



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

OSTEONECROSIS EN MANDÍBULA Y MAXILAR ASOCIADA A BISFOSFONATOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.

TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL DIPLOMADO DE ACTUALIZACIÓN
PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ANA LAURA SÁNCHEZ CORRALES

TUTORA: DRA. BLANCA ROSA IBIETA ZARCO

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos a la
DRA. BLANCA ROSA BIETA ZARCO

Dedicada a...

A mis padres

A mis hermanitos

A Roge

A mis amigos

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	8
PARTE 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS:OSTEONECROSIS EN MANDÍBULA Y MAXILAR ASOCIADA A BISFOSFONATOS	9
PARTE 2 . FARMACOLOGÍA DE LOS BISFOSFONATOS	17
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS BISFOSFONATOS	17
CLASIFICACIÓN.....	18
MECANISMOS DE ACCIÓN	18
PARTE 3. USOS DE LOS BISFOSFONATOS.....	19
EL PAPEL BISFOSFONATOS EN ONCOLOGÍA	19
OSTEOPOROSIS	20
PARTE 4 LA OSTEONECROSIS EN LA MANDÍBULA ASOCIADA LOS BISFOSFONATOS	21
EPIDEMIOLOGÍA.....	21
ETIOPATOLOGÍA	22
<i>Supresión de la remodelación ósea.....</i>	<i>22</i>
<i>Antiangiogénesis</i>	<i>23</i>

<i>Colonización bacterial y biofilm</i>	23
<i>La inmunosupresión</i>	24
<i>Reacciones inflamatorias</i>	24
<i>Reparación epitelial alterada</i>	24
<i>Hormona parotídea</i>	25
<i>ph ácido</i>	25
<i>Glucocorticoides</i>	25
FACTORES DE RIESGO	26
<i>Factores de riesgo relacionados con las drogas</i>	26
<i>Factores de riesgo locales</i>	27
<i>Factores sistémicos y edad</i>	27
Factores de riesgo genéticos.....	29
Factores preventivos	29
PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS ASOCIADA A BISFOSFONATOS EN MAXILARES	30
<i>Antes del tratamiento con bisfosfonatos</i>	30
<i>Durante el tratamiento con bisfosfonatos</i>	33
ASPECTOS CLINICOS DE LA OSTEONECROSIS ASOCIADA A BISFOSFONATOS EN MAXILARES	35
<i>Clasificación</i>	35
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ESTADIOS	40
<i>Estadio 0</i>	40
<i>Estadio 1</i>	41
<i>Estadio 2</i>	41
<i>Estadio 3</i>	42
ASPECTOS IMAGENOLÓGICOS.....	42
<i>Radiografía panorámica y tomografía computarizada</i>	42
<i>Imágenes por resonancia magnética</i>	45

<i>Imágenes funcionales</i>	46
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	46
<i>Metástasis óseas a la mandíbula o la maxila</i>	46
<i>Osteomielitis</i>	47
<i>Osteoradionecrosis</i>	49
TRATAMIENTO	50
<i>Estadio 1</i>	50
<i>Estadio 2</i>	52
<i>Estadio 3</i>	53
ALTERNATIVAS EN CIRUGÍA INVASIVA	54
TRATAMIENTO ADYUVANTE	54
<i>Oxígeno hiperbárico</i>	55
<i>Ozonoterapia</i>	55
<i>Triparatida</i>	57
<i>Pentoxifilina y tocoferol</i>	57
CONCLUSIONES	58
BIBLIOGRAFÍAS	60

INTRODUCCIÓN

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos (PPi) que son internados por los osteoclastos reduciendo su supervivencia, logrando así aumentar la mineralización ósea y reduciendo el calcio sérico; ya que los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea son ampliamente usados en el tratamiento de osteogénesis imperfecta, osteoporosis, enfermedad de Paget, y como tratamiento adyuvante en mieloma múltiple, metástasis ósea y complicaciones del cáncer como hipercalcemia.

Desde el año 2003 han sido publicados números reportes en donde resaltan los efectos adversos de éste tipo de medicamentos, incluyendo el desarrollo de osteonecrosis en mandíbula y maxilar. La osteonecrosis relacionada al uso de los bisfosfonatos se define generalmente por la presencia de hueso necrótico (secuestro) en la cavidad oral después de la administración de un fármaco que pertenece a la categoría de los bisfosfonatos. La presencia típica es en forma de alveolitis, presencia de hueso expuesto, inflamación gingival o descarga purulenta, olor fétido y dolor. La osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos se caracteriza por exposición de hueso necrótico por más de ocho semanas, después o durante la terapia con estas drogas y en ausencia de radioterapia en la región maxilofacial.

La causa de la osteonecrosis inducida por bisfosfonatos no está del todo determinada. La razón por la que la osteonecrosis es exclusiva de la mandíbula o del maxilar aun es controversial, no obstante se alude a factores como: la rápida remodelación ósea, cargas mecánicas al epitelio por la masticación y una compleja microbiota.

A pesar de que ésta lesión puede manifestarse espontáneamente, se han descrito una serie de factores de riesgo para su aparición como: antecedentes de

uso de corticoesteroides, factores sistémicos, aunque el factor desencadenante en la mayoría de los casos aparece asociado a procedimientos odontológicos. El riesgo de osteonecrosis puede aumentar con las extracciones dentales y la mala higiene bucal.

La osteonecrosis inducida por bisfosfonatos no tiene un tratamiento eficaz por lo que ocasiona una gran morbilidad a los pacientes. Siempre que sea posible se deberán de evitar las extracciones dentales y toda cirugía oral en pacientes que hacen uso de estas drogas. Si la cirugía es esencial el paciente debe de ser informado sobre los riesgos.

OBJETIVOS

- Dar a conocer los factores de riesgo de la osteonecrosis en cavidad oral en pacientes tratados con bisfosfonatos.
- Establecer medidas preventivas para el paciente bajo tratamiento con bisfosfonatos.
- Identificar y diagnosticar clínicamente y radiográficamente la osteonecrosis en mandíbula y maxilar.
- Establecer un plan de tratamiento de acuerdo al estadio de la osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos.

PARTE 1

ANTECEDENTES HISTÓRICOS: OSTEONECROSIS EN MANDÍBULA Y MAXILAR ASOCIADA A BIS-FOSFONATOS

Herbert Fleisch sentó las bases para el desarrollo de los bisfosfonatos en la medicina.¹ En 1962 Fleisch junto con Bill Neuman estudiaron los efectos de los isótopos en tejido óseo como consecuencia de la Segunda Guerra Mundial, estudiando también los mecanismos de la calcificación. En 1958 Fleisch junto con su esposa Margie publicaron el libro "La dinámica química del hueso mineral.

La observación realizada por Neuman y Fleisch se efectuó en que los fluidos corporales están sobresaturados con fosfato de calcio y que la adición de colágeno podría actuar como un agente de nucleación para la deposición de cristales de hidroxiapatita in vitro, sin embargo la colágena está presente en muchos tejidos por lo que casi todos los tejidos se calcificarían si no fuera por la presencia de inhibidores de la calcificación.

Demostraron que la orina y el plasma poseen inhibidores de la calcificación y que los polifosfatos en cantidades mínimas eran capaces de actuar como descalcificantes mediante la inhibición de los cristales de sales de calcio. Postularon que los polifosfatos de éste tipo podrían ser los reguladores naturales de la calcificación en condiciones fisiológicas. En Lausana, Herbert Fleisch en asociación con Sylvia Bisaz demostraron de manera inequívoca que el inhibidor de la calcificación presente en la orina era un pirofosfato inorgánico (PPI).

Fleisch se unió en 1964 a un laboratorio en Davos en donde se estudiaba la formación de cálculos renales y otros trastornos de la calcificación. Le pareció posible que algunos de estos trastornos patológicos podrían estar vinculados a las alteraciones en el metabolismo de PPI. Destacando un trastorno hereditario poco común e intrigante, la hipofosfatemia, en la que la falta de fosfatasa alcalina se asocia con defectos de mineralización del esqueleto. Mostró que los niveles de PPI fueron elevados en la orina lo que indica que la fosfatasa alcalina era probablemente la enzima extracelular clave responsable de la hidrólisis de pirofosfato.

Tomados en conjunto todos los estudios anteriores, se estableció el concepto que el pirofosfato (PPI) es propio descalcificador de tejidos blandos y el regulador de la mineralización ósea. Después de los primeros estudios que indicaban que el PPI era un potencial regulador endógeno de la mineralización, se han producido avances significativos en la comprensión del metabolismo de PPI y en la identificación de trastornos clínicos en los que las alteraciones en el PPI puede tener un papel patogénico.

Las concentraciones de pirofosfato en líquidos corporales son probablemente reguladas por enzimas hidrolíticas, los niveles son mantenidos en equilibrio entre la formación y la destrucción. Gran parte de los PPI se encuentran en el compartimiento extracelular por lo que es probable que se generen en la superficie celular. La enzima principalmente involucrada en la eliminación de PPI es la fosfatasa alcalina.

Las posibilidades terapéuticas abiertas sobre el papel de PPI en la calcificación eran obvias, y dieron lugar a estudios para determinar si se podría utilizar PPI para inhibir la calcificación anormal en tejidos blandos.

Sin embargo, los intentos de explotar estos conceptos mediante el uso de pirofosfato y polifosfatos para inhibir la calcificación ectópica en los vasos sanguíneos, en la piel y en los riñones de animales de laboratorio fueron exitosos

sólo cuando se inyectaron los compuestos. Cuando se administra por vía oral, el pirofosfato y los polifosfatos son inactivados por la hidrólisis en el tracto gastrointestinal, probablemente por la mucosa que contiene fosfatasas.

Durante la búsqueda de análogos de los PPI más estables y resistente a la hidrólisis, se estudiaron cadenas de P-N-P y P-C-C-P, fue entonces cuando los bisfosfonatos (en ese momento llamados difosfonatos) que se caracterizan por la cadena P-C-P fueron sintetizados para fines terapéuticos. ²

Los bisfosfonatos poseen un efecto físico-químico similar a los de los PPI pero son resistentes a la hidrolisis enzimática, lo que les permite conservar su actividad. ^{1,3} También son capaces de inhibir la disolución de cristales de hidroxiapatita.² Los Drs. Francis y Rusell, mostraron que los análogos de los pirofosfatos, " los difosfonatos", interactuaban de forma similar al fosfato de calcio in Vitro, inhibiendo tanto la mineralización como la reabsorción ósea animal. ⁴

El primer bisfosfonato fue sintetizado en Alemania en 1865.³ El Etidronato fue el primer bisfosfonato sintetizado. La primera aplicación médica de un bisfosfonato fue publicado en la revista : The Lancet en 1969; un bebé de 16 meses con diagnóstico de miositis osificante progresiva, fue tratado con éxito con etidronato oral a inhibir la calcificación extra-ósea. ^{1,2}

Los bisfosfonatos fueron usados en el pasado en la industria, principalmente como inhibidores de la corrosión, así como agentes en textiles, fertilizantes y en industrias de aceite. ^{2,3} Los pirofosfatos fueron extensamente empleados en la industria debido a su habilidad de disolver carbonato de calcio, consecuentemente los pirofosfatos fueron usados en polvos detergentes y en otros jabones para disolver las incrustaciones de carbonato de calcio. ¹

En 1970 Dave Francis había estado estudiando los efectos físico-químicos del etidronato sobre el crecimiento de cristales con vistas a su uso potencial como un aditivo de la pasta de dientes para combatir la placa dental. También fue

un pionero en el desarrollo de BP para la gammagrafía ósea y para el uso de complejos con iones de estaño y el isótopo emisor gamma de corta duración, Tc99.^{1,3}

El primer modelo animal de la osteoporosis fue mediante un modelo de Herbert Fleisch, quien seccionó el nervio ciático, para simular la inmovilización que produce la osteoporosis. Se demostró la eficacia de bisfosfonatos en comparación con calcitonina y polifosfatos. El uso del clodronato se demostró posteriormente para prevenir la pérdida de hueso después de la lesión de la médula espinal en seres humanos.³

Miller estudio los mecanismos subyacentes a los efectos renales ya que bisfosfonatos son potencialmente tóxicos para los riñones por ser su principal vía de eliminación del cuerpo, principalmente a través de la filtración glomerular.

