



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**OSTEONECROSIS MANDIBULAR ASOCIADA A  
MEDICAMENTOS.**

**TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL DIPLOMADO  
DE ACTUALIZACIÓN PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

CLAUDIA JANNETE RAMÍREZ RODRÍGUEZ

TUTORA: DRA. FABIOLA SALGADO CHAVARRÍA

MÉXICO, Cd. Mx.

2018



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.



A mis padres por todo su apoyo y amor incondicional, por brindarme todo lo que tengo, por guiarme por el camino correcto sin ustedes nada de esto sería posible. Gracias a ustedes soy, lo que soy el día de hoy. No tengo palabras para agradecerles todo!

Por su esfuerzo realizado para que yo pudiera terminar mi carrera. Este logro, es un logro de los tres.

A mi padre a pesar de la distancia sigues apoyándome a cada instante alentándome con tus palabras. Estas presente en cada uno de mis logros.

A mi tutora Dra. Fabiola por todo el apoyo brindado, por su tiempo y su dedicación, por los conocimientos compartidos. Por ser una gran persona, gracias Dra. Es la mejor!

*``Nuestra mayor debilidad es rendirse, la única manera de tener éxito es intentarlo siempre una vez más``*. Thomas Edison

*``Por mí raza, hablará el espíritu``*



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>7</b>
<b>1 ANTECEDENTES</b>	<b>8</b>
<b>2 DEFINICIÓN DE OSTEONECROSIS</b>	<b>11</b>
<b>3 METABOLISMO ÓSEO</b>	<b>12</b>
<b>4 MEDICAMENTOS ASOCIADOS A OSTEONECROSIS</b>	<b>22</b>
4.1 <u>Denosumab</u>	22
4.2 <u>Bevacizumab</u>	24
4.3 <u>Carbozantinib</u>	24
4.4 <u>Sunitinib</u>	26
4.5 <u>Bifosfonatos</u>	28
<b>5 BIFOSFONATOS</b>	<b>28</b>
5.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS	31
5.2 CLASIFICACIÓN DE LOS BIFOSFONATOS	33
5.2.1 <u>Etidronato</u>	34
5.2.2 <u>Clorodronato</u>	35
5.2.3 <u>Tiludronato</u>	35
5.2.4 <u>Pamidronato</u>	36
5.2.5 <u>Aledronato</u>	37
5.2.6 <u>Risedronato</u>	38
5.2.7 <u>Ibadronato</u>	38
5.2.8 <u>Zoledrónico</u>	39
5.3 FISIOPATOLOGÍA	42
5.3.1 <u>Hipótesis propuestas</u>	42



<b>5.4</b>	<b>FACTORES DE RIESGO</b>	<b>47</b>
<b>5.5</b>	<b>CUADRO CLÍNICO</b>	<b>51</b>
<b>5.6</b>	<b>CLASIFICACIÓN DE OSTEONECROSIS</b>	<b>53</b>
<b>5.7</b>	<b>HISTOPATOLOGÍA</b>	<b>55</b>
<b>5.8</b>	<b>MÉTODOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO</b>	<b>56</b>
<b>5.9</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>62</b>
<b>5.9.1</b>	<b><u>Preventivo</u></b>	<b>62</b>
<b>5.9.2</b>	<b><u>Cuando ya toman bifosfonatos</u></b>	<b>63</b>
<b>5.9.3</b>	<b><u>En presencia de osteonecrosis</u></b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>79</b>



## INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis mandibular es una afección adversa que en su inicio fue relacionada con bifosfonatos y posteriormente relacionada a otros medicamentos. Según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR, por sus siglas en inglés), la osteonecrosis (ONM) es una condición caracterizada por la exposición crónica de hueso necrótico de mandíbula o maxilar, persistente por ocho semanas en un paciente que ha tomado o actualmente está tomando un bifosfonato y que no tiene antecedentes de radioterapia.

El comité especial de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), recomendaron cambiar la nomenclatura de osteonecrosis relacionada a bifosfonatos a osteonecrosis asociado a medicamentos (MRONJ, por sus siglas en inglés), ya que se encuentran asociados a otros medicamentos.

El mecanismo de acción de los bifosfonatos se basa en la unión al mineral del hueso, donde se concentran y acumulan con el tiempo. Son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica, causando la muerte del osteoclasto.

La patogénesis de la osteonecrosis por los bifosfonatos aún es desconocida; al respecto se han postulado distintas hipótesis y la mayoría coinciden en que la osteonecrosis es causada por la inhibición



de la función osteoclástica, misma que daña de manera importante la regeneración y remodelación ósea posterior a la extracción dental; esto resulta en áreas de hueso afectado en conjunto con la presencia de bacterias de la cavidad oral ocasionando inflamación y exposición del mismo.

Actualmente no existe un *gold standard* en el tratamiento de ONM. Las tres amplias categorías de intervención son: conservadora, quirúrgica y/o estrategias adyuvantes no quirúrgicas.



## **OBJETIVO**

### **Objetivo general**

- Determinar la etiopatología de la osteonecrosis mandibular.
- Identificar el cuadro clínico de la osteonecrosis asociada a medicamentos para poder realizar el diagnóstico.
- Identificar el tratamiento de la osteonecrosis por medicamentos.

### **Objetivo específico**

- Analizar la literatura sobre la osteonecrosis asociada a medicamentos del 2000 al 2018.



## **ANTECEDENTES**

Según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR, por sus siglas en inglés), la osteonecrosis (ONM) es una condición caracterizada por la exposición crónica de hueso necrótico de mandíbula o maxilar, persistente por 8 semanas en un paciente que ha tomado o actualmente está tomando un bifosfonato y que no tiene antecedentes de radioterapia. Suele ser dolorosa y se puede infectar primaria o secundariamente. La exposición del hueso podría ocurrir espontáneamente o con mayor frecuencia, después de procedimientos dentales invasivos. Los pacientes refieren halitosis y dificultades para comer y hablar.<sup>1, 2</sup>

Clínicamente, las lesiones aparecen como ulceraciones de la mucosa oral que exponen el hueso subyacente y con frecuencia son muy dolorosas. Las lesiones son persistentes y no responden a modalidades de tratamientos convencionales, tales como el desbridamiento, antibioterapia o el tratamiento con oxígeno hiperbárico (OHB).<sup>1</sup>

Los bifosfonatos fueron sintetizados en el siglo XIX, el conocimiento sobre sus características biológicas data de la década de 1960. En el pasado, estos componentes fueron utilizados para múltiples propósitos industriales, como agente antisedimentación y para prevenir la formación de carbonato de calcio.<sup>5</sup>

En 2003, Marx describió 36 casos de osteonecrosis mandibular en donde hubo exposición ósea dolorosa en mandíbula y/o el maxilar o ambos, que no respondían al tratamiento médico y quirúrgico detectado



en personas que habían sido tratadas con bifosfonatos intravenosos como parte de la terapia contra el cáncer.<sup>3, 6</sup> En este año el autor notificó formalmente por primera vez de esta complicación farmacológica en una alerta medica publicada en el *Journal of Oral And Maxillofacial Surgery (JOMS)*.<sup>7</sup>

En junio del 2004, Ruggiero informó 63 casos adicionales de osteonecrosis de la mandíbula identificados mediante una revisión retrospectiva de la historia de personas con el diagnóstico de osteomielitis refractaria y un historial de terapia crónica con bisfosfonatos.<sup>3</sup>

En el 2004 la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés *The Food and Drug Administration*) requirió la colocación de una advertencia de reacción adversa en todos los bifosfonatos por vía intravenosa.<sup>7</sup> En septiembre de 2004, Novartis (Basilea, Suiza), el fabricante de los bifosfonatos intravenosos, pamidronato (aredia) y ácido zoledrónico, colocó en la etiqueta una advertencia sobre la osteonecrosis mandibular.<sup>4</sup>

En 2005 hubo una advertencia más amplia, sobre esta clase de fármacos.<sup>4</sup>

En 2009 Brunello y cols, reportaron episodios consecutivos de osteonecrosis (ONM), caracterizados por una fístula cutánea y secuestro óseo, en pacientes con carcinoma de células renales tratados con bifosfonatos y el sunitinib TKI (Inhibidores de la tirosina quinasa). Los investigadores plantearon la hipótesis de que la actividad antiangiogénica de sunitinib puede amplificar la inhibición de



remodelación ósea ejercida por los bifosfonatos, antagonizar la curación de la mucosa y exponer a infecciones durante el tratamiento.<sup>4</sup>

En 2014 el comité especial de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS, por sus siglas en inglés), recomendaron cambiar la nomenclatura de osteonecrosis relacionada a bisfosfonatos a osteonecrosis asociado a medicamentos (MRONJ, por sus siglas en inglés), ya que se encuentran asociados otros medicamentos como denosumab, bevacizumab, cabozantinib, sunitinib y terapias antiangiogénicas en la osteonecrosis.<sup>3,4</sup>



## DEFINICIÓN DE LA OSTEONECROSIS

Según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR, por sus siglas en inglés), la osteonecrosis (ONM) es una condición caracterizada por la exposición crónica de hueso necrótico de mandíbula o maxilar, persistente por 8 semanas en un paciente que ha tomado o actualmente está tomando un bifosfonato y que no tiene antecedentes de radioterapia.<sup>1, 4</sup>



## METABOLISMO ÓSEO

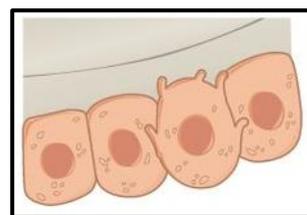
El esqueleto óseo consta de un 80% de hueso cortical y una 20% de hueso trabecular. El hueso cortical es la porción externa, densa y compacta, y el hueso trabecular es la malla interior.<sup>8</sup>

El primero predomina en la diáfisis de los huesos largos y el último en las vértebras, las epífisis de los huesos largos y la cresta ilíaca. El hueso trabecular, debido a su gran superficie, es más activo metabólicamente y, por lo tanto, es el que se ve más afectado por factores causantes de la pérdida ósea.<sup>8</sup>

Los principales minerales del hueso son el calcio y los fosfatos. Más del 99% del calcio del organismo se encuentra en el esqueleto, su mayor parte formado de hidroxapatita cristalina, pero también en forma de fosfatos y carbonatos no cristalinos, en conjunto, representan más de la mitad de la masa ósea.<sup>8</sup>

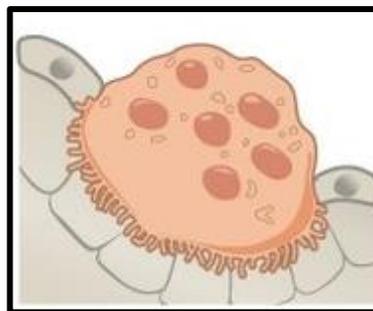
Las principales células implicadas en la homeostasia ósea son: los osteoblastos, los osteoclastos y los osteocitos.<sup>8</sup>

Los **osteoblastos** son células formadoras de hueso derivadas de células precursoras ubicadas en la médula ósea y el periostio, secretan importantes componentes de la matriz extracelular (el osteoide), sobre todo colágeno, también participan en la activación de los osteoblastos.<sup>8</sup> (Fig.1)<sup>9</sup>.



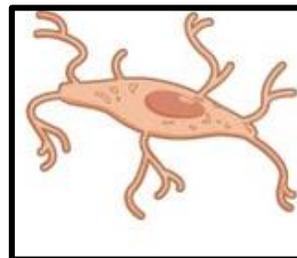
**Figura 1.**  
Osteoblasto forma la matriz ósea.

Los **osteoclastos** son células multinucleadas que absorben hueso y derivan de los precursores de la estirpe macrofágica/monocítica.<sup>8</sup> Cuando los osteoclastos están activos, en contraposición al reposo, poseen un borde ondulado irregular del cual se secretan al parecer enzimas hidrolíticas.<sup>6</sup> **(Fig.2).**<sup>9</sup> Estas enzimas digieren la porción orgánica del hueso.<sup>6</sup> Las hormonas como la parathormona (indirectamente) y calcitonina, que poseen receptores sobre la membrana osteoclástica, son capaces de modificar y regular la actividad de los osteoclastos y morfología del borde ondulado.<sup>10</sup>



**Figura 2.** Osteoclasto reabsorción ósea óseo.

Los **osteocitos** derivan de los osteoblastos, los cuales durante la formación del hueso nuevo quedan inmersos en la matriz ósea y se diferencian en osteocitos. Estas células crean una red celular conectada que, junto con las fibras nerviosas del hueso, parecen participar en las respuestas de las cargas mecánicas, en el sentido de que las células pueden detectar la tensión y la fractura mecánica y responder dando lugar al remodelado óseo.<sup>8</sup> **(Fig.3).**<sup>9</sup> Para equilibrar este efecto puede secretar esclerotina, que hace disminuir la formación de hueso.<sup>8</sup>



**Figura 3.** Osteocito mantiene el tejido óseo.



Los osteocitos emiten prolongaciones hacia los canalículos que se irradian desde las lagunas. Los canalículos forman un sistema anastomosante a través de la matriz intercelular del hueso, que lleva oxígeno y nutrientes a los osteocitos por sangre y elimina los desechos metabólicos. Los vasos sanguíneos se ramifican extensamente y atraviesan el periostio.<sup>10</sup>

Otras células con importancia son los monocitos/macrófagos, los linfocitos y las células endoteliales vasculares: estas células secretan citocinas y otros mediadores necesarios para el remodelado óseo.<sup>8</sup>

El osteoide es la matriz orgánica del hueso y su principal componente es la colágena; sin embargo existen otros componentes como proteoglicanos, osteonectina y diversas fosfoproteínas, una de las cuales, la osteonectina, se une con el calcio y al colágeno, enlazando así los dos componentes principales de la matriz ósea.<sup>8</sup>

Remodelado óseo<sup>8</sup>

- Es la actividad de dos tipos celulares principales osteoblastos y osteoclastos
- Las acciones de diversas citocinas
- El recambio de los minerales óseos en especial calcio y fosfato
- Las acciones de diversas hormonas: hormona paratiroidea(PTH), la familia de la vitamina D, estrógenos, hormona del crecimiento, esteroides, calcitonina y diversas citocinas

El depósito de hueso de los osteoblastos se equilibra por la resorción osteoclástica en el transcurso de la remodelación y la renovación del tejido.<sup>10</sup>



