura M, Hasegawa T, et al. Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01701-5>
7. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 [acceso 18/05/22];84(1):102-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869417300976>
8. De Felice F, Tombolini V, Musio D, Polimeni A. Radiation therapy and mandibular osteoradionecrosis: state of the art. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(89):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00954-3>
9. Renda L, Tsai TY, Huang JJ, Ito R, Hsieh WC, Kao HK, et al. A nomogram to predict osteoradionecrosis in oral cancer after marginal mandibulectomy and radiotherapy. *Laryngoscope*. 2020;130(1):101-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.27870>
10. Kün-Darbois JD, Fauvel F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: update and current management. *Morphologie*. 2021;105(349):170-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2020.11.008>
11. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J*. 2018 [acceso 18/05/22];68(1):22-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020653920318815>
12. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws—a current overview—part 1. *Oral Maxillofac Surg*. 2010 [acceso 18/05/22];14(1):3-16. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10006-009-0198-9>
13. Habib S, Sassoon I, Thompson I, Patel V. Risk factors associated with osteoradionecrosis. *Oral Surg*. 2021;14(3):227-35. DOI: <https://doi.org/10.1111/ors.12597>
14. Ratko T, Douglas GW, Souza J De, Belinson SE, Aronson N. Radiotherapy treatments for head and neck cancer update. *Eff Heal Care Progr Comp Eff Rev*. 2014 [acceso 18/05/22];144:1-163. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk269018/>
15. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. DOI: <https://doi.org/10.7326/m18-0850>
16. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2019;694 p. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119536604>
17. Balermipas P, van Timmeren JE, Knierim DJ, Guckenberger M, Ciernik IF. Dental extraction, intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer, and osteoradionecrosis: A systematic review and meta-analysis. *Strahlentherapie und Onkol*. 2022;198(3):219-28. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-02101896-w>
18. Nguyen ML, Cantrell JN, Ahmad S, Henson C. Intensity-modulated proton therapy (IMPT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of head and neck cancer: a dosimetric comparison. *Med Dosim*. 2021;46(3):259-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2021.02.001>
19. Rosenfeld E, Eid B, Masri D, Popovtzer A, Mizrachi A, Chaushu G. Is the risk to develop osteoradionecrosis of the jaws following IMRT for head and neck cancer related to co-factors? *Med*. 2021;57(468):1-11. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57050468>



20. Swain M, Ghosh-Laskar S. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for primary non-metastatic head and neck cancer: when less is enough. *Oral Oncol.* 2021;116(3):105265. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105265>
21. Moreno AC, Frank SJ, Garden AS, Rosenthal DI, Fuller CD, Gunn GB, et al. Intensity modulated proton therapy (IMPT)-The future of IMRT for head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2019;88:66-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.11.015>
22. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol (Madr).* 2019;58(10):1373-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1643037>
23. Willaert R, Nevens D, Laenen A, Batstone M, Politis C, Nuyts S. Does intensity-modulated radiation therapy lower the risk of osteoradionecrosis of the jaw? A long-term comparative analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(11):1387-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.04.018>
24. Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman S V, Ringash J, Bayley A, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer.* 2017;123(19):3691-700. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30803>
25. Zhang W, Zhang X, Yang P, Blanchard P, Garden AS, Gunn B, et al. Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2017;123(3):401-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.05.006>
26. Maesschalck T de, Dulguerov N, Caparrotti F, Scolozzi P, Picardi C, Mach N, et al. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck.* 2016;38(11):1695-702. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.24505>
27. Studer G, Bredell M, Studer S, Huber G, Glanzmann C. Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlentherapie und Onkol.* 2016;192(1):32-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0875-6>
28. De Cicco D, Tartaro G, Ciardiello F, Fasano M, Rauso R, Fiore F, et al. Health-related quality of life in oral cancer patients: Scoping review and critical appraisal of investigated determinants. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):1-32. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13174398>
29. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 2019;46(3):233-45. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.07.002>
30. Alterio D, Gugliandolo SG, Augugliaro M, Marvaso G, Gandini S, Bellerba F, et al. IMRT versus 2D/3D conformal RT in oropharyngeal cancer: A review of the literature and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021;27(7):1644-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.13599>
31. Beaumont S, Bhatia N, McDowell L, Fua T, McCullough M, Celentano A, et al. Timing of dental extractions in patients undergoing radiotherapy and the incidence of osteoradionecrosis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021;59(5):511-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.10.006>
32. Khoo SC, Nabil S, Fauzi AA, Yunus SSM, Ngeow WC, Ramli R. Predictors of osteoradionecrosis following irradiated tooth extraction. *Radiat Oncol.* 2021 [acceso 18/05/22];16(1):130. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34261515>
33. Lajolo C, Rupe C, Gioco G, Troiano G, Patini R, Petruzzi M, et al. Osteoradionecrosis of the jaws due to teeth extractions during and after radiotherapy: A systematic review. *Cancers (Basel).* 2021;13(22):1-12. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13225798>
34. Sathasivam HP, Davies GR, Boyd NM. Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. *Head Neck.* 2018;40(1):46-54. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.24907>

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.