Después de conocer el potencial de los bisfosfonatos, los esfuerzos de investigación se dedicaron al desarrollo de compuestos con un motor más potente de actividad antirresortiva. Esto fue especialmente cierto en toda la década de 1980, cuando el esfuerzo de los químicos estaban en su apogeo. Un aspecto importante de ésta década era desarrollar compuestos que no inhibieran la mineralización ósea. Con el Etidronato la dosis que produce desmineralización es 10 veces más grande, que la dosis para evitar la resorción ósea. Estas diferencias de dosis abrieron varios órdenes de magnitud, lo que significaba que la inhibición de la mineralización ósea dejaría de ser un problema clínico importante.²En 1987 Fleisch menciona que no se conocía el mecanismo celular a ciencia cierta por el cual los bisfosfonatos causaban la inhibición de la calcificación.⁵

Berenson en 1998 observó que el uso de pamidronato mejoraba la supervivencia y mejoraba las complicaciones óseas. Éste y otros estudios llevaron a utilizar éstas drogas de forma indefinida.⁶

La osteonecrosis inducida por los bisfosfonatos fue descrita por primera vez por Max y Stern en el 2002 al realizar desbridamientos óseos que no sanaban y que causaban la exposición de más hueso. Todos los pacientes con osteonecrosis recibían pamidronato para el control de tumores malignos en huesos.^{1,6} Sin embargo los primeros casos de fosfonecrosis comenzaron en 1832, cuando se le añadió fósforo blanco a los cerillos, los trabajadores conocidos como mezcladores trabajaban 15 horas al día mezclando fósforo blanco en grandes tinajas calientes, por lo que inhalaban los vapores del fosforo blanco. Muchos de los mezcladores desarrollaron hueso expuesto en la mandíbula y en el maxilar que no cicatrizaba, infectándose secundariamente, y produciendo fístulas que drenaban, al igual de lo se observa actualmente en muchos pacientes con osteonecrosis relacionada con bisfosfonatos. (Figura 1.)⁷

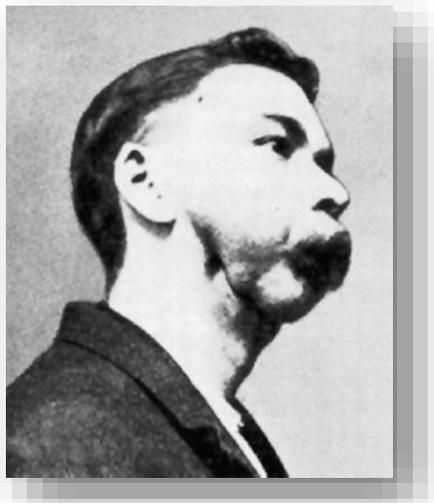


Figura 1. Obrero de fábrica de cerillos. 1899. Phossy mandibular con fístula y colapso de mandíbula muy probablemente debido a una fractura patológica⁷

La primera alerta de osteonecrosis por bisfosfonatos fue publicada en el 2003 en el Journal of Oral and Maxilofacial Surgery (JOMS) en el que se describían 36 casos asociados a bisfosfonatos intravenosos (pamidronato y zoledronato) que causaban osteonecrosis.¹ En el mismo año Wang et al reportaron tres caso y Migliorati et al 5 casos.⁸

La FDA reconoció la relación con zoledronato y pamidronato con osteonecrosis en la mandíbula y emitió con prontitud la advertencia de un recuadro negro para colocarse en la caja de estas drogas.⁹

Ruggiero en 2004 reporta una revisión de 63 pacientes que habían recibido tratamiento con bisfosfonatos intravenosos y de pacientes que estaban en tratamiento crónico con bisfosfonatos orales. De estos 63 pacientes, 28 presentaban mieloma múltiple, 20 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, 3 presentaban cáncer de pulmón, 3 con cáncer de próstata, un paciente con plasmacitoma, uno con diagnóstico de leucemia y otros 7 pacientes, con diagnóstico de osteoporosis que no recibían tratamiento de quimioterapia. En éste estudio, el autor reporta que 39 pacientes presentaron osteonecrosis en la mandíbula y 23 en la maxila, siendo que un paciente presentó osteonecrosis en la mandíbula y en la maxila. Otro dato importante es que 54 pacientes relataron historia de extracción dental reciente en el lugar de la necrosis, mientras que 9 pacientes presentaron exposición ósea espontánea.⁶

Durie et al en el 2005 publicó los resultados de una revisión sistemática realizada por la Fundación Internacional Mieloma sobre los factores de riesgo en la osteonecrosis de los maxilares.^{4,6} Un total de 1,203 pacientes (904 con mieloma múltiple y 299 con cáncer de mama) participaron en la revisión. Estos autores determinaron que 62 pacientes con mieloma múltiple presentaban osteonecrosis en los maxilares mientras que 54 pacientes con indicio de presentar la lesión. Entre los pacientes con cáncer de mama 13 pacientes presentaban osteonecrosis en la mandíbula. El 81% de los casos de pacientes con manifestación de la lesión presentaba historia de problemas dentales. Éste estudio reportó que el 10% de los pacientes que recibieron ácido zolendrónico y el 4 % de los pacientes que recibieron pamidronato desarrollaron osteonecrosis en la mandíbula.

Otolina en el 2005 realiza una revisión retrospectiva de 5 pacientes que hacían uso de bisfosfonatos y que desarrollaron osteonecrosis en los maxilares. Todos estos pacientes presentaban historia previa de extracción dental. Éste autor recomienda realizar todo procedimiento de cirugía oral menor antes de iniciar el uso de estas drogas.⁶

La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AACOM) en el 2007 emitió un escrito en relación a bisfosfonatos y osteonecrosis en maxilares. El propósito de ésta publicación es fijar una posición y proporcionar directrices al respecto. Como primer punto la AACOM describe sobre el riesgo que existe en un paciente que hace uso de los bisfosfonatos de desarrollar osteonecrosis en los maxilares. Los riesgos y beneficios deben de ser tomados en cuenta en consideración al momento de decidir sobre el tratamiento que será llevado a cabo. Como segundo punto, la directriz de los clínicos con respecto al diagnóstico diferencial de la osteonecrosis relacionada con bisfosfonatos en pacientes con historia de tratamiento de bisfosfonatos por vía intravenosa o vía oral y por último, señalan sobre las medidas preventivas que deben ser tomadas en cuenta al momento de tratar a un paciente que haga uso de estas drogas.⁶

Durante los últimos 30 años, han sido desarrollados bisfosfonatos más potentes. Éstos ahora se han aplicado ampliamente en la medicina en particular en los campos de la osteología, ortopedia, cirugía (como consecuencia de los accidentes y otras emergencias), así como en la hematología y especialmente en oncología.⁵

Todas las osteopatías son caracterizadas por un exceso (absoluta o relativa) de la actividad de los osteoclastos ahora son tratados con bisfosfonatos, y cabe señalar que este comprende alrededor de 90 % de todos los trastornos de los huesos.⁹

Los bisfosfonatos son ahora los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y representan la terapia de primera línea en la mayoría de los pacientes. Las últimas aplicaciones de los bisfosfonatos incluyen su administración para la prevención de metástasis óseas (administrados durante la quimioterapia adyuvante), para el alivio del dolor óseo, y para su modulación de los sistemas inmunes y del estroma de la médula ósea y el hueso. Su actividad anti-proliferativa está bajo estricta investigación y algunos resultados ya han sido publicado por ejemplo en el mieloma múltiple y en la enfermedad ósea metastásica y experimentalmente en los sarcomas.⁵

PARTE 2

FARMACOLOGÍA DE LOS BISFOSFONATOS

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos son análogos inorgánicos de los pirofosfatos y en el que se ha sustituido el átomo de oxígeno de la estructura central de P-O-P por el carbono, lo que resulta en un grupo P-C-P.^{1, 10} En el átomo de C se unen covalentemente a dos radicales R1 y R2. (Figura 2)⁷

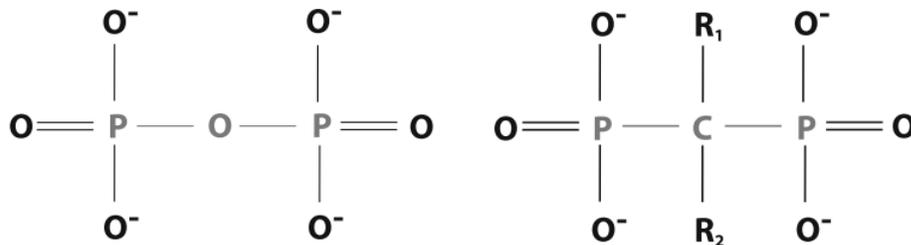
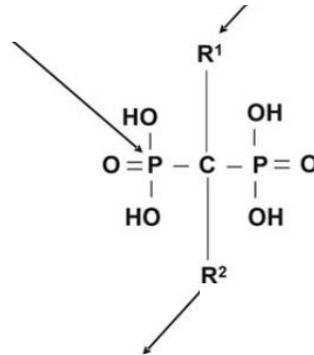


Figura 2. Estructura química de los pirofosfatos y bisfosfonatos⁷

La estabilidad química de los bisfosfonatos y su resistencia a la hidrólisis enzimática es conferida por el átomo de carbono, lo que hace que la molécula sea resistente a la degradación biológica.⁷ La unión de los cristales de hidroxiapatita es realizada por R₁.^{2,3,8} La cadena R₂ y su estructura tridimensional determinan los efectos a nivel celular de los bisfosfonatos y su eficiencia relativa como inhibidores de la reabsorción ósea, otorgándole un perfil de actividad característico para cada bisfosfonato.^{3,8} (Figura 3)¹

La cadena P-C-P es la responsable de la afinidad a los iones de calcio

Cuando R1 es un grupo -OH permite la quelación a los iones de calcio



La cadena R2 determina la potencia

Figura 3. Estructura química de los bisfosfonatos ¹

CLASIFICACIÓN

Los bisfosfonatos pueden agruparse en diferentes clases: los bisfosfonatos que no contienen nitrógeno de primera generación, y los de segunda y tercera generación que contienen nitrógeno⁷.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los bisfosfonatos de primera generación, tales como clodronato y etidronato, son metabolizados intracelularmente a los análogos de ATP. En contraste, la segunda generación de nitro bisfosfonatos, tales como el pamidronato y alendronato, y la tercera generación de nitrobisfosfonatos, como risedronato, ibandronato y zoledronato, interfiere con otras reacciones metabólicas, en particular los de la biosíntesis de mevalonato mediante la inhibición de la farnesil difosfato (FPP) sintetasa.