El remodelado es el mecanismo óseo más importante como vehículo de cambios de forma, resistencia a fuerzas, reparación de heridas y homeostasis de calcio y fosforo en el organismo.<sup>10</sup>

La pérdida menopáusica se debe al aumento de la actividad osteoclástica y afecta sobre todo al hueso trabecular, la pérdida posterior con la edad en ambos sexos obedece a la disminución del número de osteoblastos y afecta sobre todo al hueso cortical.<sup>8</sup>

El ciclo de remodelado comienza en el reclutamiento de las células que dan lugar a los precursores de osteoclastos y su diferenciación en osteoclastos maduros multinucleados por la citocinas. Los osteoclastos se adhieren a una zona de hueso trabecular, desarrollando un margen festoneado en el lugar de unión. Se desplazan a lo largo del hueso, excavando una hendidura mediante la secreción de iones hidrógeno y enzimas proteolíticas, principalmente catepsina K. Este proceso libera paulatinamente citocinas, tales como el factor pseudoinsulínico de crecimiento (IGF-1) y el factor de transformador de crecimiento (TGF- $\beta$ ), que quedan integradas en el osteoide y que, a su vez reclutan y activan oleadas sucesivas de osteoblastos estimulados a partir de células precursoras de estimulados a partir de células precursoras y que están esperando la llamada para comenzar su trabajo.<sup>8</sup>

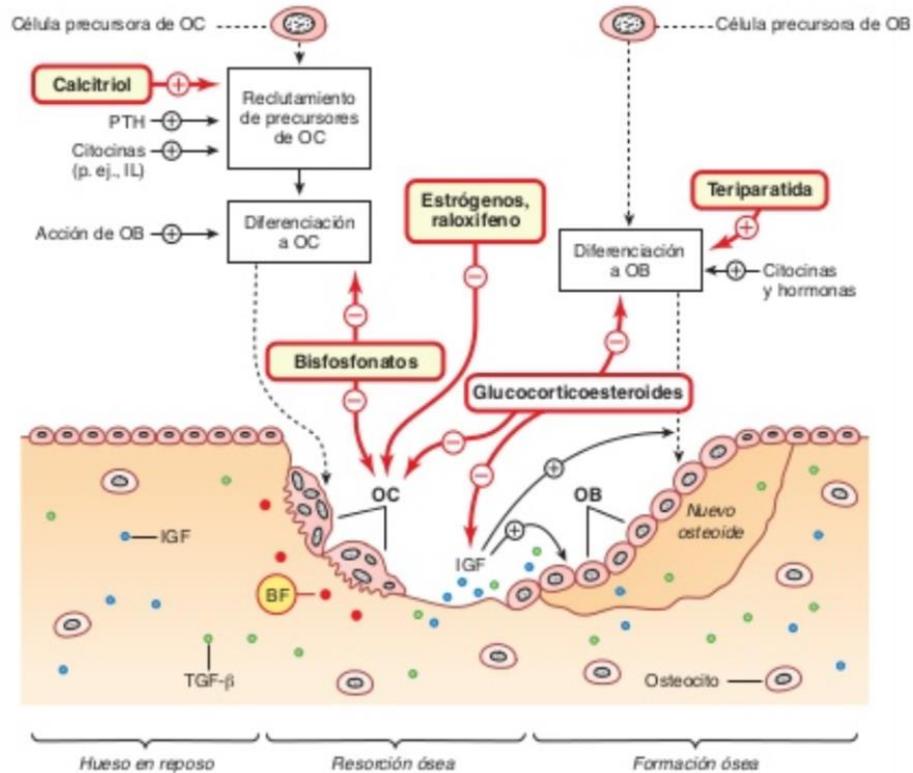
Los osteoblastos invaden la zona, sintetizando y secretando la matriz orgánica ósea, u osteoide y secretando IGF-1 y TGF- $\beta$  (que quedan integrados en el osteoide). Algunos osteoblastos quedan encerrados en el osteoide y se convierten en osteocitos maduros (**Fig.4**); otros



interactúan con precursores de osteoclastos y los activan, con lo que vuelve el comienzo del ciclo.<sup>8</sup>

Otras citocinas involucradas en el remodelado óseo, además del IGF-1 y TGF- $\beta$ , son otros miembros de la familia TGF- $\beta$ , como proteínas morfógenas óseas (BMP), una serie de interlucinas, diversas hormonas y miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF).<sup>8</sup>

Un miembro de esta última familia, un ligando para un receptor de las células precursoras de los osteoblastos, tiene especial importancia. Este receptor se denomina RANK, termino creado a partir de receptor activador del factor nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa$ B), siendo el NF- $\kappa$ B el principal factor de transcripción que participa en la diferenciación y activación del osteoclasto.<sup>8</sup>

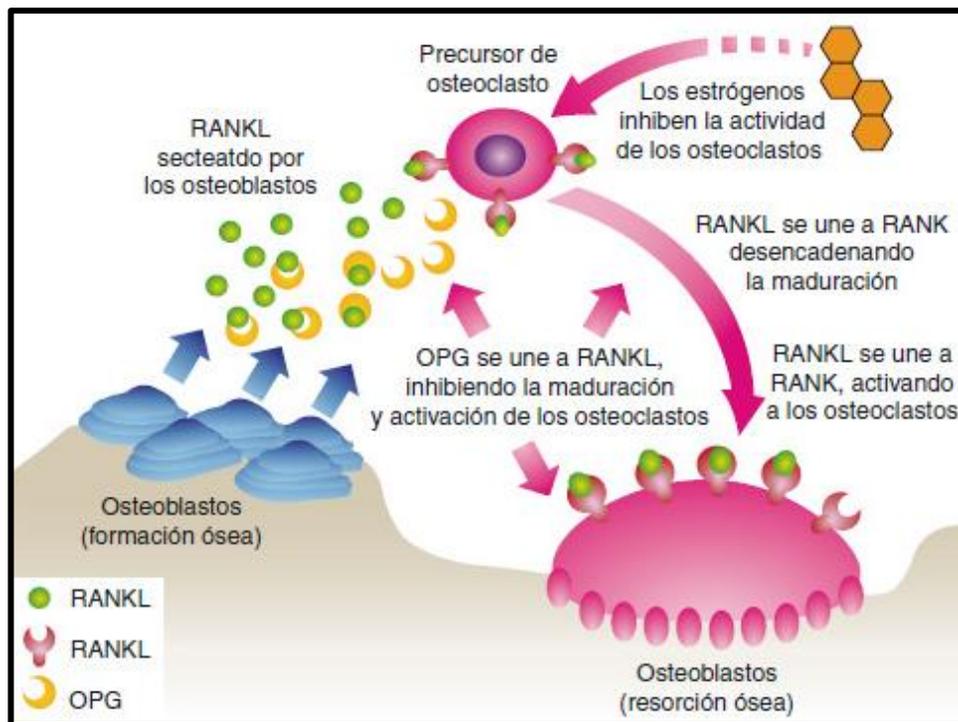


**Figura 4. Ciclo de remodelado óseo y participación de hormonas, citocinas y fármacos.**

**Hueso trabecular en reposo.** Las citocinas como el factor pseudoinsulínico de crecimiento (IGF) y factor transformador del crecimiento beta (TGF-β), representado por puntos dispersos, están integradas en la matriz ósea. **Resorción ósea.** Las células precursoras de los osteoclastos (OC), reclutadas por citocinas y hormonas, son activadas por los osteoblastos (OB) para formar osteoclastos multinucleados móviles, que se desplazan por la superficie ósea, reabsorben el hueso y liberan las citocinas integradas a este. **Formación ósea.** Las citocinas liberadas reclutan OB, que producen osteoide, y dejan citocinas IGF y TGF-β atrapadas en él. Algunos OB también quedan atrapados y dan lugar a osteocitos terminales (de los que se sabe que no son inertes). A continuación, el osteoide se mineraliza y se recubre de células de revestimiento (no mostradas). Los estrógenos provocan la apoptosis de los OC. Los glucocorticoides en concentraciones farmacológicas tienen los efectos especificados anteriormente, pero en concentraciones de los OB. BF, bifosfonatos incorporados, que son ingeridos por los OC cuando reabsorben el hueso; IL, interleucina; PTH, hormona paratiroidea<sup>8</sup>.

El ligando de RANK se llama RANKL.<sup>8</sup>

Los osteoblastos sintetizan y liberan una molécula llamada osteoprotegerina (OPG), idéntica al RANK, que funciona como un receptor de degradación. En un proceso de minado común por parte de las dos células (osteoblasto y precursor de los osteoclastos), la OPG se puede unir con RANKL (generado por la misma célula que genera la propia OPG) e inhibe así la unión del RANKL al receptor funcional, RANK, en la superficie de la célula precursora de los osteoclastos. La relación entre el RANK, RANKL y la OPG resulta fundamental para el remodelado óseo.<sup>8</sup> (Fig.5).<sup>11</sup>



**Figura 5.** Control de la actividad de los osteoclastos mediante la interacción entre el receptor activador del ligando del factor nuclear-κ B (RANK) y la osteoprotegerina (OPG).



## Remodelado óseo<sup>8</sup>

El hueso se remodela continuamente a lo largo de toda la vida.

El ciclo de remodelado es el siguiente: <sup>8, 10</sup>

- 1º. Los osteoclastos, activados por los osteoblastos, reabsorben el hueso excavando los huecos en el hueso trabecular. Los osteoblastos formadores de hueso rellenan estos huecos secretando osteoide (matriz ósea), que consta fundamentalmente de colágena tipo I (90%), pero que también contienen osteocalcina, osteonectina y fosfoproteínas y las citocinas factor pseudoinsulínico de crecimiento (IGF) y factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).
- 2º. El osteoide se mineraliza, es decir, sobre él se depositan cristales complejos de fosfato cálcico [hidroxiapatita] (**Fig.6**).
- 3º. En el metabolismo y la mineralización óseos intervienen la hormona paratiroidea, la familia de la vitamina D, la calcitonina y diversas citocinas. La disminución fisiológica de los estrógenos y los glucocorticoides pueden provocar resorción ósea no compensada por formación ósea, lo cual origina osteoporosis.
- 4º. La desintegración de colágena de la matriz orgánica libera diversos sustratos osteógenos, que se unen en forma covalente a la colágena, y esto a su vez estimula la diferenciación de osteoblastos, que por ultimo depositan hueso. Esta interdependencia de osteoblastos y osteoclastos en el remodelado se denomina acoplamiento (*coupling*).

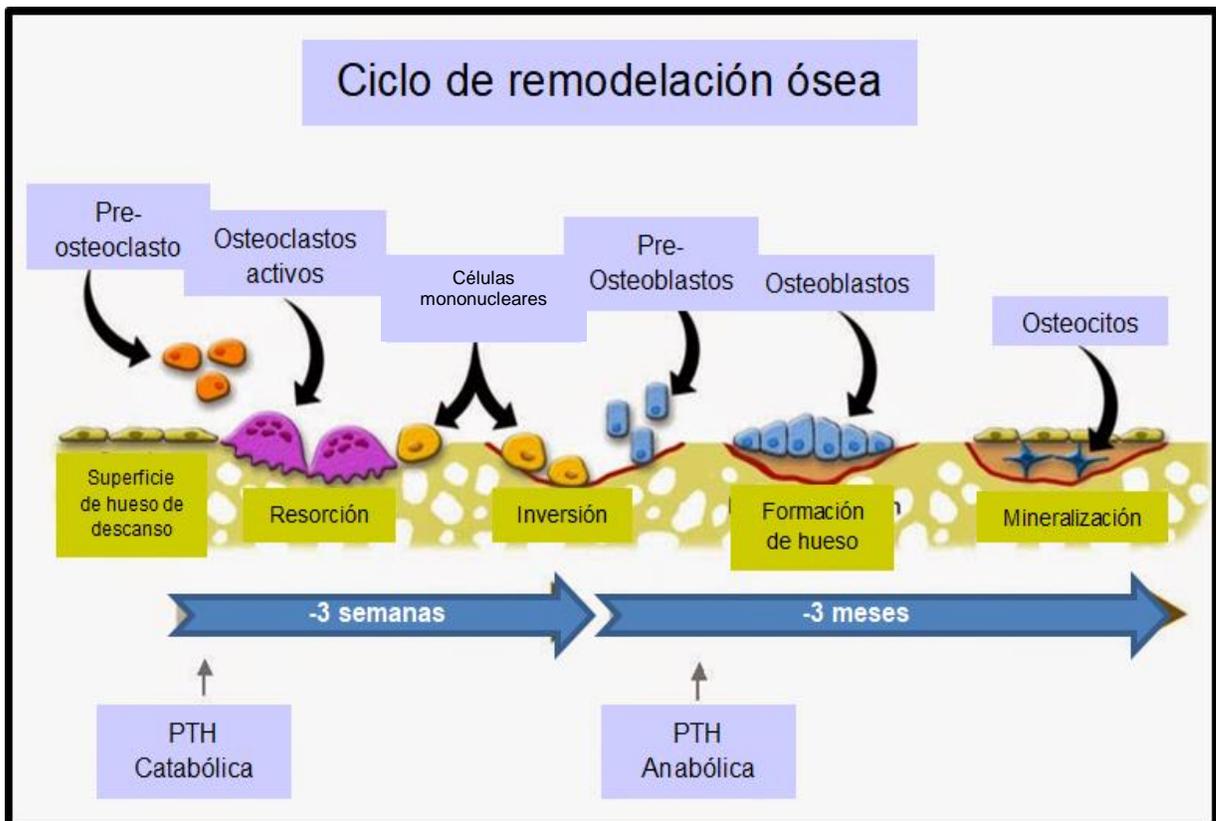


Figura 6. Ciclo de remodelación del hueso<sup>12</sup>.