PARTE 3

USOS DE LOS BISFOSFONATOS

EL PAPEL BISFOSFONATOS EN ONCOLOGÍA

En la actualidad, los bisfosfonatos son la norma de atención para la prevención de SREs (eventos relacionados con el esqueleto como: dolor, inmovilidad, fracturas, compresión de la médula espinal, hipercalcemia, insuficiencia hematópoyética, necesidad de radioterapia ósea y cirugía ósea) en pacientes metástasis ósea. La literatura demuestra que los bisfosfonatos reducen significativamente la incidencia de SRE en comparación con placebos.¹²

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomendó en el 2000 el uso de bisfosfonatos intravenosos en pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama con evidencia radiográfica de destrucción ósea. En 2003, ASCO extendió su recomendación de incluir el zoledronato para las mismas indicaciones.

Zoledronato ha demostrado la utilidad clínica más amplia y ha recibido la aprobación regulatoria para la prevención de SREs en pacientes con metástasis óseas de cualquier tumor o hueso lesiones sólidas de mieloma múltiple¹³, además el zoledronato es el bisfosfonato más utilizado, por ser el más rentable y más costeable.^{13,14}

El papel potencial de los bisfosfonatos en la prevención de las metástasis óseas y su papel en la mejora de la supervivencia están bajo evaluación actual en los ensayos clínicos en tumores sólidos.¹⁵

OSTEOPOROSIS

Los bisfosfonatos han sido los principales agentes antirresortivos utilizados en la terapia de la osteoporosis. El objetivo principal de tratamiento para pacientes con osteoporosis es prevenir las fracturas y mantener o aumentar la densidad mineral ósea. Los bisfosfonatos son bien tolerados, pero en muchos casos las opciones de dosificación orales han fracasado debido a que algunos pacientes sufren problemas de tolerancia gastrointestinal superior severa o alteraciones esofágicas. Como consecuencia de ello, una gama de nuevas opciones de dosificación y formulaciones (por vía intravenosa) se han desarrollado para hacer frente a estas variadas circunstancias.¹

PARTE 4

LA OSTEONECROSIS EN LA MANDÍBULA ASOCIADA A LOS BISFOSFONATOS

La osteonecrosis en la mandíbula relacionada con el uso de bisfosfonatos se define generalmente por la presencia de hueso necrótico (secuestro) en la cavidad bucal tras la administración de un fármaco que pertenece a la categoría de los bisfosfonatos.⁷

La Asociación Americana de Cirugía oral y maxilofacial estableció en el 2006 la definición de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares, si se cumplen con las siguientes características:

- Persistencia de la exposición de hueso en la cavidad oral durante más de 8 semanas refractarias al tratamiento.
- Historia actual o anterior de bisfosfonatos.
- Sin radioterapia previa a la región afectada.^{7, 16-20, 21-23}
- Sin evidencia de enfermedad maligna en la zona afectada¹⁷

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 2003 se han reportado osteonecrosis como efecto secundario al uso de bisfosfonatos. La tasa de incidencia para la osteonecrosis en un estudio basado en la población es del 0.8% al 1.5% para bisfosfonatos intravenosos,¹⁷ sin embargo algunos artículos reportan que va desde 0.7 a 12%^{16,18} y 0.01% a 0.04% para bisfosfonatos orales. La incidencia aumenta con las extracciones

dentales o traumatismos.¹⁷ La incidencia se incrementa 21% cuando estos fármacos se administran durante tres o más años.¹⁸

ETIOPATOLOGÍA

Desde la presentación de la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares en 2003, muchas hipótesis han sido propuestas en cuanto a la posible causa de la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares, pero hasta la fecha la patogenia exacta sigue siendo poco clara.

La patogénesis es multifactorial: la administración a largo plazo de bisfosfonatos, el comportamiento biológico de la mandíbula o el maxilar, las propiedades antiangiogénicas de los bisfosfonatos, la toxicidad en los tejidos blandos que ocasionan los bisfosfonatos; todos esos factores son agravado por la presencia de infección la cual es responsable de reducir el pH de la cavidad oral, así como la administración de corticoesteroides, patologías que causan hipocalcificación del hueso, la respuesta inmune que altera la cicatrización normal, tales como diabetes mellitus crónica o disfunción renal grave y el trauma a la mandíbula pueden contribuir a la aparición de la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares.²⁰

Supresión de la remodelación ósea

La hipótesis más popular propone que los bisfosfonatos suprimen la remodelación ósea por la inducción de la muerte o la apoptosis de los osteoclastos.^{17,20} (Cuadro 1) fuentes directa



Cuadro 1. Supresión de la remodelación ósea. Fuente directa

Antiangiogénesis

Las propiedades antiangiogénicas de los nitrobisfosfonatos están directamente relacionadas con los niveles de VEGF (factor de crecimiento vascular) que disminuye en el día 7 y 21 después de la primera administración del bisfosfonato.

Colonización bacterial y biofilm

El hueso impregnado de bisfosfonatos es menos resistente a la infección bacteriana que el hueso normal; el hueso actúa como una incubadora ideal para las bacterias periapicales y periodontales, que estimulan una respuesta inmune inflamatoria crónica.¹⁹

Existe una hipótesis de que la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares pueda ser inducida por Actinomicetes ya que:

- En la mayoría de los estudios de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares y osteomielitis causada por *Actinomyces* tienen un histomorfología casi idéntica.
- Las lesiones parecen tener una respuesta favorable a largo plazo con terapia antibiótica contra *Actinomyces*.²⁴

La inmunosupresión

La mayoría de los pacientes con cáncer consumen inmunosupresores, incluyendo la dexametasona y agentes quimioterapéuticos; por lo tanto pueden experimentar algún grado de alteración de la inmunidad. Varios estudios han demostrado que los pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos tienen un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares, por lo tanto, es probable que la inmunosupresión contribuya a una mayor susceptibilidad a osteonecrosis en maxilares.¹⁷

Reacciones inflamatorias

Los monocitos activan la proliferación de interleucinas y su liberación provoca reacciones inflamatorias sistémicas agudas.^{16, 25} Las interleucinas son proteínas que desempeñan papeles importantes en el sistema inmune.

La interleucina 6 es mayor en los estados avanzados de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares por lo tanto podría ser una herramienta útil para la gravedad de la enfermedad.²⁵

Reparación epitelial alterada

Estudios defienden la idea de que los bisfosfonatos acumulados en el hueso tienen efectos tóxicos directos sobre el epitelio oral e inhiben la cicatrización

normal de las lesiones de tejidos blandos causada por cualquiera de intervención dental o algún otro trauma favoreciendo de este modo la persistencia de exposición ósea y el desarrollo osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares ¹⁹

Hormona parotídea

En 2006, Ardine et al. informaron que los pacientes con osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares tenían persistentemente niveles altos de la hormona paratiroidea (PTH) y sugirieron que el aumento de nivel de PTH puede implicar en la patogenia de la osteonecrosis de la mandíbula. Mientras que en 2009, Papapetrou informó que algunos casos de hipertiroidismo secundario pueden causar una reducción relativamente pequeña de recambio óseo.

16,20

ph ácido

Los bisfosfonatos con nitrógeno se liberan en un ambiente ácido, en presencia de infección o trauma, el pH disminuye en el tejido local, lo que puede conducir a un aumento en la liberación de bisfosfonatos, lo que conduciría a osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares. Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que los bisfosfonatos sin nitrógeno no disminuyen el pH, y éstos no contribuyen normalmente al desarrollo de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares.

Glucocorticoides

Aunque los glucocorticoides son beneficiosos para ciertos procesos patológicos, tienen efectos negativos sobre el esqueleto ya que disminuyen de la producción de osteoclastos y osteoblastos, aumentan la apoptosis de los osteoblastos, y aumentan la vida útil de los osteoclastos.

Los glucocorticoides y bisfosfonatos cuando se administran concomitantemente exacerban los efectos sobre la remodelación ósea y resulta en osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares.¹⁰

FACTORES DE RIESGO

Factores de riesgo relacionados con las drogas

Los bisfosfonatos más potentes tienen más tendencia desarrollar osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares.²² Los pacientes que reciben los nitrobisfosfonatos más potentes (zoledronato y pamidronato) son más propensos a desarrollar osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares que los pacientes tratados con bisfosfonatos menos potentes, además el zoledronato acelera la aparición de osteonecrosis.^{26, 27} Entre los bisfosfonatos orales el alendronato ha reportado la mayoría de casos de osteonecrosis²⁸

- La vía intravenosa resulta en una mayor exposición del fármaco a la mandíbula comparada con la vía oral, por lo que la terapia intravenosa aumenta significativamente el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula. Seis meses de tratamiento intravenosos pueden ser comparables a tres años de tratamiento oral.²⁹
- La mayor duración de la terapia con bisfosfonatos puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollo de la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares. Los pacientes que reciben repetidas a dosis altas de nitrobisfosfonatos presentan un mayor riesgo de osteonecrosis.³⁰ La incidencia estimada de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares en pacientes con cáncer que están recibiendo dosis altas de la terapia intravenosa varía entre 1 y 12 % después de

36 meses de exposición. La incidencia de osteonecrosis en maxilares en pacientes que recibieron terapia con bisfosfonatos orales es mucho menos frecuente, con una incidencia estimada de menos de un caso por cada 100.000 de personas expuestas.^{30, 31}

Factores de riesgo locales

El uso de prótesis dentales y la presencia de enfermedad dental inflamatoria tales como enfermedad periodontal, abscesos dentales y la mala higiene dental también se han identificado como factores de riesgo.²⁹

Sin embargo las extracciones dentales siguen siendo el principal factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares.^{28, 31} La terapia con bisfosfonatos en asociación con la cirugía dentoalveolar tiene 7 veces más probabilidades de desarrollar que los pacientes que no se someten a una cirugía dentoalveolar.^{22, 26, 31} El trauma durante la cirugía dental es un factor predisponente bien reconocido, que produce un 60% de los casos después de la cirugía oral, incluyendo extracciones de dientes.³²

La osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares es más frecuente en la mandíbula que en el maxilar superior con la proporción de 2:1 y más común en áreas con mucosa delgada como en las prominencias óseas como torus, exostosis óseas y el reborde milohioideo.²²

Factores sistémicos y edad

- La duración de la enfermedad maligna, la duración de las metástasis óseas y el tipo de cáncer pueden estar asociada con un mayor riesgo de desarrollo de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares.²⁹ Los factores de riesgo sistémicos pueden incluir enfermedad oncológica subyacente, como cáncer de mama, cáncer de próstata, o mie-

loma múltiple;^{28, 33} osteopenia u osteoporosis. Los niveles de hemoglobina bajos, bajo nivel de calcio en suero y el hiperparatiroidismo secundario, diálisis renal, la obesidad, quimioterapia sistémica, agentes antiangiogénicos, inmunosupresores, esteroides,³³ la hipertensión, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia y la artritis reumatoide²⁸ son factores de riesgo posibles para la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares en pacientes con cáncer.