Ten Cate describe la secuencia del mecanismo de resorción como sigue: <sup>10</sup>

- 1º. Fijación de osteoclastos a la superficie mineralizada del hueso.
- 2º. Creación de un medio acidógeno sellado mediante la acción de la bomba de protones, que desmineraliza el hueso y expone la matriz orgánica.
- 3º. Degradación de la matriz orgánica expuesta a sus componentes aminoácidos por la acción de enzimas liberadas, como fosfatasa acida y catepsina.
- 4º. Secuestro de iones minerales y aminoácidos dentro del osteoclasto. (Fig.7). <sup>13</sup>

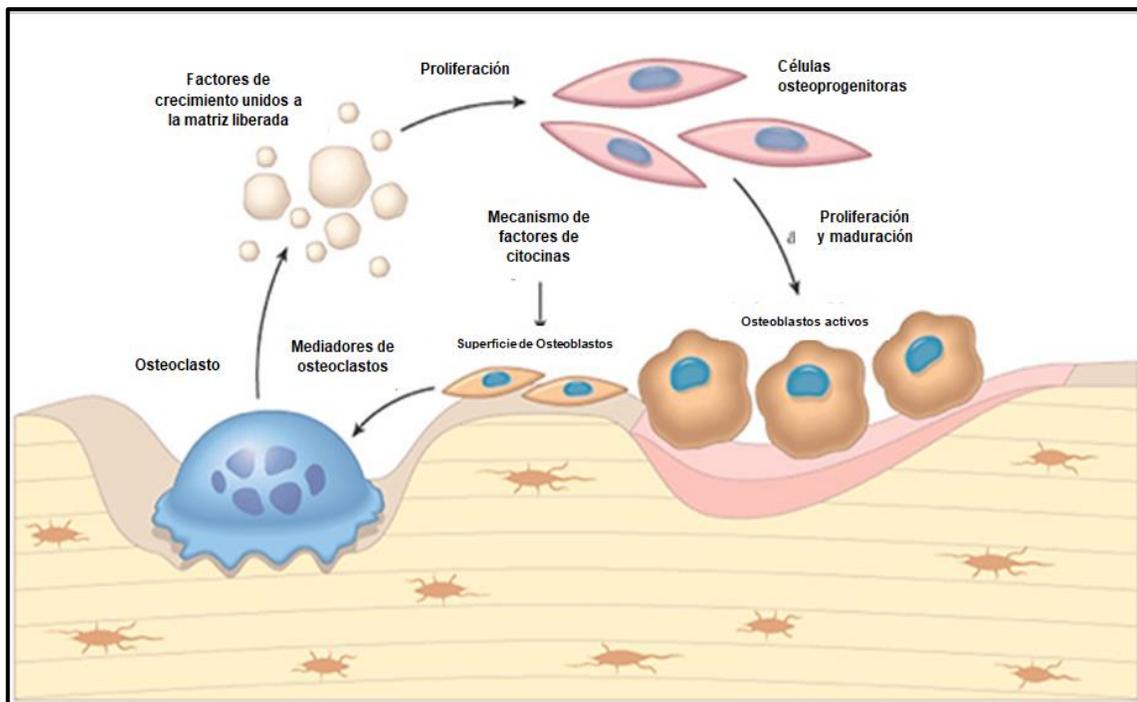


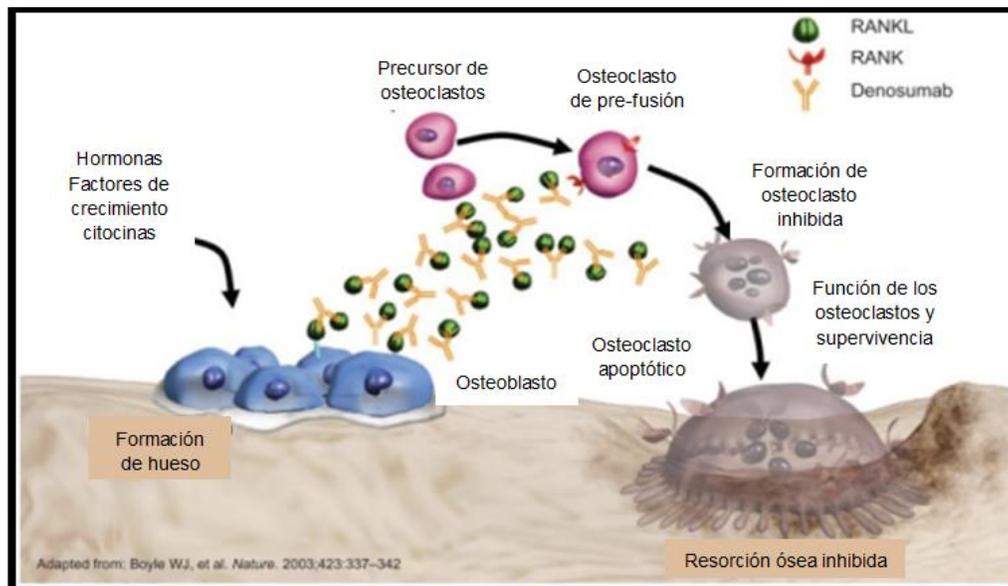
Figura 7. Secuencia del mecanismo de resorción.

## MEDICAMENTOS ASOCIADOS A LA OSTEONECROSIS

### Denosumab

Denosumab es un anticuerpo totalmente humanizado (inmunoglobulina G2), que inhibe a (RANK, receptor activador del factor nuclear kappa  $\beta$ ) activado por el ligando (RANKL); el denosumab se une al ligando RANKL e impide que RANKL active a su receptor RANK sobre la superficie de los osteoclastos y sus precursores al imitar el efecto de la osteoprotegerina (OPG) en RANKL, desempeña un papel vital en la función celular de los osteoclastos, la activación, la diferenciación y por lo tanto disminuye el recambio óseo y aumenta la densidad ósea. <sup>14</sup>

(Fig.8) <sup>15</sup>.



**Figura 8.** El denosumab inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos, con un mecanismo de acción diferente de los bifosfonatos. Al unirse con alta afinidad y especificidad a RANKL, denosumab evita que RANKL active su receptor RANK en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. La inhibición de la interacción RANK/RANKL disminuye la resorción ósea y aumenta la resistencia ósea.



Debido a que RANKL se expresa en el subconjunto de células T y B, hay una posibilidad de que denosumab pueda ser inmunosupresor. Tiene la aprobación de la FDA para el tratamiento de la osteoporosis y eventos relacionados con el esqueleto (SREs) en pacientes con cáncer. Se administra por vía subcutánea cada 6 meses.<sup>2, 4, 14</sup>

El denosumab aumenta significativamente la densidad de la masa ósea al reducir el número de osteoclastos y otros parámetros de recambio óseo, incluyendo los niveles de la resorción ósea del telopeptido C en suero.<sup>2</sup>

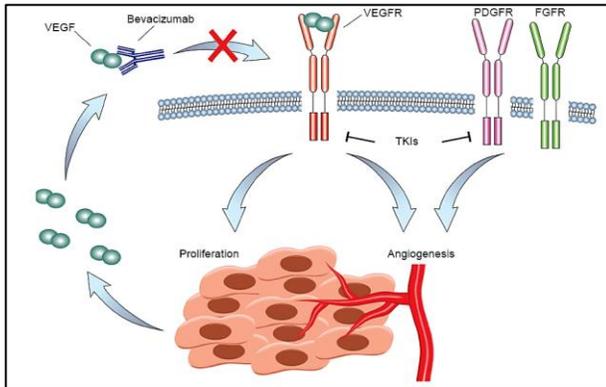
El efecto del denosumab es temporal a comparación de los bifosfonatos que se acumulan en la matriz ósea. Se ha demostrado que la remodelación del hueso maxilar es reanudada cuando denosumab es interrumpido.<sup>14</sup> A diferencia de los bifosfonatos, los inhibidores de RANKL no se unen a los huesos y sus efectos sobre la remodelación ósea, son en su mayoría disminuidos dentro de los 6 meses la interrupción del tratamiento.<sup>4</sup>

Otros efectos adversos asociados a denosumab incluyen hipocalcemia, pancreatitis e infecciones severas.<sup>2</sup>

Medicamentos antiangiogénicos interfieren con la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la unión a diversas moléculas de señalización. Estos nuevos medicamentos han demostrado la eficacia en el tratamiento de tumores gastrointestinales, carcinomas de células renales, tumores neuroendocrinos y otros tumores malignos.<sup>4</sup>

## Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une a VEGF e inhibe la



**Figura 9.** Inhibición de la señalización de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) en MPM (mesotelioma pleural maligno). VEGF es expresado por células MPM y se une a VEGFR (receptor de VEGF). La actividad de VEGFR aumenta la proliferación de células MPM y junto con otros receptores, tales como PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaqueta) y FGFR (receptor del factor de crecimiento fibrocítico), controla la angiogénesis. Bevacizumab se une a VEGF y previene la activación de VEGFR. Varios inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña bloquean la actividad de VEGFR así como la actividad de otros receptores tales como PDGFR y FGFR.

angiogénesis.<sup>16</sup> **(Fig.9).**<sup>17</sup>

se informó que causa complicaciones en la curación de heridas, así como ONM, con un riesgo calculado de hasta 0.2%. la bibliografía actual sugiere una ventana de tratamiento de bevacizumab de 6 a 8 semanas antes y 4 semanas después de la cirugía para reducir el

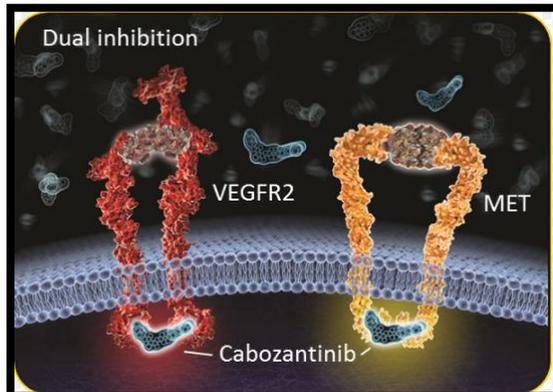
riesgo de complicaciones quirúrgicas de curación de heridas.<sup>16</sup>

## Cabozantinib

Es un TKI (Inhibidor de tirosina quinasa) con actividad pronunciada contra múltiples quinasa implicadas en el crecimiento tumoral, la angiogénesis, la remodelación ósea anormal, propagación metastasica y resistencia a los medicamentos de cáncer. Utilizado *in vitro* las pruebas, la actividad inhibidora de cabozantinib ha sido probada contra una variedad de aproximadamente 270 quinasa humanas. Objetivos

importantes de cabozantinib son VEGFR-1, VEGF-2, VEGF-3 y MET.<sup>18</sup>

(Fig.10).<sup>19</sup>



**Figura 10.** Cabozantinib es un inhibidor de la tirosina cinasa, cabozantinib está diseñado para interrumpir las acciones de VEGF (un factor de crecimiento) y MET (un receptor del factor de crecimiento) que promueve la propagación de células cancerosas a través del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.

Nuevo inhibidor de la tirosina quinasa que tiene actividad antiangiogénica.<sup>20</sup>

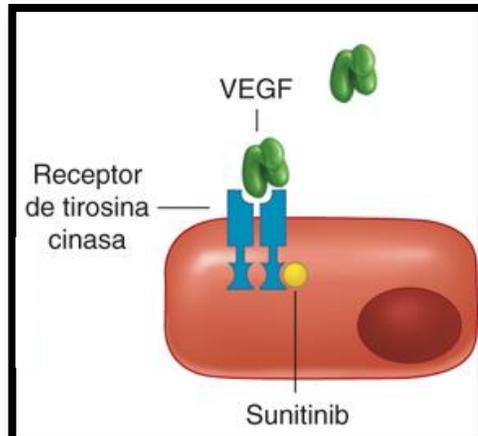
Cabozantinib es un inhibidor de TK biodisponible por vía oral con actividad contra MET y VEGF recientemente aprobado en los Estados Unidos para el de tratamiento de MTC

progresiva. Los estudios de fase I demostraron que cabozantinib inhibe receptores de TK, inhibiendo así el crecimiento celular y la angiogénesis.<sup>20</sup>

La aparición de osteonecrosis probablemente se asocie con la inhibición vía VEGF, lo que implica la inhibición de la angiogénesis con efectos sobre la cicatrización de heridas y posiblemente, la remodelación ósea obstaculizando. Además, dado el papel de VEGF en los monocitos diferenciación de los macrófagos y la quimiotaxis, cabozantinib podría también obstaculizar los mecanismos de defensa de los huéspedes locales.<sup>20</sup>

## Sunitinib

Desde su aprobación por la FDA en 2006 y su introducción para el tratamiento de cáncer renal avanzado, sunitinib ha demostrado mejor



**Figura 11.** El sunitinib se une con los sitios fijadores de ATP intracelulares del receptor de tirosina cinasa para inhibir la acción del receptor aunque el VEGF se encuentre unido.

tasa de supervivencia durante el tratamiento con citocinas anterior.<sup>16</sup>

Sunitinib es un inhibidor administrativo por vía oral receptor multidiana tirosina quinasa8RTK9 (Fig.11.<sup>21</sup>), incluyendo receptor vascular factor de crecimiento endotelial (VEGDFR) y factor de crecimiento derivado de plaquetas receptor (PDGFR), que se sobre expresa en los tumores.<sup>16</sup>

RTK son receptores de superficie celular que inician el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de varios tipos de células, incluyendo las células endoteliales y tumorales. La inhibición de estos receptores deteriora la proliferación, migración, diferenciación, la neoangiogénesis y la invasión de las células cancerosas, proporcionando así una diana atractiva para la terapia del cáncer.<sup>16</sup>

El protocolo de tratamiento sunitinib común consiste en ciclos de 6 semanas de 50 mg/ durante 4 semanas seguido por 2 semanas de descanso del tratamiento. Después de una dosis oral única, los niveles



pico de sunitinib y su metabolito primario, tienen vidas medias de 40 y 80 horas respectivamente.<sup>16</sup>

En contraste con la quimioterapia convencional, que se da en los cursos de más de un periodo definido, el tratamiento de sunitinib se puede administrar como un medicamento de mantenimiento durante un periodo más largo, a veces durante años.<sup>16</sup>

En informes anteriores ya se han puesto de manifiesto el potencial peligroso para la osteonecrosis de la mandíbula cuando se combinan los bifosfonatos y fármacos antiangiogénicos.<sup>16</sup> Se sugirió que el efecto toxico aditivo de fármacos antiangiogénicos en pacientes que reciben bifosfonatos causa ONM debido a descomposición oral, mucosa, alteración de la angiogénesis, y la remodelación ósea. Mucositis, otro efecto secundario de sunitinib, también puede ser un factor que contribuye a la osteonecrosis cuando se combina con bisfosfonatos.<sup>16</sup>

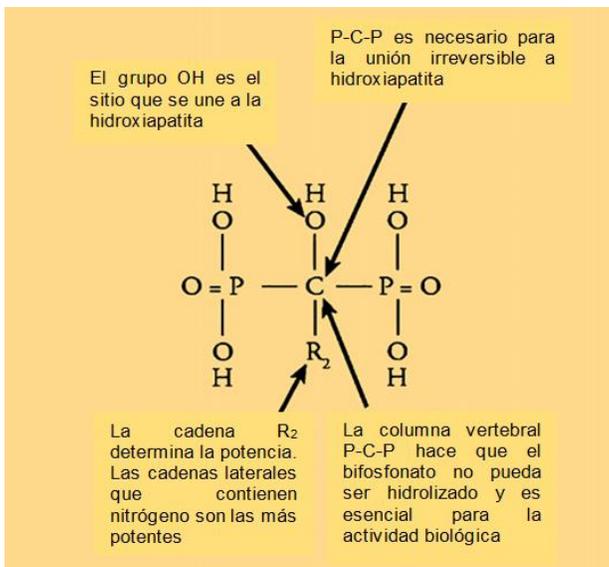
Debido a VEGF y PDGF son factores bien conocidos en la remodelación de hueso de la mandíbula normal y la reparación de heridas, la inhibición de su actividad podría conducir ONM. Otros fármacos antiangiogénicos que ya se ha sospechado de tener un efecto similar.<sup>16</sup>

## BIFOSFONATOS

Debido a que los bifosfonatos son los medicamentos más utilizados mundialmente principalmente para la osteoporosis, o tratamientos óseos, y por su alta demanda, me enfocare a hablar de los bifosfonatos.