- El alcohol y el uso del tabaco son posibles factores de riesgo.⁹
- Edad: Con cada década se incrementa es un 9% el riesgo de desarrollar osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares en pacientes con mieloma múltiple tratados con bisfosfonatos intravenosos.
- Sexo: mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula.
- Raza: Pacientes caucásicos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula.
- Los pacientes tratados con quimioterapia y corticoesteroides tienen un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula.²⁸ Los corticoesteroides se utilizan de forma rutinaria en el tratamiento del cáncer, tanto terapéuticamente y sintomáticamente. Aunque la patogenia de la osteonecrosis relacionada con los esteroides no está bien delineada, en general se reconoce que la destrucción ósea es el resultado del flujo sanguíneo comprometido que conduce a la muerte de osteocitos y la prevención de la reparación normal del hueso. Los pacientes con enfermedad maligna y que usan esteroides exógenos han sido clasificados como de alto riesgo para la osteonecrosis de la mandíbula.
- Pacientes con trasplante de médula ósea: Los pacientes con mieloma múltiple pueden en el futuro ser tratados con un trasplante de médula ósea, éstos pacientes con antecedentes de trasplante de médula ósea, se mantendrían en alto riesgo de osteonecrosis de la mandíbula, ya que

por lo general permanecen en alguna forma de terapia con bisfosfonatos a largo plazo.³³

- La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales no contradice la colocación de implantes dentales en pacientes que tomen bisfosfonatos orales durante menos de tres años antes de la cirugía y establecen que no estén presentes otros factores de riesgo tales como la medicación con esteroides. Si el paciente ha estado tomando la medicina por más de 3 años es recomendado detener el medicamento durante al menos 3 meses antes de la realización de cualquier procedimiento quirúrgico.³³

Factores de riesgo genéticos

Perturbaciones genéticas de los polimorfismos de nucleótidos únicos en el gen P450-2C se asocian con un mayor riesgo de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares entre los pacientes con mieloma múltiple tratados con bisfosfonatos intravenosos.²²

Factores preventivos

Woo et al. hicieron hincapié en la necesidad de eliminar todos los posibles focos infecciosos antes del inicio del tratamiento bisfosfonatos con el fin de evitar procedimientos dentales posteriores.²⁶ Las medidas preventivas dentales pueden reducir el 75 % la incidencia de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares en pacientes con cáncer que reciben terapia con bisfosfonatos.^{22, 26}

PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS ASOCIADA A BISFOSFONATOS EN MAXILARES

En todos los pacientes con cáncer y tratados con bisfosfonatos se han de tener en cuenta las siguientes recomendaciones generales:

Antes del tratamiento con bisfosfonatos:

A todos los pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos se debe de realizar evaluación dental integral.³³ La evaluación debe incluir una radiografía panorámica y si es dentado una serie de radiografías de toda la boca con el fin de identificar cualquier infección oral activa. (Tabla 1)³⁴

Tabla 1. Evaluación clínica y radiológica de la dentición y periodonto antes del tratamiento con bisfosfonatos ³⁴			
Evaluación radiográfica	Dentición	Periodonto	Tejidos blando y duros
	Caries	Ensanchamiento del ligamento periodontal	Lesiones sospechosas :
	Existencia de restauraciones	Zonas periapicales radiolúcidas	Zonas radiolúcidas y radiopacas de origen dental
	Dentición no erupcionado o parcialmente erupcionado	Enfermedad periodontal	Zonas radiolúcidas y radiopacas de origen metastásico
	Restos radiculares	Pérdida ósea	
Evaluación clínica	Caries	Sondeo de bolsas periodontales	Fistulas y edema
	Vitalidad de órganos dentales	Sangrado al sondeo	Ulceras
	Prótesis completas o parciales	Movilidad	Fibromas o hiperplasias fibrosas
	Examinación extraoral	Involucramiento de furcas	Torus/ exostosis
		Higiene oral	

La planificación del tratamiento debe ser minuciosa para eliminar las infecciones agudas y las áreas de posible infección para evitar secuelas futuras que puedan ser exacerbadas una vez que comiencen las terapias con medicamentos. La historia de la atención dental y la motivación del paciente deben ser evaluadas y consideradas en todas las recomendaciones de tratamiento. ³³

- Los pacientes deben ser educados sobre la importancia de una buena higiene oral, los chequeos dentales regulares y también acerca de los síntomas de la osteonecrosis.
- Todos los pacientes deben ser cuestionados sobre el uso actual o pasado de bisfosfonatos y el modo de administración porque bisfosfonatos intravenosos tienen una vida media más larga y los pacientes se encuentran en mayor riesgo para el desarrollo de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares en comparación con los pacientes tratados con bisfosfonatos por vía oral.
- Los pacientes que aún estén por empezar la terapia con bisfosfonatos deben de ser examinados primero para cualquier procedimiento dental quirúrgico antes de la terapia.

Las acciones a realizar son:

- Los dientes no restaurables deben ser extraídos.
- Raspado subgingival
- Las prótesis dentales mal ajustadas deben ser reemplazados para evitar el trauma de tejidos blandos.
- Un tratamiento integral se debe realizar para reducir al mínimo la necesidad de un tratamiento dental futuro. ²⁸

Los marcadores bioquímicos del metabolismo del hueso se han usado en medicina para evaluar y proporcionar tratamientos a pacientes con enfermedades

del metabolismo del hueso. El telopéptido C del colágeno tipo I (CTX por sus siglas en inglés) es un producto de los fragmentos de la colágena tipo 1. Es un marcador de la actividad de los osteoclastos y se usa para evaluar el nivel de reabsorción del hueso.¹¹ El examen de telopéptido C-terminal (CTX) es un herramienta para evaluar el riesgo de desarrollar lesiones osteonecroticas por cirugía oral en pacientes de toman bisfosfonatos orales.^{35,36} En 2007 Marx et al. recomendaron ésta prueba a pacientes que tomaran bisfosfonatos y/o corticoesteroides por tres años o más.³⁵

Los pacientes con valores de CTX ≥ 150 pg / ml pueden someterse a algún tipo de cirugía oral con sólo un mínimo de riesgo y sin la necesidad de suspender el medicamento; cuando los valores de CTX son <150 pg / ml se incrementan los riesgos a osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares.^{9, 18} (Tabla 2)⁹

Valores de CTX (pg/ml)	Riesgo de osteonecrosis
≥ 150	Ninguno
126-149	Mínimo
100-125	Moderado
< 100	Alto



Alto recambio óseo

Supresión en el recambio óseo

A partir de sus estudios clínicos, se demostró que por cada mes de suspensión de los medicamentos los valores de CTX aumentan entre 25,9 y 26,4 pg / ml. La mejora de los niveles séricos de CTX se correlaciona con resolución espontánea del hueso expuesto o la curación sin complicaciones de la mandíbula o maxilar, después de la operación.¹¹ Los pacientes con una alta tasa de remodelación ósea demuestran índices altos en suero, mientras que aquellos con reducidas tasas de remodelado óseo presentan índices bajos de CTX en el suero.³⁷

El riesgo de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares para los pacientes con osteoporosis con tratamiento con bisfosfonatos y con extracciones dentales es de aproximadamente 0,2%. Un nivel de CTX inferior a 150 pg / ml se asocia con 3 veces aproximadamente veces riesgo de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares. ³⁸

Durante el tratamiento con bisfosfonatos

Durante el tratamiento con bisfosfonatos, se recomienda que el paciente visite al odontólogo cada 6 meses. Para los pacientes que ya han comenzado con la terapia, los procedimientos traumáticos se deben evitar en lo posible para impedir el riesgo de osteonecrosis inducida por bisfosfonatos de la mandíbula. Los tratamientos de conductos se debe hacer en lugar de la extracción dental cuando sea posible.²⁸

Si se considera imprescindible la realización de una extracción, ésta debe hacerse de la forma más atraumática posible, legando el alveolo, lavando el lecho quirúrgico y suturando el borde de la herida, todas las espículas del hueso deben de ser regularizadas para minimizar el riesgo de perforación secundaria a la mucosa delgada por bordes óseos filosos. (Figura 4)³⁹

El método de extracción atraumática con elásticos ha sido objeto de debate desde hace varios años, pero la información detallada relativa a las indicaciones y limitaciones es aún escasa. ⁴⁰

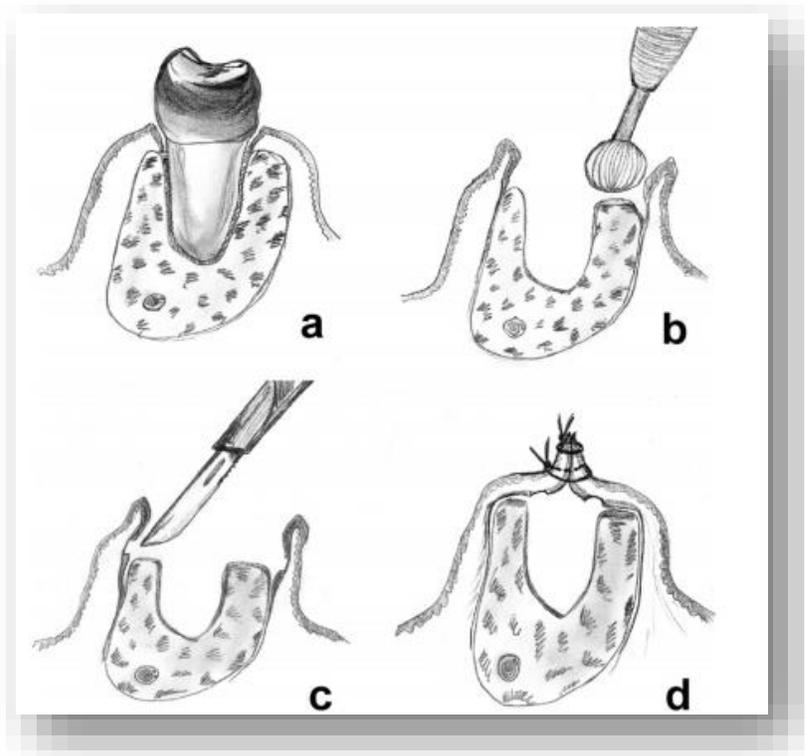


Figura 4 A. Diente a ser extraído B. Suavizar bordes óseos con una fresa quirúrgica. C. incisión de periostio para levantar de un colgajo mucoperiostico. D. cierre de la herida con puntos de sutura de colchonero horizontales y nudos individuales ³⁹

Durante el tratamiento con bisfosfonatos se deben evitar lesiones por roce, con especial atención a las prótesis dentales. ³¹

Los grandes pasos hacia una reducción de la tasa de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares no son sólo medidas dentales preventivas antes y durante el tratamiento con bisfosfonatos, sino también los diferentes programas o administración limitada de bisfosfonatos. ²²

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA OSTEONECROSIS ASOCIADA A BISFOSFONATOS EN MAXILARES

Los hallazgos clínicos en pacientes con osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares incluyen exposición de tejido óseo no vital de color amarillento rodeado por una mucosa inflamada y edematosa.⁷ Las manifestaciones clínicas como dolor intenso, parestesias, ulceraciones de la mucosa son características de las etapas avanzadas de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares, sin embargo con frecuencia no hay síntomas y las manifestaciones radiográficas no pueden ser detectadas.⁴¹

Clasificación

Rugeiro y colegas desarrollaron un sistema para clasificar clínicamente la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares, dicha clasificación fue adoptada por la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS) en 2006 y se actualizó en el año 2009. Éste sistema ha servido para clasificar a los pacientes con osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares, para mostrar los criterios directos de los tratamientos racionales, evaluar el pronóstico y el resultado del tratamiento en los pacientes que han utilizado bisfosfonatos ya sea por vía intravenosa u oral.⁴²

La clasificación creada en el 2006 se basó en la presentación clínica de la enfermedad, éste sistema define la etapa I de la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares como la exposición de hueso necrótico asintomático, fase II a la necrosis ósea con la exposición combinada con dolor e infección y la etapa III con necrosis ósea con la exposición combinada con dolor, infección, fracturas patológicas o fístulas cutáneas.⁴¹ En 2009 la AAOMS ac-

tualizo la clasificación de la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares; clasificándola en cuatro etapas con base en los hallazgos clínicos para incluir la etapa 0 en pacientes que no tienen evidencia de necrosis ósea pero con signos y síntomas inespecíficos como dolor, formación de abscesos, función sensorial alterada o osteosclerosis. (Tabla 3) ⁴³

Tabla 3. Directrices actuales de la osteonecrosis asociada al uso de los bisfosfonatos propuesta por la AAOMS (2009) ⁴³	
Estadios	Recomendaciones para su tratamiento
Categoría de riesgo: no existe hueso necrótico evidente, pero los pacientes han sido tratados con bisfosfonatos orales o intravenosos.	Ningún tratamiento indicado: informar al paciente
Etapa 0: signos y síntomas inespecíficos como dolor, formación de abscesos, función sensorial alterada u osteosclerosis.	Tratamiento para los síntomas: manejo conservador de factores locales como la caries, enfermedad periodontal y tratamiento de control sistémico con medicamentos para el dolor y antibióticos.
Etapa 1: hueso expuesto y necrótico, pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección	Enjuague bucal antimicrobiano, seguimiento clínico trimestral, educación del el paciente y considerar la indicación para continuar el tratamiento con bisfosfonatos.
Etapa 2: hueso expuesto y necrótico asociada con infección manifestando dolor y eritema en la región del hueso expuesto con o sin drenaje purulento	Tratamiento sintomático: antibióticos orales, enjuague bucal antibacteriano por vía oral, medicamentos para el dolor crónico desbridamiento superficial para aliviar los tejidos blandos.
Etapa 3: hueso expuesto y necrótico con dolor, infección, y uno o más de los siguientes signos: hueso expuesto y necrótico que se extiende más allá de la región de hueso alveolar que resulta en fractura patológica, fístula extraoral, oral-antral /oral-nasal, o osteolisis se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o del piso de seno	Terapia con enjuague bucal antibacteriano, antibiótico y control del dolor. Desbridamiento quirúrgico / resección y paliación a largo plazo de la infección y del dolor

Bagán et al, Woo et al. y Marx han propuesto subclasificar los estadios. Bagán et al. proponen una subdivisión del estadio 2 en función si el paciente permanece estable y sin progresión de la necrosis o de los signos derivados de ella (fase 2a), o si la condición progresa en términos de la extensión de la necrosis o de complicaciones infecciosas derivadas, sin que se produzca una fractura mandibular, fístula extraoral u osteolisis (fase 2b). Woo et al. aconsejan la subdivisión de la fase 0 de acuerdo con los síntomas del paciente, por lo tanto se hace una distinción entre la etapa 0 sa (sospecha asintomática) correspondiente a los pacientes sin exposición ósea pero con fístulas o bolsas periodontales profundas y 0 ss etapa (sospecha sintomática), correspondiente a los pacientes sin exposición del hueso pero con fístulas o bolsas periodontales profundas causando síntomas y tratados sólo con enjuagues de clorhexidina y antibióticos sistémicos.¹⁸

Marx propuso una clasificación clínica de la exposición ósea en osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares. El primer estadio en el hueso expuesto es necrótico, pero sin dolor, se clasifica como estadio 1a si las medidas de la zona expuesta son < 1 cm (figura 5) y estadio 1b si es > 1 cm (figura 6).⁷



Figura 5. Estadio 1 a: exposición de hueso < 1 cm.⁷



Figura 6. Estadio 1 b: exposición de hueso >1cm. ⁷

Las áreas expuestas individuales acompañadas de dolor y / o infección clínica, se clasifican como 2a si la medición es < 2 cm (figura 7) y si es > 2 cm y es etapa 2b (figura 8) ⁷



Figura 7. Estadio 2 a: exposición de hueso < 1cm. ⁷



Figura 8. Estadio 2 b: exposición de hueso >1cm. ⁷

Las múltiples áreas de exposición ósea sin osteolisis significativa, fistulas orocutaneas, fracturas patológicas se clasifican como lesiones etapa 3 a (figura 9) con una superficie de exposición de hueso < 3 cm (figura b), todas las lesiones asociadas con osteolisis significativa, fístulas orocutaneas o fracturas patológicas se clasifican como estadio > 3 b. (Figura 10) ⁷



Figura 9. Estadio 3 a: múltiples áreas de exposición ósea sin osteolisis significativa, fístulas cutáneas orales o fracturas patológicas. ⁷



Figura 10. Estadio 3 b: múltiples áreas de exposición ósea sin osteólisis significativa, fístulas cutáneas orales o fracturas patológicas.⁷

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ESTADIOS

Estadio 0

- Odontalgia en ausencia de causa local
- El dolor óseo: asociado con la inflamación en el sitio.
- Dolor sinusal: la sinusitis reactiva puede estar asociada con la inflamación o necrosis de hueso.
- Parestesia / disestesia: neuropatía de compresión se puede ver en la región de agujeros, especialmente las partes conducto alveolar inferior
- Dolor neuropático: dolor sensible a agentes neurotrópicos, tales como la gabapentina, puede ser debido a la lesión del nervio o compresión inflamatoria.
- Movilidad de los dientes: asociado a la pérdida ósea la cual no se explica por causas periodontales

- Fístula periapical o periodontal: la presencia de una fístula indica hueso necrótico de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares u otras causas dentales comunes
- Alveolitis seca persistente: síntomas de alveolitis que persisten más de 6 semanas.

Estadio 1

Hay una exposición del hueso con ausencia de dolor o evidencia de infección (figura 11)⁷



Figura 11 .Estadio 1 Osteonecrosis en la región más frecuente, cresta oblicua interna de la mandíbula. ⁷

Estadio 2

Exposición de hueso necrótico asociado con la infección como se evidencia por el dolor y eritema en la región de hueso expuesto con o sin drenaje purulento.

Estadio 3

Se expone hueso necrótico en pacientes con dolor, infección, y con una o más de las siguientes características: hueso expuesto necrótico que se extiende más allá de la región de hueso alveolar (es decir, borde inferior y la rama en la mandíbula, seno maxilar, malar y en la maxilar), resultando en una fractura patológica, fístula extraoral, comunicación nasal antral / oral-oral, o la osteolisis se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el piso del seno. ⁴⁴

ASPECTOS IMAGENOLÓGICO

Radiografía panorámica y tomografía computarizada

Las radiografías panorámicas se emplean normalmente como la primera línea en la evaluación radiológica de rutina, las anomalías observadas pueden aparecer más extensas que las lesiones clínicas. La aparición de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares en una radiografía panorámica es variable; de hecho el hueso puede ser normal cuando las lesiones son < 1 a un cm. A nivel mundial, los hallazgos radiográficos panorámicos y de CT actuales muestran áreas de radiolucidez bajas mal definidas, puede haber un trabeculado medular desorganizado, aumento del grosor de la lámina dura y de los márgenes del canal mandibular y secuestro óseos u osteosclerosis. Los cambios en los huesos se pueden mezclar predominantemente lítica, o predominantemente esclerótico.²² De acuerdo con la literatura previa constatación de imagen más común de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares es la esclerosis ósea. ¹⁷

La radiografía periapical y la tomografía computarizada revelan engrosamiento generalizado de la placa cortical y lamina dura, la destrucción del hueso esclerótico y lítico mezclada con compromiso del hueso alveolar y el hueso basal,

secuestro, invasión de la canal mandibular y antro maxilar y fractura patológico.^{7, 22} (Figura 12)⁷

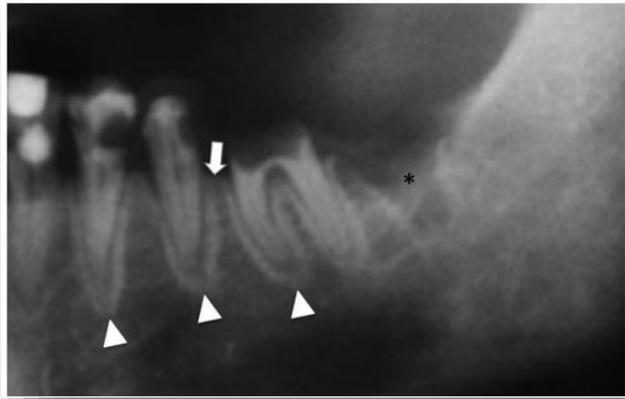


Figura 12 Paciente con una extracción dental realizada un año antes. Se muestra un alveolo con cicatrización retrasada. (*). Engrosamiento de la lámina dura (puntas de flecha) y la cresta alveolar (flecha), como un hallazgo precoz de osteonecrosis de la mandíbula.⁷

En etapas avanzadas, la osteonecrosis es vista como un área irregular de osteosclerosis con "una apariencia similar a la lana de algodón" (Figura 13 a). La osteólisis a menudo muestra un secuestro central, las áreas líticas también pueden indicar focos de infección bacteriana. (Figura 13 b)⁷

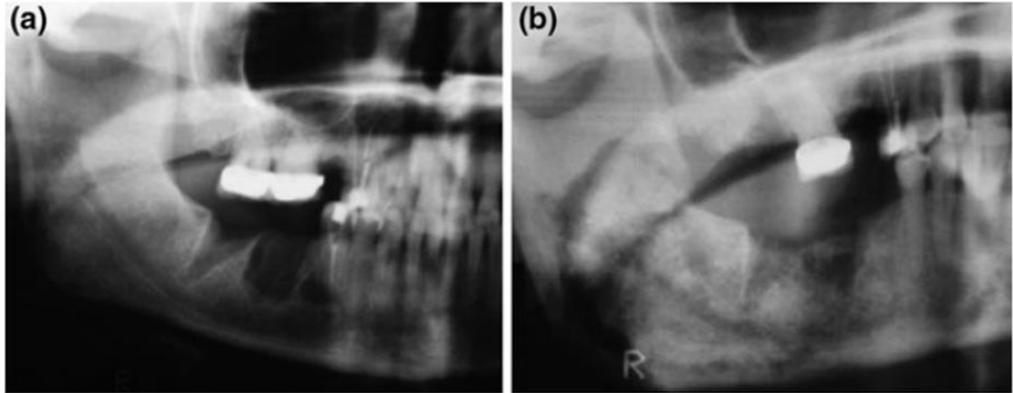


Figura 13 a Radiografía panorámica en un paciente que se sometió a una extracción dental un mes antes. 13b Radiografía panorámica 1 año después de la extracción. El retraso en la cicatrización de la visible en una comparación de las dos imágenes. Se observa trabeculación medular engrosada y desorganizada, con engrosamiento cortical y un típico aspecto de algodón.⁷