Los bifosfonatos en el pasado se llamaron difosfonatos.<sup>7</sup> Los bifosfonatos son fármacos antirresortivos análogos sintéticos de la sustancia endógena pirofosfato (una sustancia normal que se encuentra en la matriz ósea), que inhibe la resorción ósea, y por lo tanto, tiene un efecto hipocalcémico.<sup>3, 6</sup>

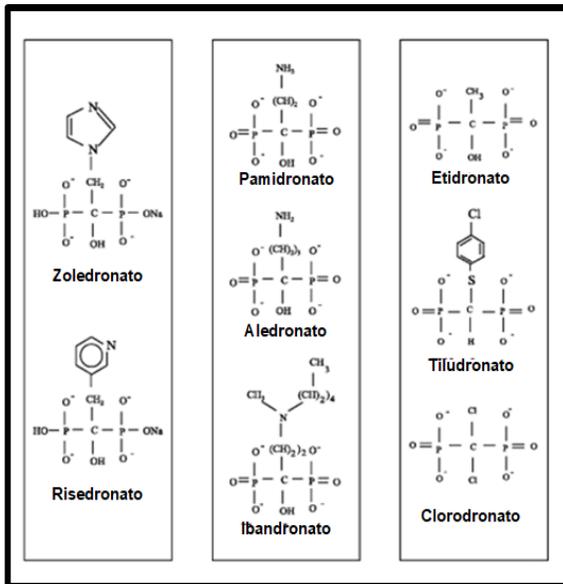
Contiene una cadena principal de fósforo-carbono-fósforo (PCP) y dos grupos unidos covalentemente unido al átomo de carbono central,



conocido como como R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, en la mayoría de los casos, el R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo, lo que aumenta la afinidad de los bifosfonatos a la hidroxiapatita ósea. El grupo R<sub>2</sub> es la característica principal que distingue a los bifosfonatos, ya que la primera generación tienen

**Figura 12.** Estructura química de los bifosfonatos.<sup>23</sup> un CH<sub>3</sub> y la entidad de Cl como su cadena R<sub>2</sub> respectivamente, mientras que la 2<sup>a</sup> y 3<sup>ra</sup> generación tienen nitrógeno en dicha cadena,

que **determina la potencia** para la inhibición de la resorción ósea.<sup>2, 7, 22</sup> **(Fig.12)**. La adición de hidrógeno a su estructura molecular hace que no sólo aumente la potencia del medicamento, sino también su toxicidad.<sup>5</sup>

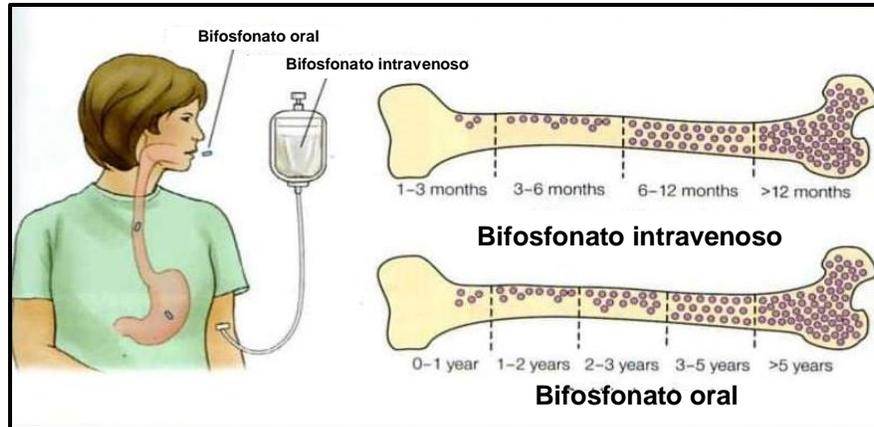


**Figura 13.** Estructuras químicas de los bifosfonatos.

**(Fig.13).**<sup>22</sup>

Los bifosfonatos se pueden usar para prevenir y tratar la osteopenia/osteoporosis y reducir los síntomas y complicaciones de la enfermedad ósea metastásica, además del tratamiento de mieloma múltiple, prevención de lesiones óseas metastásicas (como cáncer de mama, próstata y pulmón), enfermedad de Paget, entre otras; pero está asociada con un evento adverso grave: la osteonecrosis de los huesos maxilares o mandibulares.<sup>3, 6</sup>

La presencia de oxígeno en la molécula estructural del bifosfonato prolonga su vida media y favorece su acumulación en el hueso ya que las dosis repetidas de bifosfonatos se acumulan en la matriz ósea; este tiempo puede ser prolongado [más de 10 años] **(Fig.14)**, esto dependerá de la duración del tratamiento y del tipo de bifosfonato prescrito, afectando el ciclo normal de remodelación ósea.<sup>1, 3, 5</sup>



**Figura 14.** Las dosis repetidas de bifosfonatos intravenosos u orales se acumularán en el hueso. Sin embargo los bifosfonatos intravenosos acumulan cantidades tóxicas más rápido que los bifosfonatos orales<sup>7</sup>.

El metabolismo óseo normal involucra procesos de reabsorción y aposición, lo que termina en recambio de tejido óseo.<sup>3</sup>

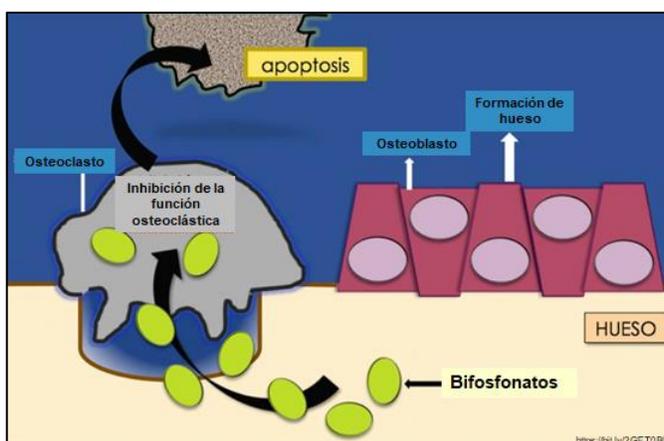
El mecanismo de acción de los bifosfonatos se basa en la unión al mineral del hueso, donde se concentran y acumulan con el tiempo. Son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica, causando la muerte del osteoclasto, ya que durante la remodelación ósea normal, los osteoclastos reabsorben el hueso e ingieren el bifosfonato por lo que la reabsorción ósea se detiene, pero al mismo tiempo cesa la liberación de proteínas inductoras de la formación de nuevo hueso por los osteoblastos.<sup>1,5</sup>

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

En lo que respecta al mecanismo de acción molecular, los bifosfonatos se pueden agrupar en dos grandes clases: <sup>1,2, 8, 22</sup>

1. Los compuestos de la primera generación son muy parecidos al pirofosfato, se incorporan en análogos del ATP que se acumulan dentro de los osteoclastos y debido a que son incapaces de ser hidrolizada, su acumulación inhibe numerosas enzimas

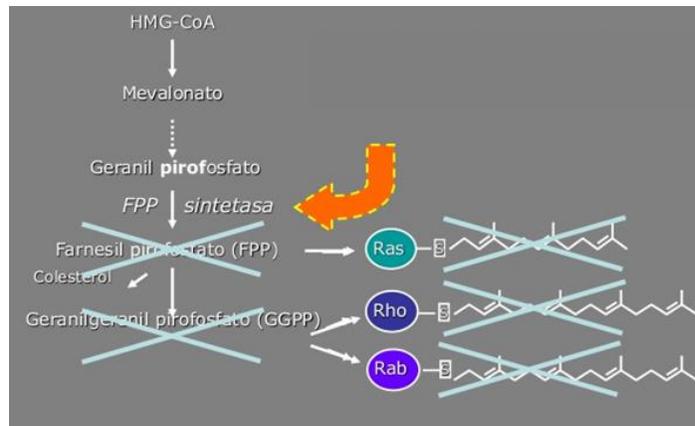
metabólicas intracelulares, lo que lleva a la citotoxicidad y la apoptosis.



(Fig. 15).<sup>24</sup>

**Figura 15.** Esquema que muestra el mecanismo de acción de la 1<sup>ra</sup> generación de los bifosfonatos.

2. Bifosfonatos de segunda generación, actúan directamente sobre la vía del mevalonato, estos fármacos evitan la resorción ósea interfiriendo en el anclaje mediante prenilación de las proteínas de superficie celular con la membrana del osteoclasto, unión que es necesaria para la fijación de éste al hueso. Inhibe la actividad de farnesilpirofosfato-sintetasa, que es una enzima clave en la vía del **mevalonato**. La inhibición de ésta enzima crea una deficiencia intracelular de geranilpirofosfato y farnesilpirofosfato,



**Figura 16.** Los bifosfonatos nitrogenados inhiben a la enzima FPP sintetasa, bloqueando la prenilación de proteínas señaladoras esenciales en la supervivencia del osteoclasto.

ambos necesarios para la prenilación de pequeñas proteínas de señalización con actividad GTPasa tales como Ras, Rho Y Rac

que son importantes moléculas de señalización que regulan la función de los osteoclastos mediante el control de la morfología celular, la señalización de la integrina y apoptosis.(Fig. 16).<sup>25</sup>

Estos poseen también propiedades antiangiogénicas y podrían ser directamente anticancerígenos, lo que los convierte en fármacos importantes en el tratamiento contra el cáncer.<sup>1</sup>



## CLASIFICACIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

Tabla 1. Clasificación de los bifosfonatos. <sup>1, 5, 6, 26, 27</sup>

Generación	Medicamento pertenecientes grupo de bifosfonatos	Vía de administración	Eficacia	Tiene nitrógeno
1 <sup>ra</sup> generación	Etidronato	Oral	1	No
	Clorodronato	Intravenosa	10	No
2 <sup>da</sup> generación	Tiludronato	Intravenosa	10	No
	Pamidronato	Oral	100	Si
	Alendronato	Oral	1000	Si
3 <sup>ra</sup> generación	Risedronato	Oral	5000	Si
	Ibandronato	Oral	5000	Si
	Zoledronato	Intravenosa	10,000+	Si

Los bisfosfonatos están disponibles en dos presentaciones: intravenosa y oral; para la vía intravenosa se dispone de una inyección anual como el zoledronato (ácido zoledronico; novartis *pharmaceuticals corporation*) y una formulación parenteral de ibandronato (boniva; Genentech) administrado cada tres meses, según la FDA para el tratamiento de la osteoporosis.<sup>4</sup>

Los bisfosfonatos orales están aprobados para el tratamiento de osteoporosis y osteopenia.<sup>4</sup>



## Etidronato

Es un potente bifosfonato antimineralizante de bajo costo y es el primer bifosfonato que se introduce en años ochentas; se usó para tratar calcificaciones hipertróficas que se desarrollan como resultado de lesiones óseas y para la enfermedad de Paget.<sup>7</sup>

Actualmente se prescribe para la enfermedad de Paget, osificaciones heterópicas asociadas a lesiones medulares y osteoporosis reduce la incidencia de fracturas vertebrales, y no ha sido adecuadamente evaluado en la prevención de fractura de cadera.<sup>28, 29</sup>

Vía de administración y dosis.

- Enfermedad de Paget 5 mg a 10 mg por cada kg de peso corporal por día durante 6 meses, junto con calcio.
  - Algunos protocolos incluyen dosis de 11 mg a 20 mg por cada kg de peso corporal por día durante 3 meses.<sup>28, 29</sup>
- Osteoporosis 400 mg por día por 14 días cada 3 meses.<sup>28, 29</sup>
- Osificaciones heretópica por cirugía de cadera 20 mg/kg/24 hr por 1 mes preoperatorio y 3 meses en posoperatorio.<sup>28, 29</sup>
- Hipercalcemia 20 mg por kg al día por un mes hasta un máximo de 90 días. Infusión intravenosa, inicialmente 7.5 mg por kg cada día, administrados en un periodo de dos horas por lo menos durante 3 días consecutivos. Dosis limite 20 mg por kg al día.<sup>29</sup>

Reacciones adversas: dolores óseos, diarrea, náuseas y *rash* cutáneo.<sup>28, 29</sup>



## **Clorodronato**

Usado en hipercalcemia tumoral y osteólisis secundaria o neoplasias malignas. Hipercalcemia inducida por tumores malignos con metástasis óseas o sin ellas.<sup>28, 29</sup>

Vía de administración y dosis.<sup>28, 29</sup>

- Vía oral 1.600 mg y 3.200 mg /24h en toma única, 1 hora antes de ingerir alimentos; incrementable hasta máximo 1600 mg/12h.
- Vía intravenosa 300 mg/día, en un tiempo de infusión menor a 2 horas.

Reacciones adversas: dispepsia, esofagitis, diarrea, hipocalcemia, náuseas, diarrea, deterioro agudo de la función renal.<sup>29</sup>

## **Tiludronato**

Usado como alternativo de segunda línea de enfermedad de Paget especialmente en casos que no responden a terapia de primera línea etidronato. Elevado costo. Un estudio sugiere mayor eficacia que con etidronato.<sup>28</sup>

La principal vía de eliminación se encuentra en la orina.<sup>29</sup>

Vía de administración y dosis.<sup>28</sup>

- Vía oral 400 mg diario una sola toma por 3 meses.

Después de un tratamiento dejar un intervalo de 3 meses para evaluar respuesta.

Reacciones adversas: trastornos gastrointestinales, diarreas, náuseas, dispepsia, vómitos, mareos, cefaleas, etc.<sup>29</sup>



## Pamidronato

El pamidronato también ha demostrado ser eficaz en retrasar el tiempo hasta la progresión de las lesiones óseas en 297 mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas tratados con placebo o 45 mg de pamidronato a través de una infusión de 1 hora cada 3 semanas (mediana de 249 días frente a 168 días para placebo;  $p = 0.02$ ). Ese estudio también mostró que significativamente más pacientes tratados con pamidronato reportado disminución del dolor que los tratados con placebo (44% de pamidronato en comparación con 30% para el placebo;  $p = 0,025$ ). Sin principales toxicidades fueron reportados en los grupos de tratamiento. Sobre la base de criterios de valoración clínicos conservadores, la dosis de 90 mg de pamidronato a través de una infusión de 2 horas fue aprobado en los EE.UU. y rápidamente se estableció como el estándar internacional de la atención a las mujeres con metástasis óseas de cáncer de mama.<sup>30</sup>

Bifosfonato empleado en metástasis óseas, hipercalcemias refractarias y enfermedad de paget. Muy efectivo y bien tolerado.<sup>28</sup>

- Osteoporosis administración oral continua sin periodos de descanso de 200 mg o 300 mg diarios.<sup>29</sup>
- Enfermedad de Paget por vía oral 400 mg a 600 mg diarios en 2 o 3 tomas, hasta la remisión bioquímica, la vía intravenosa está indicada en casos de resistencia a la forma oral y cuando se requiere una rápida remisión se debe administrar 15 mg a 45 mg por infusión lenta durante 2 horas, con intervalos señales, hasta totalizar 200 mg.<sup>29</sup>



- Síndromes hipercalcémicos vía intravenosa 15 a 90 mg diarios por infusión lenta, vía oral 800 mg a 1.2 g diarios dividido de 3 a 4 dosis por día. Este tratamiento deberá administrarse hasta la normalización de los niveles de calcemia.<sup>29</sup>
- Osteólisis neoplásica (metástasis, mieloma múltiple): administrar 300 a 600 mg por día, durante periodos prolongados, en busca de la recalcificación de las lesiones, alivio de dolor y prevención de hipercalcemia.<sup>29</sup>

Reacciones adversas: trastornos digestivos, flebitis local.<sup>29</sup>

### **Aledronato**

Es el medicamento más utilizado para tratar osteoporosis y osteopenia.<sup>6</sup> También es utilizado para prevenir fracturas vertebrales y fracturas de cadera en pacientes de riesgo. Significativamente superior al de etidronato.<sup>29</sup>

Vía de administración y dosis

- Vía oral 10 mg/ día al levantarse en ayunas. Monodosis semanal 70 mg/semanal en toma única.<sup>29</sup>

Efectos adversos: Puede producir esofagitis dolor abdominal, flatulencias, estreñimientos, diarrea, artralgias, cefalea, hipocalcemia, conjuntivitis.<sup>28, 29</sup>



## **Risedronato**

Segundo medicamento más utilizado para tratar osteoporosis y osteopenia.<sup>7</sup> Además también es utilizado para la enfermedad de Paget.<sup>28</sup>

La biodisponibilidad es de 0.63% y se reduce cuando se administra con alimentos.<sup>29</sup>

Aproximadamente la mitad de la dosis absorbida se excreta con la orina en las primeras 24 horas y 85% se recupera en la orina después de 28 días. El risedronato no absorbido se elimina intacto en las heces.<sup>29</sup>

Vía de administración y dosis.<sup>29</sup>

- Enfermedad de Paget 30 mg/24h por 2 meses si se considera necesario puede administrarse un segundo tratamiento de igual duración y con la misma dosis.
- Osteoporosis pauta diaria 5 mg/24h en ayunas por el tiempo que se necesaria. Pauta semanal 35 mg semanal toma única mismo día de cada semana por vía oral por el tiempo que sea necesario. Pauta mensual de 75 mg 2 días consecutivos, cada mes.

## **Ibadronato**

Usado en hipercalcemias tumoral no es una buena alternativa cuando solo se precisa tratar el dolor de las metástasis óseas, prevención de complicaciones óseas en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas y osteoporosis. Elevado costo.<sup>29</sup>



El grado de absorción se ve deteriorado cuando se administra con alimentos.<sup>29</sup>

Tras la exposición sistémica inicial, el ácido ibandronico rápidamente se une a los huesos o se elimina a la orina. La fracción sistémica disponible del ácido ibandronico desaparece de la circulación por absorción ósea 40-50% y el resto se elimina de forma inalterada por los riñones. La fracción no absorbida se elimina de forma inalterada con las heces.<sup>29</sup>

#### Vía de administración y dosis

- Para el tratamiento y prevención de la osteoporosis es una tableta de 150 mg una al mes debe tomarse de preferencia en la misma fecha del mes.<sup>29</sup>
- En base a ensayos controlados con placebo, tanto oral y IV formulaciones de ibandronato (50 mg / día oral y 6 mg IV) se han aprobado en EU.<sup>30</sup>

Reacciones adversas: náuseas, diarreas, cefaleas, exantemas.<sup>29</sup>

### **Zoledrónico**

Utilizado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y pacientes con mieloma múltiple y pacientes con metástasis osteolíticas documentadas provenientes de tumores sólidos, en conjunción con terapia antineoplásica. Prevención de complicaciones óseas, enfermedad de Paget, tratamiento de hipercalcemia debida a neoplasia maligna, tratamiento de osteoporosis y pérdida de masa ósea inducida



en el tratamiento hormonal con pacientes con cáncer de próstata o cáncer de mama.<sup>28, 29</sup>

Es el bifosfonato más potente. En la osteoporosis, el ácido zoledrónico inhibe la reabsorción del hueso y aumenta la densidad mineral ósea durante al menos un año después de la administración intravenosa. La eficacia y seguridad del ácido zoledrónico en osteoporosis secundaria a los cánceres sensibles a las hormonas (próstata y de mama), y en las metástasis óseas asociadas con estos tipos de cáncer se revisan.<sup>31</sup>

Estudios de sujetos predominantemente con cáncer de mama (52%, con cáncer de pulmón, 16% cáncer de próstata 13%) demostró toxicidad renal es de 21%. Ahora se recomienda que la función renal deba ser probada en los sujetos antes de la administración de ácido zoledrónico y la dosis reducida si hay insuficiencia renal leve. Para evitar el deterioro renal, la etiqueta del producto para el ácido zoledrónico se ha actualizado para incluir una advertencia de la posibilidad de insuficiencia renal, las restricciones para los sujetos con insuficiencia renal y una dosis recomendada de 4 mg por vía intravenosa cada 3 o 4 semanas para metástasis óseas.<sup>31</sup>

El ácido zoledrónico se demostró por análisis de eventos múltiples a ser significativamente más eficaz para reducir el riesgo de una SER.<sup>30</sup>

Los ensayos preclínicos han sugerido que el ácido zoledrónico tiene algunos mecanismos contra el cáncer ya que inhibe la farnesil



sintatasa, que es parte de la vía del mevalonato que está involucrada en muchos tipos de cáncer. El ácido zoledrónico también disminuye los niveles de VEGF para inhibir la angiogénesis, que se requiere para el crecimiento tumoral.<sup>31</sup>

El zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal.<sup>29</sup>

Vía de administración y dosis.<sup>29</sup>

- VI dosis recomendada en pacientes con cáncer de próstata con pérdida de masa ósea es de 4 mg la infusión intravenosa se administra en 15 cada 3 meses.
- dosis recomendada en pacientes con cáncer de mama con pérdida de masa ósea es de 4 mg la infusión intravenosa se administra en 15 cada 6 meses.

Efectos adversos: son síntomas similares a la gripe, que se experimentan cuando se administra primero el ácido zoledrónico, estos se han considerado previamente, trastornos gastrointestinales y esto aumenta la adherencia.<sup>31</sup>



## FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de la osteonecrosis por los bifosfonatos aún es desconocida; al respecto se han postulado distintas hipótesis y la mayoría coinciden en que la osteonecrosis es causada por la inhibición de la función osteoclástica, misma que daña de manera importante la regeneración y remodelación ósea posterior a la extracción dental; esto resulta en áreas de hueso afectado en conjunto con la presencia de bacterias de la cavidad oral ocasionando inflamación y exposición del mismo.<sup>6</sup>

La fisiología de la enfermedad no ha sido completamente aclarada, una fuente de gran debate entre médicos e investigadores se refiere a los posibles mecanismos.<sup>4</sup>

### Hipótesis propuestas:

#### **Inhibición de la resorción osteoclástica y remodelación ósea**

Los bifosfonatos y otros fármacos antirresortivos, tales como denosumab, inhiben la diferenciación de los osteoclastos y su función, aumentando así la apoptosis, lo cual lleva a la disminución de la resorción ósea y la remodelación. La diferenciación de los osteoclastos y la función desempeñan un papel vital en la curación y remodelación ósea en todas las zonas del esqueleto, pero la osteonecrosis mandibular solo se produce en el hueso alveolar del maxilar y mandibular y no en otros huesos del esqueleto, ya que la proporción de recambio óseo es muy superior a la de cualquier otro hueso, se asevera



que el metabolismo óseo en los maxilares es de 7 veces mayor que el de un hueso largo. Una tasa de remodelación aumentada puede explicar la predisposición diferencial que se produce en la mandíbula comparada con otros huesos del esqueleto axial o perpendicular. Sin embargo, se han reportado patrones de fracturas atípicas asociadas al recambio óseo severamente deprimido y engrosamiento de la cortical difusa en la región de eje femoral de los pacientes tratados con terapia a largo plazo de aledronato. Los estudios a largo plazo han demostrado la disminución de la renovación ósea intracortical con histomorfometría.<sup>4, 5, 32</sup>

La ONM afecta la curación del daño óseo al interrumpir el proceso de reposición, aposición y remodelado óseo.<sup>3</sup>

El papel central de la inhibición de la remodelación ósea ha sido corroborado además de una incidencia similar de osteonecrosis mandibular observadas con otros antirresortivos como densumab.<sup>4</sup>

### **Inflamación e infección**

Los factores de riesgos orales sistémicos y locales han sido implicados en la patogénesis, en el que varios estudios en humanos han implicado enfermedad dental o bacteriana. Aunque inicialmente se han reportado la extracción de un diente en casos de osteonecrosis de la mandíbula, estos dientes comúnmente tenían enfermedad periodontal o periapical.<sup>4</sup>

A partir de estos estudios clínicos, se ha mostrado que la inflamación e infección bacteriana y fármacos antirresortivos sistémicos son suficientes para inducir osteonecrosis mandibular.<sup>4</sup>



La inflamación e infección han sido consideradas un componente importante en la osteonecrosis mandibular. Los primeros estudios de toma de muestra, se encontraron principalmente *Actinomyces* en las muestras de biopsia de hueso necrótico extirpados de los pacientes con osteonecrosis mandibular.<sup>4</sup>

Los microorganismos más frecuentes que se encuentran en el hueso expuesto son *Viellonella*, *Eikenella* y *Moraxella* las cuales son más sensibles a penicilina.<sup>23</sup>

La presencia de bacterias ha impulsado el estudio para evaluar la posibilidad de un complejo de biopelícula sobre el hueso expuesto. Estos estudios presentaron bacterias, hongos y virus, lo que puede requerir terapias más sofisticadas para combatir los multiorganismos de la osteonecrosis mandibular asociada a biofilm.<sup>4</sup>

### **La inhibición de la angiogénesis**

La angiogénesis es un proceso que implica el crecimiento, la migración y diferenciación de células endoteliales para formar nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis favorable influye en el crecimiento del tumor e influye en la invasión tumoral de los vasos, lo que resulta, en la metástasis tumoral. La angiogénesis requiere la unión de moléculas de señalización, tal como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), a receptores en las células endoteliales. Esta señalización promueve el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.<sup>4</sup>

La osteonecrosis se considera clásicamente una interrupción en el suministro vascular o necrosis avascular, por lo tanto la inhibición de



angiogénesis es una hipótesis principal en la fisiopatología de la osteonecrosis mandibular.<sup>4</sup>

Experimentos *in vitro* han mostrado de forma consistente una disminución de la angiogénesis en respuesta al ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer tratados con ácido zoledrónico han apoyado estos datos por la presentación de informes, se redujeron los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) circulante. Por otra parte, hay un cuerpo creciente de la literatura que una osteonecrosis mandibular y osteonecrosis de otros huesos en pacientes que reciben nuevos fármacos antiangiogénicos (inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) y el anticuerpo monoclonal para VEGF. Sin embargo la inhibición de la angiogénesis no se ha informado con denosumab.<sup>4</sup>

## Otras hipótesis

### **La toxicidad de tejidos blandos.**

Aunque los bifosfonatos dirigen principalmente a los osteoclastos y se unen a la hidroxiapatita en el hueso, se ha reportado la toxicidad de los tejidos blandos.<sup>4</sup>

Múltiples tipos de células han mostrado un aumento de apoptosis o disminución de la proliferación después de la exposición a los bifosfonatos *in vitro*, incluyendo células cervicales, de próstata y células epiteliales orales.<sup>4</sup>

Debido a que los bifosfonatos se excretan por vía renal después de unas pocas horas en la circulación, su concentración en los tejidos blandos circundantes al hueso es mínima.<sup>4</sup>