La reacción periostal y secuestros óseos pueden ser predominante en las etapas avanzadas de la enfermedad (figura 14). Las fracturas patológicas son un hallazgo común, con un estudio que muestra las fracturas en 16 de 32 pacientes con osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares.⁷



Figura 14. Radiografía panorámica en un paciente con osteonecrosis mostrando una gran zona osteolítica con secuestro óseo central (flecha) ⁷

La tomografía computarizada es una modalidad de imagen útil para demostrar tanto el tamaño y el tipo de participación alveolar, para evaluar con precisión las dimensiones y la ubicación de las lesiones, y para definir márgenes de la lesión durante el tratamiento (figura 15).⁷

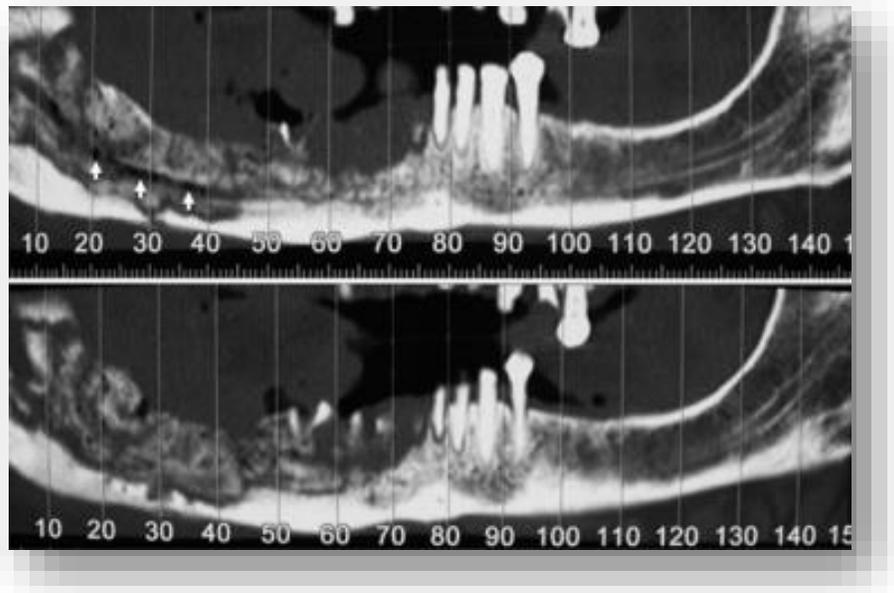


Figura 15. La CT muestra la amplia participación del lado derecho de la mandíbula y la presencia de focos osteolíticos y escleróticos, determinando una apariencia de algodón moteado o. Participación del canal mandibular, evidenciado por varias burbujas de aire pequeñas en su contenido (flechas)⁷

En la mayoría de los casos, la resonancia magnética no se utiliza en la evaluación de un paciente, sobre todo si la enfermedad está en una etapa temprana. Sin embargo, como es el caso con la TC, la extensión de la enfermedad se demuestra mejor en la RM en el contexto de la evaluación clínica. La función principal de la RM es evaluar el grado de los huesos y la participación de las partes blandas, lo que puede ser útil en la planificación de un desbridamiento quirúrgico en casos intratables que no responden al tratamiento conservador. Los cambios de intensidad de señal en la RM abarcan el hueso y los tejidos

blandos adyacentes, con anomalías de la señal de intensidad variables en T1 e imagen potenciada en T2 .

Imágenes funcionales

La gammagrafía ósea permite la diferenciación entre la captación disminuida de un secuestro y la hiperactividad adyacente asociado con hueso reactivo

La tomografía por emisión de positrones (PET) parece ser sensible pero no específico para osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares .El aumento de la captación de FDG asociado con osteonecrosis puede ser indicativo de una respuesta de cicatrización, la inflamación, o infección en el sitio. ^{7}}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Los diagnósticos diferenciales de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares son:

- Metástasis óseas a la mandíbula o la maxila
- Osteomielitis
- Osteorradionecrosis

Metástasis óseas a la mandíbula o la maxila

Los tumores primarios más frecuentes a metastatizar a los maxilares son los de mama, riñón, próstata, pulmón; la metástasis se producen cuatro veces más frecuentemente en la mandíbula que en el maxilar. La linfadenopatía puede estar presente y puede apoyar el diagnóstico de la enfermedad metastásica. Un criterio muy importante de diagnóstico para diferenciar la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares de la metástasis es la limitación

de la continuidad de la corteza canal mandibular. Esto puede representar una característica de protección de la mandíbula durante el proceso de remodelación ósea patológica.¹

La identificación de metástasis es especialmente difícil en la presencia de lesiones osteolíticas. El estándar de oro para el diagnóstico de las metástasis óseas es la biopsia, sin embargo, el papel de la biopsia en la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares es controvertido ya que cualquier procedimiento quirúrgico puede conducir a la progresión de la enfermedad subyacente, por lo tanto solo se recomienda realizar una biopsia sólo cuando se sospecha de metástasis.⁴⁵

Osteomielitis

La osteomielitis es un proceso inflamatorio de la médula ósea con la participación de corticales y periostio. Se trata de una verdadera infección en la cual los microorganismos invaden el hueso e inducen en el huésped una respuesta inflamatoria.⁴⁶ Otros signos iniciales incluyen fractura patológica, maloclusión, sequestros, y el hueso expuesto, la fiebre, y el trismus.⁴⁷

La secreción de pus, formación de fístulas y la formación de sequestros son los personajes principales de la osteomielitis crónica causada por la infección odontogénicas o periodontal. La osteomielitis crónica de la mandíbula está relacionada con la infección bacteriana y la inflamación crónica posterior y puede resultar en la osteolisis y la formación de hueso reactivo.

El principal síntoma de la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares es la exposición de hueso (100%) en comparación con la osteomielitis (16%). Los pacientes con osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares muestran significativamente más destrucción ósea e invasión de estructuras adyacentes.⁴⁶

Radiográficamente, la osteomielitis crónica aparece como una lesión radiolúcida apolillada por su apariencia radiográfica moteada (Figuras 16 y 17). Las lesiones pueden ser muy extensas, y los márgenes suelen ser indistintos.⁴⁸



Figura 16. Osteomielitis crónica en la región del tercer molar. ⁴⁸

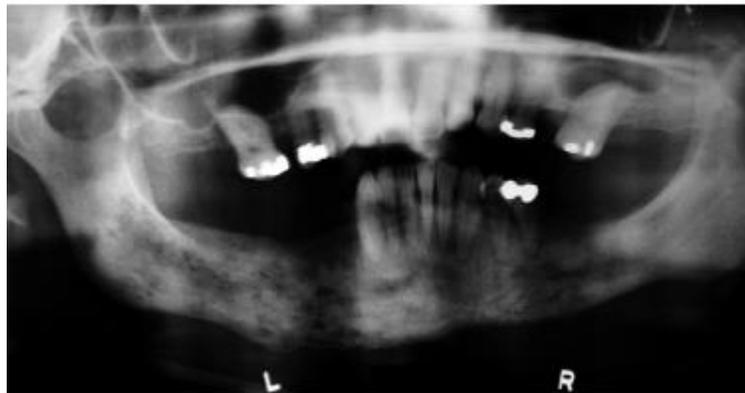


Figura 17. Osteomielitis crónica en la mandíbula asociada con enfermedad periodontal. ⁴⁸

La osteomielitis supurativa de la mandíbula, la osteonecrosis producida por bisfosfonatos y la osteoradionecrosis tienen hueso necrótico en común, pero cada entidad representa una enfermedad clínica independiente ^{4,7} y requieren un enfoque de tratamiento diferente. Estas enfermedades pueden confundirse

clínicamente por síntomas similares y hallazgos radiográficos similares. La osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares y la osteoradionecrosis pueden infectarse secundariamente ocultando la verdadera etiología.⁴⁹

Osteoradionecrosis

Marx define como osteoradionecrosis a un área mayor a un cm de hueso expuesto en un campo de irradiación que no demuestra ninguna evidencia de curación en al menos seis meses. Sin embargo, la definición más utilizada de osteoradionecrosis limita el tiempo de presencia de la lesión a los tres meses y dice lo siguiente: osteoradionecrosis es una condición que se caracteriza por el hueso irradiado que se convierte desvitalizado y se expone a través de la piel que lo recubre o mucosa, sin curación por tres meses y cuando la recurrencia del tumor se ha descartado. No está necesariamente asociada con el dolor, sin embargo el dolor puede ocurrir cuando los tejidos blandos que rodean están inflamados. La celulitis, fistulización, formación de abscesos, sequestró óseos o fracturas patológicas pueden complicar el cuadro clínico. (Figura 18)⁵⁰



Figura 18. Osteoradionecrosis. Ulceración del lado derecho de la mandíbula con exposición y secuestro del hueso alveolar.⁵⁰

Debido a la vascularización reducida y la destrucción de osteocitos, la osteoradionecrosis se produce en aproximadamente el 20% de los pacientes que han sido sometidos a radioterapia.⁵ El riesgo de osteoradionecrosis se eleva con el trauma local, un porcentaje menor aparece espontáneamente. La mandíbula está más involucrada aunque pocos casos se dan en el maxilar. Radiográficamente se pueden observar áreas radiolúcidas y zonas radioopacas de hueso separadas por hueso vital. (Figura 19)⁵

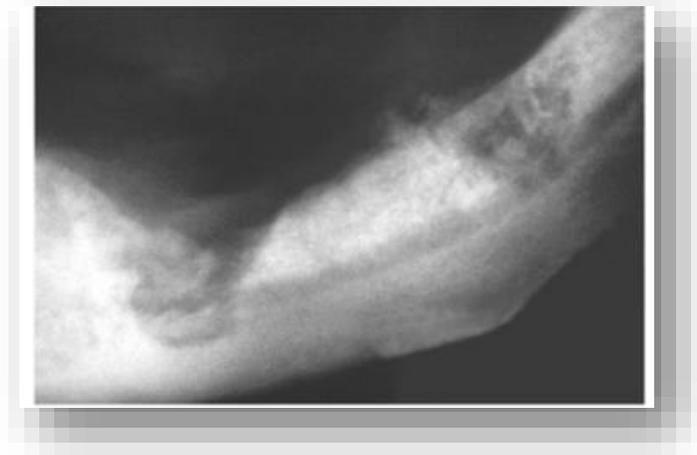


Figura 19 .Osteoradionecrosis, múltiples áreas radiolúcidas y radioopacas en el cuerpo de la mandíbula. ⁵¹

TRATAMIENTO

Estadio 1

El enfoque de tratamiento para pacientes con enfermedad en estadio I se ha mantenido principalmente no quirúrgico debido a que estos pacientes no están infectados o sintomáticos.^{7, 44, 51, 52}

Se recomienda realizar lo siguiente:

- Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
- Sugerir, si fuera posible la suspensión del bisfosfonatos por parte del especialista que lo prescribió ^{7,53}
- Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0.12% cada 12 horas durante 15 días ⁵ para reducir la biopelícula en el sitio de hueso expuesto y hacer que la progresión a la etapa de 2 a 3 sea menos probable. ² Entre los protocolos aplicados en el tratamiento de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares la clorhexidina parece ser la principal herramienta contra los agentes fúngicos.¹⁸