Landesberg et al. Ha informado de una inhibición de la proliferación de células de la mucosa oral para la cicatrización de una herida, las cuales fueron expuestas a dosis clínicamente relevantes de bifosfonatos dentro de un sistema *in vitro*. Esto sugiere que los bifosfonatos pueden desempeñar un papel en la alteración de la cicatrización de las heridas de la mucosa oral e influir en la iniciación de ONM.<sup>32</sup>

Con denosumab no se ha informado ninguna toxicidad al tejido blando.<sup>4</sup>

### **Disfunción inmune**

En estudios en animales, no se podía inducir constantemente ONM a menos que los bifosfonatos se combinaran con esteroides. Desde entonces muchos otros estudios han demostrado ulceración de la mucosa, retraso en la cicatrización, hueso expuesto y necrosis histológica e inflamación cuando los bifosfonatos y la quimioterapia se administran en roedores sometidos a extracciones.<sup>4</sup>

Como se describió anteriormente hay muchas hipótesis, y muchos de los estudios realizados en animales citados han producido evidencia de que la enfermedad puede ser multifactorial. Para comenzar a desarrollar terapias eficaces para los pacientes con osteonecrosis de la mandíbula.<sup>4</sup>

## FACTORES DE RIESGO

La osteonecrosis resulta de una interacción compleja del metabolismo del hueso, traumatismo local, de la demanda aumentada de reparación de hueso, de la infección y la hipovascularidad.<sup>1</sup>

La cirugía oral, es un factor desencadenante de la osteonecrosis.<sup>3</sup> El sitio afectado es con frecuencia una zona sujeta a un traumatismo previo como extracciones dentales, colocación



**Figura 17.** Exposición de hueso necrótico.

de implantes (**Fig.17**)<sup>23</sup>, cirugía endodóntica o irritación por una prótesis dental; sin embargo, en algunos casos puede presentarse en sitios espontáneos.<sup>1, 6</sup>

Otros factores metabólicos son: la diabetes mellitus, el uso concomitante de agentes quimioterapéuticos, anemia y el consumo de tabaco.<sup>6</sup> El uso crónico de esteroides en combinación con bifosfonatos también ha sido identificado como un factor de riesgo potencial.<sup>32</sup>

El tratamiento con bifosfonatos intravenosos parece presentar mayor riesgo a la osteonecrosis, aunque cabe destacar que el tratamiento oral durante más de tres años puede aumentar riesgos. En pacientes que se les suministra bifosfonatos por vía intravenosa, el tiempo medio desde



el comienzo del tratamiento al desarrollo de la osteonecrosis mandibular o maxilar se ha notificado como 25 meses, si bien puede ser antes.<sup>1, 3</sup>

Factores locales asociados son la periodontitis, abscesos dentales, tratamientos endodónticos previos, zonas con mucosa delgada, torus y la cresta milohioidea.<sup>1, 32</sup>

Otro factor de riesgo son los factores genéticos, ya que habido varios informes que describen polimorfismo de nucleótido único (SNPs) que se asociaron con el desarrollo de ONM.<sup>4</sup>

Estos factores se asocian con mayor riesgo a osteonecrosis:<sup>6</sup>

- una mayor concentración de fármaco
- una mayor duración de uso
- una edad más avanzada
- un historia de enfermedad dental inflamatoria

Para medir el riesgo de pacientes expuestos a los medicamentos, se debe conocer el riesgo en pacientes con cáncer no expuestos a medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos. El riesgo de ONM en pacientes con cáncer incluidos en ensayos clínicos asignados a grupos placebo varia de 0 a 0.019% (0 a 1,9 casos por cada 10.000 pacientes con cáncer).<sup>4</sup>

En pacientes con cáncer expuestos a ácido zoledrónico, la incidencia acumulada de ONM es de un rango de 0,7 a 6,7%.



Cuando se limita a estudios con evidencia 1 (revisiones sistemáticas o ECA) el riesgo de ONM es pacientes expuestos a ácido zoledrónico se aproxima al 1% (es decir 100 casos por cada 10.000 pacientes).<sup>4</sup>

El riesgo de ONM en pacientes con cáncer expuestos a ácido zoledrónico es de 50 a 100 veces mayor que los pacientes con cáncer tratados con placebo.<sup>4</sup>

En pacientes con cáncer expuestos a denosumab, un inhibidor de RANKL, que es el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK), el riesgo de ONM varía desde 0,7 a 1,9% (70 a 90 casos por cada 10.000 pacientes).<sup>4</sup>

El riesgo de ONM en pacientes con cáncer expuesto a bevacizumab, un agente antiangiogénico, es de 0,2% (20 casos por cada 10.000)<sup>7</sup>

El riesgo puede ser mayor en pacientes expuestos a bevacizumab y ácido zoledrónico (0.9%, 90 casos por cada 10.000).<sup>4</sup>

El riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados por un año con ácido zoledrónico o denosumab (0,0170,04%) es aproximadamente el riesgo de osteonecrosis y de pacientes incluido en el grupo de placebo es de (0 a 0,02%).<sup>4</sup>

Se ha puesto en manifiesto el efecto tóxico potencial aditivo de fármacos antiangiogénicos (TKIs y anticuerpo monoclonal de VEGF) en pacientes que reciben o que tiene un historial de uso de bisfosfonatos.<sup>4</sup>



Se han reportado informes de casos múltiples que detallan el desarrollo de osteonecrosis mandibular en pacientes que reciben terapias antiangiogénicas con bifosfonatos. Estos informes de casos subrayan el potencial de nuevos medicamentos, tales como TKIs e inhibidores de VEGF, siendo implicados en el desarrollo de osteonecrosis en ausencia de uso concomitante con antirresortivos. Concluyeron que el uso combinado de bifosfonatos y TKIs en pacientes con carcinoma de células renales y afectación ósea mejora eficazmente, pero se asocia con una alta incidencia de osteonecrosis mandibular.<sup>4</sup>

Esta evidencia preliminar, apoya la asociación de medicamentos antiangiogénicos con el desarrollo de la ONM se basa principalmente en informes de casos (nivel V). Aunque la FDA ha emitido una advertencia de ONM solo para bevacizumab y el sunitinib, el comité se mantiene preocupado por el riesgo potencial similar asociado con varios medicamentos de la misma clase de fármacos que tienen un mecanismo de acción similar.<sup>4</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AOMS), se puede considerar que los pacientes tienen BRONJ si tienen las siguientes tres características: <sup>3</sup>

- 1) Tratamiento actual o previo con un bifosfonato
- 2) Hueso expuesto en la región maxilofacial que ha persistido durante más de ocho semanas
- 3) Ausencia de antecedentes de radioterapia en la mandíbula o maxilar **(Fig.18)**.<sup>32</sup>



**Figura 18.** Necrosis maxilar derecha en etapa 3. El paciente había recibido tres años de ácido zoledrónico por vía intravenosa para el tratamiento de cáncer de mama metastásico.

Siempre se origina en el hueso alveolar y luego puede extenderse hasta el hueso basilar o rama de la mandíbula<sup>7</sup>. Las lesiones son más comunes en la mandíbula que en el maxilar. En un estudio realizado por Saad y sus colegas 73% de pacientes con cáncer presentan

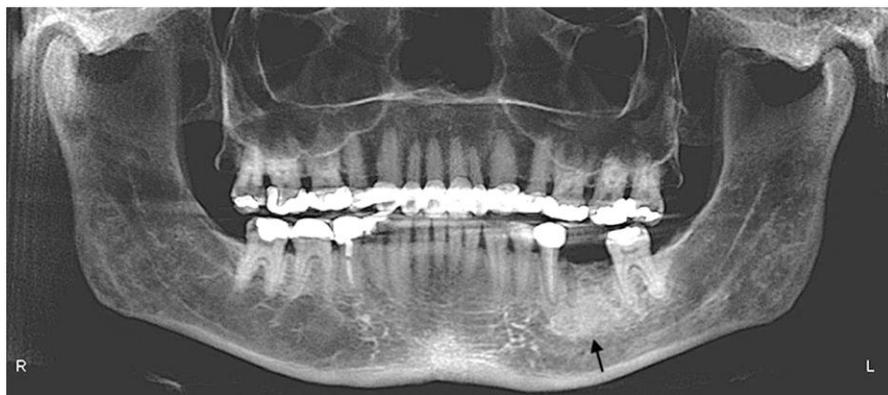
ONM en mandíbula mientras que el 22% tenían afectación en el maxilar.<sup>33</sup>

La osteonecrosis puede ser asintomática durante semanas, meses o incluso años. Estas lesiones se vuelven sintomáticas cuando los tejidos circundantes se inflaman o hay evidencia clínica de infección secundaria del mismo. Los signos y síntomas que pueden ocurrir antes del desarrollo de la osteonecrosis clínicamente detectable incluyen

mucho dolor, inflamación de la mucosa, movilidad dental, eritema, ulceración y sensibilidad dental.<sup>3, 6, 32</sup> Estos síntomas pueden ocurrir de forma espontánea o más común en el sitio de la cirugía dentoalveolar.<sup>33</sup> La mucosa que sobrepasa se priva posteriormente de su suministro de sangre del hueso subyacente y se rompe, lo que lleva al hueso expuesto clínicamente.<sup>7</sup>

La osteonecrosis con o sin fistula por vía oro-antral puede ser síntoma de presentación en pacientes con afectación ósea maxilar.<sup>32</sup>

La afectación significativa en el hueso ocurre previo a que pueda ser notado en estudios radiográficos (**Fig.19.**<sup>33</sup>), ocasionalmente los primeros signos radiográficos subclínicos, incluyen la esclerosis de la lámina dura, la pérdida de la lámina dura y/o el ensanchamiento del ligamento periodontal, asociado particularmente con molares, cuando la enfermedad progresa, en las radiografías se observan partes mixtas, moteadas, similares a los observados en los casos de osteomielitis.<sup>6, 7</sup>



**Figura 19.** Radiografía panorámica que demuestra una osteoporosis focal, retraso en la cicatrización en el lugar de extracción, y la mala osificación (flecha) en un paciente con miolema múltiple y 3 años de terapia de ácido zoledrónico intravenoso. El diente había sido extraído 3 años antes de tomar esta radiografía.



En esta condición, el hueso afectado se vuelve friable, no viable y finalmente expuesto.<sup>3</sup>

Al diagnosticar osteonecrosis por medicamentos, puede confundirse con: osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis, periodontitis, patología periapical, sarcoma, osteomielitis crónica esclerosante.<sup>3, 4</sup>

## CLASIFICACIÓN DE OSTEONECROSIS

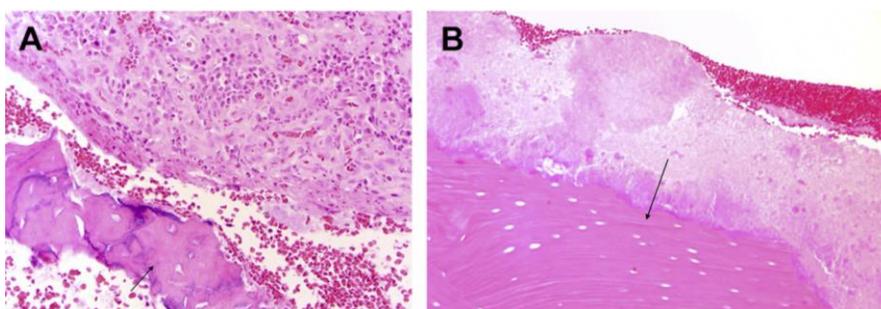
El comité especial de AAOMS propone el siguiente sistema de clasificación, para dirigir el tratamiento, así para recopilar datos para evaluar el pronóstico en pacientes que han utilizado bifosfonatos vía intravenosa u oral, además de los agentes antiangiogénicos<sup>4, 6</sup> (**Tabla 2**).<sup>4</sup>

**Tabla 2.** Clasificación de osteonecrosis

ETAPA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
EN RIESGO	No hay evidencia de hueso necrótico evidente en pacientes que han sido tratados con bifosfonatos orales o intravenosos.	
ETAPA 0	No hay evidencia clínica de hueso necrótico, cambios clínicos no específicos y cambios radiográficos.	
ETAPA 1		Hueso necrótico expuesto asintomático y no tiene evidencia de infección.
ETAPA 2		Hueso necrótico expuesto doloroso asociado a daño del tejido blando adyacente. Eritema en la región de hueso expuesto con o sin drenaje purulento.
ETAPA 3		Hueso necrótico, doloroso con daño de tejido blando adyacente o regional, hueso necrótico que se extiende más allá de la región del hueso alveolar (es decir, borde inferior de la mandíbula, rama de la mandíbula, seno maxilar) resultando en una fractura patológica, fistula extraoral, comunicación oral u osteólisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula.

## HISTOPATOLOGÍA

La característica histopatológica principal de la ONM es la ausencia de osteocitos. El hueso es invariablemente esclerótico y, si se expone a la cavidad oral, tendrá residuos bacterianos a la superficie del hueso necrótico. Tejidos blandos adyacentes consisten típicamente de tejido de granulación con o sin formación de abscesos. <sup>33</sup> **(Fig.20).** <sup>33</sup>



**Figura 20.** A. hueso necrótico (flecha) caracterizado por lagunas desprovistas de osteocitos. Los microorganismos se observaron en la superficie del hueso necrótico. B. sequestro de hueso necrótico (flecha) y tejido de granulación adyacente.



## MÉTODOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

### El telopeptido reticular C terminal (CTX)

El telopeptido reticular C terminal (CTX), es un marcador sistémico de recambio óseo, su uso para evaluar el riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, es el único parámetro de laboratorio predictor que se dispone en la actualidad para la osteonecrosis.<sup>5, 34</sup>

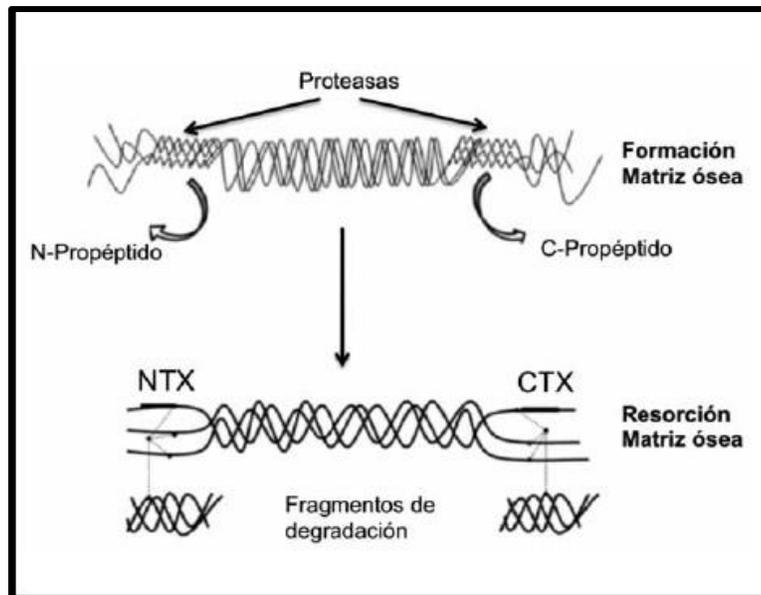
Mediante un índice biológico (Pg/ml picogramos por mililitro) mediría la remodelación ósea y la resorción como un parámetro de la actividad osteoclástica.<sup>35</sup>

Desde que Robert E. Marx y sus colaboradores en el año 2007 publica un artículo acerca de la efectividad de la prueba del telopeptido reticular C terminal CTX, como predictor para determinar el riesgo para un paciente en desarrollar osteonecrosis mandibular, relacionado con los procedimientos dentales invasivos que involucren hueso, se ha levantado una controversia ya que se ha debatido su validez y efectividad con respecto a los resultados finales.<sup>35</sup>

Esta prueba fue sugerida por Rosen y colaboradores en el año 2000, como un método para monitorear a los pacientes que recibían terapia antiresortiva, a la hora de que se les administraban bifosfonatos, además para el control de la terapia hormonal antiresortiva en mujeres post menopaúsicas.<sup>35</sup>

A medida que la resorción ósea avanza, las enzimas de los osteoclastos digieren la matriz ósea orgánica liberando productos de la colágena tipo I, los cuales incluyen fragmentos de telopeptido C-

terminales del colágeno tipo I llamados CTX y anillos estructurales llamados *Crosslink* de piridinolina.<sup>35</sup> (Fig.21).<sup>36</sup>



**Figura 21.** Esquema de la degradación de la colágena en la matriz ósea y los fragmentos liberados en este proceso, los que son cuantificados en sangre u orina reflejando la dinámica ósea.

En los pacientes con aumento de recambio óseo, los niveles de CTX son altos. Cuando el recambio óseo se reduce con bifosfonatos, el CTX es bajo.<sup>37</sup> (Tabla 3).<sup>35, 37</sup>

**Tabla 3.** Valores de CTX

VALOR DE CTX	RIESGO DE PADECER ONM
Por debajo de los 100 pg/ml	Alto
Entre los 100 y los 150 pg/ml	Moderado
Encima de los 150 pg/ml	Mínimo y ninguno



De la prueba, se ha debatido que el CTX es una prueba que mide el recambio óseo corporal, por lo que es difícil que pudiera determinar un parámetro específico para los maxilares, no se conoce con exactitud el porcentaje, pero es claro que es pequeño en relación con el cambio total corporal.<sup>35</sup>

Lazarovici indica que por la amplia variabilidad de los resultados no se puede sugerir que los niveles de CTX se puedan usar como el marcador predictivo final para determinar si un paciente puede o no desarrollar osteonecrosis.<sup>35</sup>

Por lo tanto, aunque el valor CTX hace ayudar al médico a determinar si el paciente está en la zona de riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, no es un simple análisis de seguro para el paciente individual.<sup>37</sup>

El Dr. Schwartz sugirió una denuncia fuerte de la prueba de CTX, Friedlander propuso todo lo contrario y prefería considerar una herramienta de evaluación esta prueba para riesgo a la osteonecrosis. Frirndlander basa su oposición en un estudio de Hutcheson y col, que fue publicado en el diario de cirugía oral y maxilofacial en el 2014. En este estudio prospectivo, los investigadores informaron un riesgo de ONM de 0.42% para los pacientes con un nivel de CTX <150 pg/mL. Esto determina que a partir de la aparición de la osteonecrosis en 4 de 181 pacientes con bajos niveles de CTX que tuvieron extracciones.<sup>34</sup>



Aunque este estudio ha demostrado la utilidad de los marcadores de recambio óseo y el riesgo de la osteonecrosis, no proporciona la evidencia suficiente para poder recomendar CTX como un predictor confiable para la osteonecrosis en pacientes que reciben antirresortivos.<sup>34</sup>

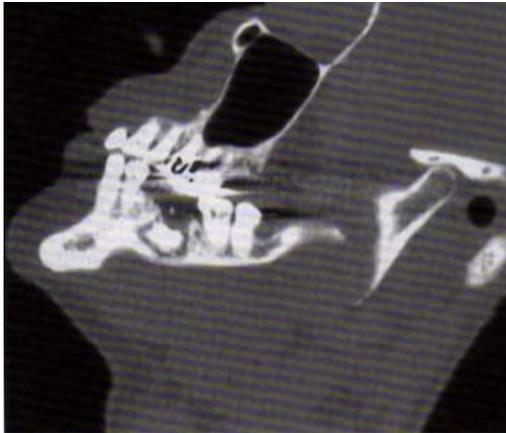
El CTX no es predictivo, pero puede ayudar a clasificar a los pacientes dentro de una línea de "seguridad" la cual debería estar por arriba de 200 pg/ml.<sup>35</sup>

Los niveles bajos de CTX podrían servir para aplazar un procedimiento quirúrgico que no se considere urgente. Se recomienda aumentar a 200 pg/ml la línea de riesgo quirúrgico en relación a 150 pg/ml recomendado por Marx.<sup>35</sup>

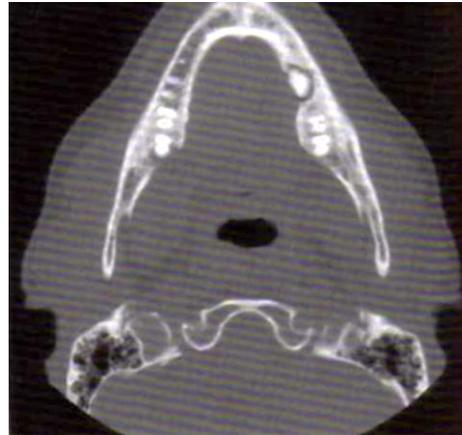
### **La tomografía computarizada (TC)**

La tomografía computarizada (TC) es otra modalidad que puede ser utilizada para el diagnóstico diferencial.<sup>2</sup> Las imágenes de TC también han demostrado ser más precisas para delimitar la extensión de la enfermedad, la cual es útil para la planificación del tratamiento quirúrgico.<sup>33</sup>

La TC brinda detalles sobre el grosor de la corteza, la integridad y la medula ósea, la densidad mineral del hueso esponjoso y las irregularidades después de las extracciones dentales.<sup>2</sup> (Fig. 22 Y 23).<sup>7</sup>



**Figura 22.** La tomografía computarizada (TC), vista sagital, de osteonecrosis inducida por bifosfonatos orales, muestra un sequestro óseo.



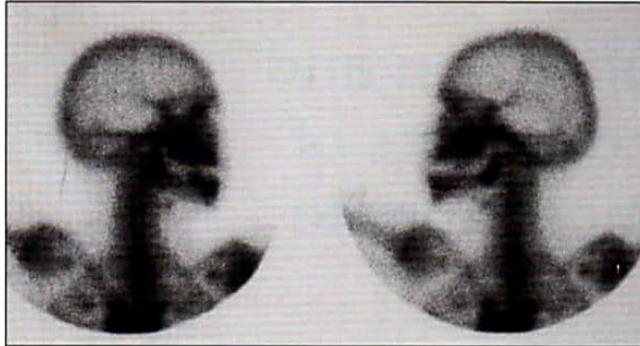
**Figura 23.** La tomografía computarizada, vista axial, revela que el sequestro se origina en la corteza lingual y en la mitad lingual de la cresta alveolar.

### **Resonancia magnética (IRM)**

La resonancia magnética (IRM) puede ser útil en la evaluación de la osteonecrosis con el uso de contrastes, sin embargo puede dar falsos positivos. Puede mostrar cambios en la medula ósea asociados con edema o inflamación, y a menudo se utiliza para identificar la fase aguda de la osteomielitis.<sup>2, 33</sup> Sin embargo, debido a su bajo nivel de especificidad se ha limitado a tener un valor predictivo para la detección temprana de la enfermedad.<sup>33</sup>

## **Gammagrafía**

La gammagrafía es una técnica de imagen de alta sensibilidad, se usa principalmente en el diagnóstico y tratamiento de enfermedad metastásica; proporciona información con respecto metabólica local y cambios vasculares, sensible a la detección de la afectación ósea, además facilita el diagnóstico más precoz que las radiografías convencionales.<sup>2,33</sup>



**(Fig.24).**<sup>7</sup> La utilidad de la gammagrafía ósea

**Figura 24.** Una gammagrafía ósea, revela una mayor tasa de renovación ósea en la mandíbula y el maxilar superior que en otros huesos.

en pacientes con riesgo a la ONM ha recibido una creciente atención tras los informes de aumento de trazador en las regiones que posteriormente desarrollaron necrosis.<sup>33</sup>

Las numerosas modalidades de imágenes que se han utilizado para diagnosticar la ONM han servido como herramientas adyuvantes útiles en la evaluación de la extensión de la enfermedad o la planificación de un tratamiento quirúrgico. Sin embargo, no han proporcionado el grado de especificidad para ser herramienta de diagnóstico válido.<sup>21</sup>



## TRATAMIENTO

### Preventivo

Hay que tener en consideración como medidas preventivas que incluyen mantener una buena higiene oral y realizar cualquier tratamiento dental antes de comenzar con tratamiento de bifosfonatos intravenoso.<sup>3, 6</sup>

Es importante prevenir, por lo cual todos los pacientes que van a iniciar una terapia con bifosfonatos, sin importar cuál sea la causa, deben ser sometidos con antelación a examen dental minucioso para evitar factores de riesgo como dientes con mal pronóstico, caries y los que impliquen traumatismo dentoalveolar, en caso de ser necesario deberán ser realizados como mínimo 4 a 6 semanas antes del inicio del tratamiento con bifosfonatos, siempre que sea posible y las condiciones del paciente lo permitan en aquellos pacientes portadores de prótesis removible total o parcial es de suma importancia evitar sitios de irritación continua. Especialmente a lo largo de la región lingual.<sup>4, 6</sup>

Es muy importante que los pacientes sean educados en cuanto a los riesgos potenciales de la terapia de antirresortivos, a la importancia de la higiene dental y sus evaluaciones dentales regulares, así como para reportar cualquier dolor, inflamación y hueso expuesto a lo largo de este periodo de tratamiento.<sup>4</sup>

Las complicaciones orales pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida al afectar la alimentación, el habla y la higiene oral.<sup>3</sup>



Se ha comprobado que una atención odontológica precoz y previa al inicio de la administración de bifosfonatos es la forma más eficiente de disminuir la posibilidad de desarrollar osteonecrosis.<sup>8</sup>

### **Cuando ya toman bifosfonatos**

Algunas guías clínicas recomiendan que las personas en riesgo de osteonecrosis por bifosfonatos tomen un descanso de tres meses de los bifosfonatos orales antes y después del tratamiento dental, si las condiciones sistémicas lo permiten; aunque no hay evidencia de que esto reduzca el riesgo a osteonecrosis.<sup>3</sup>

El antirresortivo no debe reiniciarse hasta que se produzca la curación ósea.<sup>4</sup>

El comité de AAOMS, reconoce que hay datos limitados para apoyar o refutar los beneficios de un descanso de los medicamentos para los pacientes con osteoporosis que reciben terapia antirresortivos.<sup>4</sup>

Debe indagar que medicamento toma, la causa del porque lo toma, el tiempo de la duración de la terapia, vía de administración. La eliminación de todas las zonas de infección potencial debe ser el objetivo de esta consulta. Realizar odontología restauradora para eliminar caries y restauraciones defectuosas, las coronas y las prótesis fijas muy extensas pueden ser no muy adecuadas para algunos pacientes. Deben evaluarse el ajuste, la estabilidad y la oclusión de las prótesis y realizar los ajustes necesarios. Siempre que sea posible evitar extracciones. El objetivo del tratamiento debe ser alcanzar un



buen estado de salud oral para prevenir la necesidad de procedimientos invasivos en el futuro.<sup>1</sup>

Los pacientes deben ser revisados cada 6 meses para asegurarse que la salud oral es óptima y fomentar la higiene bucal.<sup>38</sup>

En algunos casos, los procedimientos dentales invasivos pueden ser inevitables después de que la terapia con bifosfonatos ha comenzado. Bajo estas circunstancias, los pacientes deben ser advertidos del posible riesgo de osteonecrosis de la mandíbula y el consentimiento escrito.<sup>38</sup>

### **En presencia de osteonecrosis**

Los objetivos del tratamiento para los pacientes con un diagnóstico ya establecido de ONM son para eliminar el dolor, controlar la infección de tejidos blandos y duros, y minimizar la progresión o la aparición de osteonecrosis.<sup>4</sup> **(Tabla 4).**

Los pacientes con ONM establecido deben evitar los procedimientos quirúrgicos electivos dentoalveolares, porque estos sitios quirúrgicos pueden dar lugar a áreas adicionales de hueso necrótico expuesto.<sup>4</sup>



**TABLA 4. TRATAMIENTO SEGÚN LA ETAPA QUE SE ENCUENTRE EL PACIENTE.**<sup>4, 32</sup>

ETAPA	ESTRATEGIAS DEL TRATAMIENTO
EN RIESGO	Educación al paciente.
ETAPA 0	Gestión sistémica, incluye analgésicos y antibióticos.
ETAPA 1	Enjuague bucal con clorhexidina al 0.12%, seguimiento clínico cada 3 meses, educación del paciente.
ETAPA 2	Tratamiento sistémico con antibióticos, enjuague con clorhexidina, control de dolor, desbridamiento de secuestros óseos para aliviar la irritación de los tejidos blandos y controlar la infección.
ETAPA 3	Terapia antibacteriana, enjuagues con clorhexidina al 0.2%, desbridamiento quirúrgico incluyendo la resección, en combinación con terapia antibacteriana que puede ofrecer paliación a largo plazo con la resolución de la infección aguda y el dolor.