Para la mayoría de los pacientes de la Etapa 1, el hueso expuesto con el tiempo madurará en un secuestro definido que se puede quitar fácilmente dentro de un consultorio con anestesia local. ^{51, 52} Los secuestros son fragmentos de tejido óseo necrótico que primero adquieren la movilidad y luego se separan del el hueso circundante. Desde un punto de vista biológico, un secuestro es la consecuencia de la formación de tejido de granulación que separa el hueso muerto del el hueso vivo subyacente. El desprendimiento puede afectar sólo una parte del tejido patológico, o puede conducir a la eliminación de toda el área necrótica. El papel del cirujano es verificar los bordes del secuestro, el uso de los exámenes clínicos y radiográficos y después de eliminar el fragmento de hueso de forma no traumática.⁷

Independientemente de la etapa de la enfermedad, en algunos pacientes el hueso expuesto puede llegar a ser una fuente de irritación crónica de los tejidos blandos adyacentes de la lengua o en el piso de la boca y puede causar dolor significativo. En éste ejemplo, un stent de protección puede ser fabricado para cubrir el hueso expuesto para proteger el tejido blando. ⁵²

Estadio 2

Los antibióticos sistémicos asociados con enjuagues bucales se recomiendan para el estadio II. A pesar del que el tratamiento antibiótico debe establecerse según el antibiograma, algunos protocolos están en uso actual; como la mayoría de los microorganismos aislados de las lesiones de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares son sensibles a la penicilina, amoxicilina oral, estas han sido la mejor elección terapéutica. Las quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina y eritromicina se han utilizado en pacientes alérgicos a la penicilina. Estos fármacos deben administrarse durante períodos largos, que puede variar de varios meses a más de un año. Los antibióticos intravenosos se deben utilizar cuando las lesiones no responden a la vía oral.¹⁸ La clorhexidina ha sido beneficioso en el control de bacterias de la superficie, lo que puede ayudar a la recuperación de las regiones óseas expuestas.^{6, 2, 7}

Durante el curso del tratamiento médico de la etapa 2, las secuestrectomías, desbridamientos locales y extracción de los dientes pueden ser requeridos. Las Extracciones realizadas de pacientes con osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares deben incluir remodelación quirúrgica cuidadosa del hueso (Alveoloplastia) y una buena adaptación de los tejidos.^{7,51}

El desbridamiento es un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo realizado específicamente para tratar lesiones etapa 2. Se utiliza en pacientes que experimentan dolor en el área de osteonecrosis debido a una inflamación de los tejidos blandos circundantes. Este síntoma es a menudo el resultado de una acumulación de la placa dental y el sarro por encima de la lesión. El desbridamiento también se puede realizar cuando hay espículas óseas afiladas delgadas, que pueden causar lesiones al irritar el borde de la lengua. El desbridamiento puede llevarse a cabo con herramientas manuales como curetas o con raspadores ultrasónicos, que permiten el alisamiento atraumática de bor-

des afilados. Limpieza de la superficie del tejido óseo necrótico mejora la condición de los tejidos blandos que rodean la necrosis y, posteriormente, reduce los síntomas del paciente. ⁷

Estadio 3

El tratamiento quirúrgico de BIONJ debe limitarse a pacientes en estadio III (dolor, infección, fístulas, fracturas patológicas) y consiste en una secuestrectomía de la región involucrada márgenes radiológicamente sanos. ^{7,51} El procedimiento se puede realizar bajo anestesia local o general, dependiendo de la extensión de la zona afectada. A fin de asegurar una recuperación completa, se deben aplicar las siguientes reglas:

- La eliminación de todo el tejido necrótico duro y blando
- Eliminación de cualquier tejido de granulación y reparación de la fístula
- Restauración de la continuidad del tejido para minimizar el contacto entre la saliva y el hueso

La cirugía piezoeléctrica se introdujo recientemente en la cirugía oral ya que es menos traumática que la cirugía tradicional. Ésta técnica emplea vibraciones ultrasónicas que hacen que sea posible cortar sólo el hueso, sin dañar los tejidos blandos, debido a la acción de corte se bloquea cuando el aparato entra en contacto con los tejidos no mineralizados.

La cirugía puede requerir la suspensión temporal de la quimioterapia; sin embargo, esto no es posible en algunos pacientes, de lo contrario, los pacientes no deben recibir bisfosfonatos durante al menos 2 meses antes de la cirugía según lo recomendado por Marx (2003) y Ruggiero (2006). Aunque la suspensión de los bisfosfonatos más tarde fue considerada irrelevante debido a su larga vida media, este protocolo se ha mantenido dada la tasa de éxito de la técnica quirúrgica en general.⁷

El tratamiento clásico en varias lesiones de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares es a veces insuficiente, por lo tanto, se necesitan terapias alternativas que sean seguras y que pueden mejorar la osteogénesis y vasculogénesis, por ejemplo los pacientes con tratamiento con corticoesteroides por enfermedades autoinmunes subyacentes tales como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren o fumadores tienen una duración más larga para lograr la remisión completa de la lesión de osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares que aquellos sin la administración concomitante con corticosteroides.³⁰

ALTERNATIVAS EN CIRUGÍA INVASIVA

- Aspirado de la medula ósea más plasma rico en plaquetas en el sitio donde se encontraba hueso necrótico.⁵²
- Injertos óseos vascularizados.
- El uso de la proteína morfogenética ósea.⁵¹

TRATAMIENTO ADYUVANTE

La cirugía combinada con antibióticos constituye la base de la mayoría de los protocolos de tratamiento de osteonecrosis pero éste enfoque no siempre es eficaz, por lo tanto, algunos autores han abogado por la bio-estimulación como la terapia de oxígeno y ozono, para mejorar los mecanismos de reparación locales. Si bien aún no reconocido internacionalmente, la adición de la terapia de oxígeno-ozono a la cirugía y los antibióticos ha logrado resultados alentadores en pacientes con osteonecrosis.⁷ También existen fármacos como la triparatida, pentoxifilina y el tocoferol que estimulan la formación de hueso mejorando la circulación y acelerando la curación ósea.

Oxígeno hiperbárico

El objetivo del oxígeno hiperbárico es mejorar la isquemia, promover la angiogénesis y modificar el medio ambiente para las bacterias anaeróbicas. ² El oxígeno es administrado a través de una cámara hiperbárica (HBO), el oxígeno esencialmente utiliza el flujo capilar para alcanzar el sitio de la infección, donde los radicales libres proporcionados por los macrófagos junto con las células asesinas naturales mejoran la respuesta inmune. ¹ El oxígeno así como la terapia de ozono crean condiciones adversas para las bacterias anaerobias y mejora el crecimiento de tejido sano, y el aumento de la concentración de O₂ periférico.^{7, 54} Además, la liberación de radicales libres reduce o inhibe la replicación del ADN bacteriano, especialmente en tejidos hipóxicos o hipertróficas. Actualmente, los ensayos aleatorios están dirigidos a establecer la relación entre HBO y la actividad de los osteoclastos, con el fin de determinar la base fisiológica de los resultados clínicos alentadores obtenidos con la terapia de oxígeno.

Ozonoterapia

El ozono (O₃) se compone de tres átomos de oxígeno y tiene un parecido olor a ajo. Sus características más importantes son:

- Su actividad antimicrobiana contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas (especialmente *Staphylococcus aureus*), hongos y virus.
- Su estimulación del sistema circulatorio, aumentando la síntesis de hemoglobina y la producción de células rojas de la sangre, promoviendo así la oxigenación de los tejidos.
- Estimulador de la angiogénesis y de fibroblastos
- Capacidad para reducir el dolor.

La ozonoterapia como soporte a la cirugía y a los antibióticos, ha reportando una mejora de los síntomas relacionados con la osteonecrosis en el 90% de los casos.

Cada ciclo corresponde a ocho sesiones de 3 min a una frecuencia de 2-4 sesiones por semana, todos los pacientes se someten a la terapia con antibióticos beta- lactámicos o metronidazol. El tratamiento quirúrgico implica curetaje de la lesión ósea, preferiblemente llevada a cabo sin el uso de la pieza para minimizar el trauma. Después del tratamiento, los pacientes deben recibir un protocolo de higiene oral, incluyendo enjuagues con hipoclorito de sodio al 0.05%.(Figura 20) ⁷

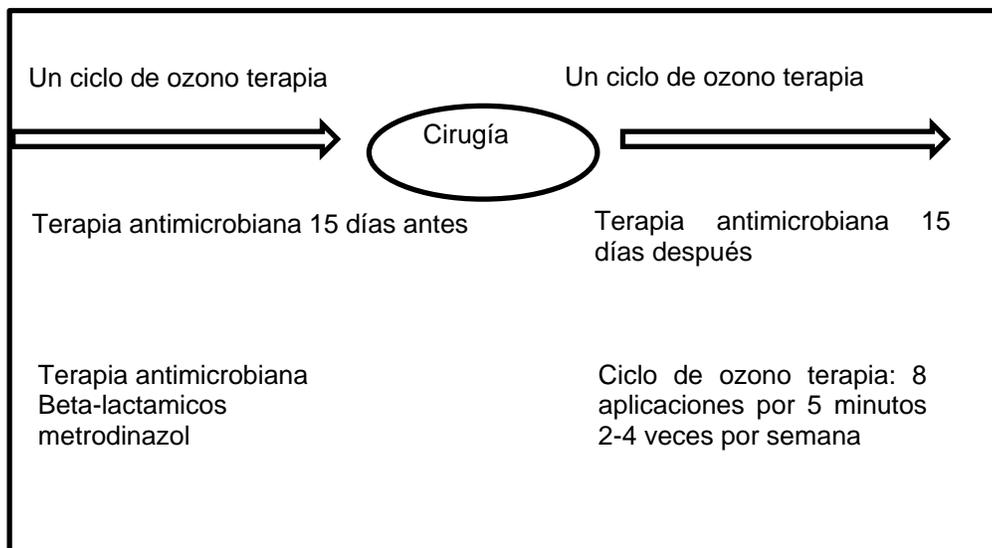


Figura 20. Ozonoterapia más antibioterapia y cirugía no invasiva ⁷

Teriparatida

Es el fragmento activo de la hormona paratiroidea humana endógena que se prepara mediante recombinación genética. Las inyecciones diarias de teriparatida estimulan la formación de hueso, mejorando la vida útil de los osteoblastos y estimula directamente las células del hueso⁷ dando como resultado la restauración de la arquitectura ósea y el aumento del diámetro del hueso.⁵⁵

Pentoxifilina y tocoferol

La pentoxifilina mejora el flujo de sangre periférica, reduce la viscosidad de la sangre, aumenta la flexibilidad de las membranas de los glóbulos rojos, mejora la microcirculación y aumenta la oxigenación de los tejidos.⁵⁶ El Tocoferol es un compuesto de fenol metilado con la actividad de vitamina E⁵⁷ que puede disminuir la inflamación y estimular la curación ósea.⁵⁶ Estos dos fármacos en combinación han demostrado un efecto sinérgico positivo en la progresión de las lesiones fibróticas e inflamatorias.⁵⁷

CONCLUSIONES

Los bisfosfonatos intravenosos son potentes inhibidores de la reabsorción ósea por lo que son ampliamente usados en pacientes con mieloma múltiple y en la metástasis ósea, desempeñando un papel de salvamento, sin embargo desde el 2003 se han reportado que poseen el riesgo de desarrollar osteonecrosis en la mandíbula o maxilar. La osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares a pesar de que es relativamente rara presenta serias manifestaciones y consecuencias, aunado al estado de ánimo y a las manifestaciones del propio cáncer. La osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares ahora es una entidad más reconocida que se asocia con varios factores de riesgo como potencia y duración de los bisfosfonatos, enfermedades sistémicas, mala higiene bucal y procedimientos dentales traumáticos.

Los pacientes que reciben bisfosfonatos intravenosos están el alto riesgo de desarrollar osteonecrosis por lo que es importante la evaluación oral antes de iniciar la terapia para evitar procedimientos durante la fase activa de bisfosfonatos. La prevención sigue siendo el aspecto más importante de la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos en maxilares y comienza antes de la primera administración de la droga y debe continuar durante el resto de la vida del paciente debido al efecto de larga duración de estos fármacos en el hueso. La prevención es medular en la osteonecrosis en los maxilares, ya que los procedimientos como fase I, extracciones, tratamientos de conductos o terapia periodontal antes de la administración intravenosa de bisfosfonatos puede evitar o retardar la osteonecrosis en un 75%.

Nuestro papel con los pacientes a los que se les administra bisfosfonatos es: conocer el efecto secundario que nos compete, saber distinguir osteonecrosis

asociada a bisfosfonatos en maxilares de otras entidades, tener el conocimiento para que éste efecto adverso no avance de estadio y mantenernos actualizados ya que no se ha dado a conocer la etiología exacta y con ello no se ha avanzado mucho en el tratamiento, aunque si bien existe un protocolo para el tratamiento que comprende la cirugía y antibióticos, aun los protocolos adyuvantes no están del todo establecido, todo lo anterior con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

La comunidad Odontológica necesita urgentemente conocer los efectos de los fármacos que causan osteonecrosis en los maxilares, porque los bisfosfonatos no son los únicos que la producen.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Bartl R., Frisch B., Tresckow E., Bartl C. Bisphosphonates in Medical Practice. Actions Side Indications Strategies. Springer Berlin Heidelberg 2007 Pp. 33-209
2. Graham R., Russell G. Review Bisphosphonates: The first 40 years. Bone. 2011; 49: 2-19.
3. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. Endocrine reviews, 1998; 19: 80-100.
4. Jaimes M, Duque de Miranda H; Olate S. Graças M, Miranda A.* De Albergaria A. Bisfosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones Sobre su Tratamiento Int. J. Morphol. 2008; 26: (3) 681-688.
5. Fleisch H. Bisphosphonates: History and experimental basic. Bone, 1997; 8 Suppl. Pp. 3-8.
6. Jaimes M, Olivera GR, Olate S, Albergaria J. R. Bisfosfonatos asociados a osteonecrosis de los maxilares. Revision de la literatura. Av. Odontoestomatol. 2008; 24 219-226.
7. Saverio F. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw. Springer-Verlag 2012 Pp. 14- 180.
8. López EA, López J, Marquez MS, Chimenos E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos: revisión sistemática. Av. Odontoestomatol, 2007; 23 (2): 91-101.
9. Max, Robert E. Oral & intravenous bisphosphonates- induce osteonecrosis of the jaw: history, etiology, prevention, and treatment. Second edition. Quintessence Chicago 2011. Pp. 1-7.
10. Eid A., Atlas J. The role of bisphosphonates in Medical Oncology and Their Association with Jaw Bone Necrosis. Oral Maxillofacial Surg. Clin. 2014; 26 231-237.
11. Miller P. The Kinney and Bisphosphonates. Bone. 2010; 49: 77-81.
12. Murphy L, McCarthy J, Mc Crate F, Laing K, Powell E, Seal M Scott E. Use of bisphosphonates in metastatic breast cancer: single institution review at the Dr. H. Bliss Murphy Cancer Centre. Support Care Cancer 2013; 21:1557–156

13. Moos R, Sternberg C, Body J, Bokemeyer C. Reducing the burden of bone metastases. Current concepts and treatment options. Support Care Cancer 2013; 21: 1773–1783.
14. Coleman R, Mc Closkey E. Bisphosphonates in oncology. Bone. 2011; 49 71–76.
15. Vassiliou V. Management of Metastatic Bone Disease in the Elderly with Bisphosphonates and Receptor Activator of NF- κ B Ligand Inhibitors: Effectiveness and Safety. Clinical Oncology. 2013; 25: 290- 297.
16. Kumar V, Sinha R. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: An Update. J. Maxillofac. Review paper .Oral Surg. 2013; 1-8.
17. Uyanne J, Calhoun C. Antiresorptive Drug–Related Osteonecrosis of the Jaw. Dent. Clin. N. Am. 2014; 58: 369–38.
18. Ata-Ali F, Ata-Ali J ,Flichy A, Bagan J. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. J Clin Exp Dent. Feb 2012; 4: 60–65.
19. Chiapinotto R, Gonc,alves F, Figueiredo M, Cherubin K, Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Archives oral biology 2014; 54 : 7 9 0 – 7 9 9.
20. Kumar V, Kant R. Evolution and Etiopathogenesis of Bisphosphonates Induced Osteonecrosis of the Jaw. N Am J Med Sci. Apr 2013; 5(4): 260–265.
21. Allen M. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties and extraction healing. Odontology 2011; 99: 8–17.
22. Kumar K, Kumar A. Nitrogen containing bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws: A review for past 10 year literature. Dent Res J (Isfahan). 2014; 11: (2) 147-53.
23. Jabbour Z, El-Hakim M, Henderson J Albuquerque R. Bisphosphonates inhibit bone remodeling in the jaw bones of rats and delay healing following tooth extractions. Oral Oncology. 2014; 50: 485–490.
24. Ceulaer J, Tacconelli S. Vandecasteele J. Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-relate osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014.
25. Bagan J , Saez G, Tormos M, Hens M ,Terol M, Bagan L, Diaz F, Lluch A, Camps C. Interleukin-6 concentration changes in plasma and saliva in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws Oral Diseases 2014; 20: 446–452.
26. 26 Krimmel M, Ripperger J,Hairass M, Hoefler S Kluba S, Reinert S. Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? Oral Maxillofac. Surg. 2014; 18:213–218.

27. Barasch A, Cruz J, Curro F, Rouen D, Gilbert G, Hujoel P, Safford P, Vena D, Voinea A. Dental risk factors for osteonecrosis of the jaws: a CONDOR case–control study. *Clin Oral Invest.* 2013; 17:1839–1845.
28. Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *Journal of oral biology and craniofacial research* 2013. 25-30.
29. Sharon E, Smidt A, Lipovetsky M. Forced eruption as an alternative to tooth bisphosphonates: Review, risks and technique extraction in long term use of oral. *American Dental Association.* 2012; 143 (12): 1303- 1312.
30. Lesclous Grabar S, Semaan A, Carrel J, Lombardi T, J Saffar, Samson J. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Invest* 2014 18 391–399.
31. Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2012; 40: 303-309.
32. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, R Guidotti R, Nammour S. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2013 18 4 680–685.
33. Hinchy N Jayaprakash H, Rossitto R, Anders P, Korff L, Canallatos P, Sullivan P. Osteonecrosis of the jaw – Prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncology* 2013; 49: 878–886.
34. Ibieta B, Mervich N, Flores M, Mohar A. Nueva opción analgésica en el tratamiento de osteonecrosis mandibular secundaria al uso de bisfosfonatos. *Cancerología.* 2008; 3: 89-94.
35. Lee C, Suzuki J. CTX Biochemical Marker of Bone Metabolism. Is It a Reliable Predictor of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws After Surgery? Part II: A Prospective Clinical Study. *Implant dentistry.* 2010; 19: 29-30.
36. Zadik Y, Benoliel R, Flessig Y, Casap N. Pain trigeminal neuropathy induced by oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A new etiology for the numb-chin syndrome. *Quintessence Int.* 2012; 43: 97-104.
37. Scalli L, Duarte M, Batista H, Tucci R, Lauria L. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: analysis of a case series at a dental school. *Spec Care Dentist* 2014; 34: 2 77-83.

38. Hutcheson A, Cheng A, Kunchar R, Stein B, Sambrook P, Goss A. A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study. (abstract) *J Oral Maxillofac. Surg.* 2014; 72: 8 1456-62.
39. Heufelder M, Hendricks H, Remmerbach J, Frerich T. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014 117 429-435.
40. Hoefert S, Grimm M, Sharghi G. Atraumatic tooth extraction in patients taking bisphosphonates: a review of literature and experience with three cases. *Oral Maxillofac Surg.* 2014; 1-9.
41. Mathias L, Batista H, Tucci R, Lauria L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: analysis of a cases series at a dental school. *Spec Care Dentist* 2014; 34(2): 77-83.
42. Ruggiero S. Emerging Concepts in the Management and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofacial Surg. Clin. N Am.* 2013; 25: 11–20.
43. Uyanne J, Calhoun C, Anh D Antiresorptive Drug–Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dent. Clin. N Am.* 2014; 58: 369–384.
44. Leon Assael. Bisphosphonates and Oral Health: Primer and an Update for the Practicing Surgeon. *Oral Maxillofacial Surg. Clin. N Am.* 2011; 23: 443–453.
45. Bedogni A, Saia A, Ragazzo M, Bettini G, Capelli P, D'Alessandro E, Nocini P, Russo P, Muzio L, Blandamura S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. *Bone* 2007; 41: 942–945.
46. Kwon T, Choi S, Ahn B, Hyeon C, Comparison of chronic osteomyelitis versus bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in female patients without malignant bone disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 2013 25 214–220.
47. Guimarães E, Rafaely F, Correia Jham B, Lara M, Costa A. Clinical Management of Suppurative Osteomyelitis, Bisphosphonate-Related Osteonecrosis, and Osteoradionecrosis: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Case Rep Dent.* 2013; 1-5.
48. Regezi J. *Oral Pathology.* 6th edition .Elsevier health. 2012 Pp. 318-321.
49. Max R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41: 283–289.

50. Mitsimponas K, Moebius P, Wehrhan F. Osteoradionecrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities Int J Clin Exp Pathol 2014; 2: 496-508.
51. Neville B. Oral and Maxillofacial Pathology. 3 era edicion. Saunders Elsevier. 2009 Pp. 144-146
52. Ruggiero S. An Office-Based Approach to the Diagnosis and Management of Osteonecrosis. Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 2013; 21: 167–173.
53. Junquera R, Granizo M. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Rev Esp Cirug. Oral y Maxilofac. 2008; 3: 145-156.
54. Ripamonti C, Maniezzo M, Boldini S, Pessim M, Mariani L, Cislighi E. Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates—Preliminary data. Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. Journal of Bone Oncology 2012; 1: 81–87.
55. Knight R, Reddy C, BDS, MBBS, Rtshiladze M, Lvoff G, Sherring D, Marucci D. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Tip of the Iceberg. J Craniofac. Surg. 2010; 21: 25- 32.
56. Epstein M, Wicknick F, Epstein J, Berenson J, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. Oral Medicine. 2010; 110: 593-596.
57. Mcleod H, Pratt C, Mellor T, Brennan P. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience , British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2012; 50: 41–44