Actualmente no existe un *gold standard* en el tratamiento de ONM .Las tres amplias categorías de intervención son:<sup>3</sup>

- Conservadores
  - Enjuagues bucales(solución salina, clorhexidina)
  - Antibióticos (local, sistémica o combinadas)



- Quirúrgicas
  - Desbridamiento quirúrgico, extirpación del sequestro óseo , procedimientos quirúrgicos de drenaje sinusal
  - Extracción de dientes dentro del hueso necrótico
  - Resección ósea
  - cierre de heridas quirúrgicas, cirugía reconstructiva, injertos
  - Cirugía asistida por láser
  - Cirugía asistida por fluorescencia
  
- Estrategias adyuvantes no quirúrgicas:
  - Oxigenoterapia hiperbárica
  - Plasma rico en plaquetas
  - Pentoxifilina y tocoferol (vitamina E)
  - Terapia de ozono
  - Terapia de láser de baja intensidad para bioestimulación, alivio del dolor , tratamiento antiinflamatorio (granate de aluminio de itrio dopado con erbio (Er:YAG), granate de itrio dopado con neodimio (Nd:YAG), perovskita itrio-aluminio dopado con SODIO (Nd:YAP)
  - Hormona paratiroidea y teriparatida
  - Proteína morfonogénica ósea

Estos tres enfoques a menudo se usan en combinación, ya sea al mismo tiempo o en sucesión.<sup>3</sup>



El tratamiento **conservador**, con una intervención quirúrgica mínima, tiene como objetivo proporcionar condiciones locales óptimas para la cicatrización de heridas y en particular combatir la infección y eliminar los tejidos blandos necróticos, así como permitir la extrusión espontánea del sequestro óseo.<sup>3</sup>

Si el área alrededor del hueso expuesto exhibe un eritema doloroso, supuración o fístulas, o todos ellos, se deben tratar al paciente con antibióticos hasta la curación de la zona. Se recomienda también el uso de colutorios de clorhexidina al 0.12% y 0.2% tres o cuatro veces al día para reducir la colonización bacteriana.<sup>1</sup>

El uso de antibióticos como la penicilina V, la amoxicilina con ácido clavulánico, doxiciclina o en caso de ser alérgicos a la penicilina levofloxacin, azitromicina o clindamicina pueden ayudar a la incidencia de infección local.<sup>1, 23</sup>

Algunas veces se puede hacer la adición de metronidazol con amoxicilina.<sup>23</sup>

Pero la clindamicina no se recomienda ya que la actividad antimicrobiana ausente o baja en los cuatro microorganismos más comunes en la osteonecrosis: *Actinomyces*, *Viellonella*, *Eikenella* y especies de *Moraxella*.<sup>23</sup>

La **técnica quirúrgica** tiene como objetivo eliminar el hueso muerto y acelerar el cierre de la herida. En casos severos, la eliminación de partes de la mandíbula permite insertar prótesis de mandíbula sintética.<sup>3</sup> (Fig.25 y 26).



**Figura 25.** Reconstrucción con placa de reconstrucción de titanio capaz de reemplazar el hueso resecado debido a osteonecrosis mandibular.<sup>23</sup>



**Figura 26.** Resección de hemimandíbula debido a necrosis extensa.<sup>23</sup>

La terapia quirúrgica relacionada a ONM debe ser siempre la eliminación de mayor hueso necrótico y tan poco como sea posible, independiente del enfoque seleccionado (mínimamente invasivo (**Fig.27**)<sup>23</sup> o de resección, la delimitación entre hueso necrótico y hueso viable es el paso crucial y es el

mayor desafío de este procedimiento ya que era una impresión subjetiva del cirujano. De hecho, el complementar la eliminación de hueso necrótico es esencial, ya de lo contrario corre el riesgo de recurrencia o la progresión de la enfermedad se mantiene. Por otra parte, eliminar hueso sano debe ser evitado a fin de no debilitar el hueso de

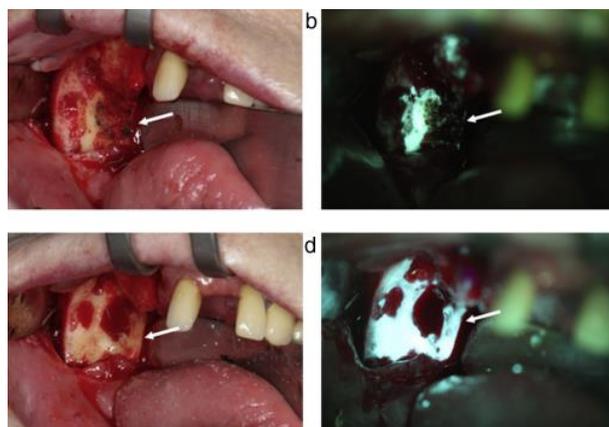


**Figura 27.** Extracción del sequestro separado del hueso eventualmente la mucosa cicatrizada sin hueso expuesto.

la mandíbula, o complicar la rehabilitación dental o prótesis.<sup>40</sup>

**La cirugía asistida por fluorescencia** ha demostrado buenos resultados quirúrgicos en la ONM, este procedimiento nos ayuda a distinguir el hueso sano del hueso necrótico durante el procedimiento quirúrgico.<sup>39</sup> Hay dos modalidades de fluorescencia; en 2009 se

presentó la fluorescencia de tetraciclina, preoperatorio se administra derivados de la tetraciclina ya que poseen propiedades de fluorescencia y debido a su afinidad al calcio, son incorporados en el hueso, particularmente en áreas de hueso en remodelación y aposición. **(Fig.28).**<sup>40</sup>

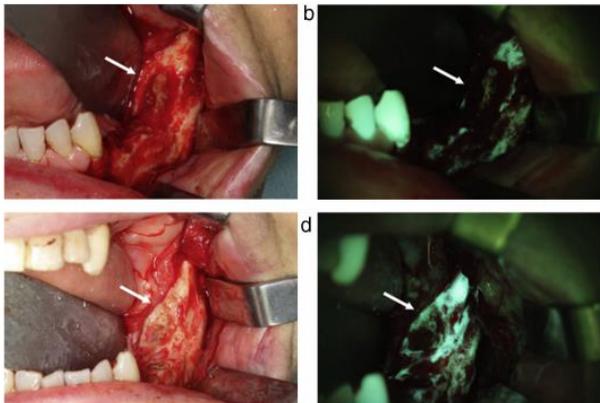


**Figura 28.** Osteonecrosis de la mandíbula marcada por medicación en un paciente tratado con doxiciclina de forma preliminar o por fluorescencia. (A) Imagen clínica de osteonecrosis de la mandíbula (flecha) después de la exposición subperiostica. (B) Corresponde usando el sistema VELscope Vx (flecha); las áreas clínicas; en cuanto que las áreas necróticas óseas no muestran fluorescencia o son muy pálidas. (C) Cuadro clínico después de la eliminación quirúrgica del hueso necrótico y alisado de bordes óseos (flecha). (D) Campo de vista utilizando la lámpara de fluorescencia; en cuanto que las zonas óseas muestran un brillante auto-fluorescencia después de la eliminación de la osteonecrosis (flecha).

Recientemente estudios indican que el sistema VELscope (lámpara de fluorescencia *VELscope; led dental, White rock, British Columbia, Canadá*) induce una fluorescencia automática en el hueso vital, pero no

del hueso necrótico que conduce una fluorescencia similar con la tetraciclina.<sup>40</sup> (Fig.29).<sup>40</sup>

Debido a que este enfoque es fácil de aplicar en un procedimiento



**Figura 29.** A) clínica de osteonecrosis de la mandíbula (flecha) después de la exposición subperióstica. (B)Corresponde usando el sistema VELscope Vx (flecha); las áreas clínicas; en cuanto que las áreas necróticas óseas no muestran fluorescencia o son muy pálidas. Tenga en cuenta que no parece haber ninguna diferencia observable entre el auto-fluorescencia y la tetraciclina fluorescencia. (C) Cuadro clínico después de la eliminación quirúrgica del hueso necrótico y alisado de bordes óseos (flecha). Campo de vista utilizando la lámpara de fluorescencia; en cuanto que las zonas óseas muestran un brillante auto-fluorescencia después de la eliminación de la osteonecrosis (flecha).

quirúrgico, y no se basa en la impresión subjetiva del cirujano.<sup>40</sup>

Brevemente, después de la exposición quirúrgica del hueso, la fluorescencia de la medula ósea mostro hueso sano con una fluorescencia verdosa, mientras que las áreas necróticas óseas no mostraron o solamente fluorescencia muy pálido. Esta técnica permite precisar la identificación de márgenes óseos. Tiene una tasa de más del 85%

de éxito.<sup>40</sup>

Ambas técnicas de fluorescencia son útiles para el tratamiento quirúrgico de la osteonecrosis mandibular.<sup>40</sup> Una de las razones del porque el hueso necrótico no tiene fluorescencia podría ser la sucesiva destrucción de colágeno, las diversas etapas de disminución de colágeno podría ser la explicación para las diferentes gradaciones de fluorescencia observado.<sup>40</sup>

## **Estrategias adyuvantes no quirúrgicas:**

Se cree que la **oxigenoterapia hiperbárica** aumenta el recambio óseo



**Figura 30.** Cámara hiperbárica.

estimulando la diferenciación, actividad y viabilidad de los osteoclastos y por lo tanto representa un tratamiento adyuvante útil.<sup>3</sup> (Fig.30).<sup>41</sup>

Un ensayo controlado aleatorio de oxigenoterapia hiperbárica como adjunto al tratamiento no quirúrgico y quirúrgico de MRONJ mostro una cierta mejora en

la cicatrización de heridas y mejora del dolor a largo plazo.<sup>4</sup>

Un estudio encontró que el grupo de intervención tenía más posibilidades que los participantes del grupo de atención estándar de tener una mejoría en su osteonecrosis a los tres meses, pero no hubo diferencia clara entre los grupos cuando se evaluaron a los seis, doce y dieciocho meses y el último contacto. Por lo que hay poca evidencia en que la terapia de oxigenoterapia hiperbárica funcione.<sup>3</sup>

La **pentoxifilina y el tocoferol** se han usado simultáneamente en la necrosis tisular inducida por radiación. La pentoxifilina reduce la viscosidad de la sangre y mejora la flexibilidad de los eritrocitos, el flujo microcirculatorio y las concentraciones de oxígeno en los tejidos. También tienen un efecto del factor de necrosis antitumoral y puede



inhibir las reacciones inflamatorias y disminuir la fibrosis. Lo más probable es que tenga un efecto de disminución del dolor y la aceleración de la curación en necrosis tisular inducida por radiación.<sup>3</sup>

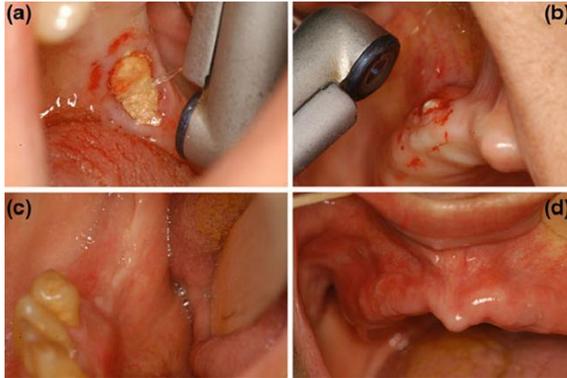
El **tocoferol** es un antioxidante; su efecto podría influir en la agregación plaquetaria. También afecta la fibrosis tisular.<sup>3</sup>

La **ozonoterapia** tiene una fuerte oxidación y efectos antimicrobianos (bactericida, viricida y fungicida). Tiene propiedades inmunoestimulantes y analgésicas y actúa sobre las células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos, plaquetas y células endoteliales), afectando así la microcirculación y el sistema vascular.<sup>3</sup>

Algunos investigadores creen que el ozono estimula la cicatrización del tejido a través de sus efectos oxidantes, antimicrobianos y fibroinductores y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de osteonecrosis por medicamentos.<sup>3</sup>

**LLLT** consiste en aplicar un haz de luz generado por láser (un término abreviado para "amplificación de luz por emisión estimulada por radiación o diodos emisores de luz en la superficie de los sitios de tejido herido, para entregar energía en la profundidad de los tejidos).<sup>3</sup>

Contrariamente a los láseres de alta potencia utilizados en cirugía se



**Figura 31.** A) Vaporización del hueso necrótico mandibular con láser ER:YAG (sin contacto). B) Vaporización de hueso necrótico maxilar usando laser ER:YAG C) 1 mes después de la aplicación del láser que muestra una completa curación del sitio tratado en (a) D) 1 mes después de la área de aplicación del láser, se muestra una completa curación del área del maxilar tratada en (b).

creo que el LLLT modifica la función celular favorablemente reduciendo las citosinas proinflamatorias y aumentando los factores de crecimiento y las citoquinas antiinflamatorias. La dosis, la longitud de onda, el sitio y la duración del tratamiento contribuyen a la variabilidad de los efectos de LLLT. Varios tipos de cristales se utilizan para focalizar y amplificar la energía de la luz, los

materiales utilizados para LLLT incluyen Er:YAG, Nd:YAG, Nd: YAP.<sup>3</sup>

(Fig.31).<sup>42</sup>

La hormona paratiroidea media en la remodelación ósea. La teriparatida es una hormona paratiroidea humana recombinante. Los efectos dependen de la dosis con bajas dosis intermitentes que estimulan la formación de hueso a través de la activación de osteoblastos y favorecen la formación de hueso.<sup>3</sup>

La evidencia preliminar ha demostrado la mejora en la curación de extracciones, en estudios con animales que recibieron ácido



zoledrónico y además fueron tratados con la hormona paratiroidea. Esto podría ser debido a su efecto positivo sobre los osteoclastos para aumentar la remodelación ósea.<sup>4</sup>

A finales de 1190, el uso de agentes biológicos como plasma rico en plaquetas (PRP) y Proteína morfonogenética ósea (BMP) gano impulso por el trabajo inicial de Marx y sus colegas y el de Moghadam y sus colegas de técnicas de injerto mejorados como productos biológicos completamente dirigidos a:<sup>43</sup>

1. Reducir el tiempo requerido desde el injerto a la rehabilitación
2. Reducir la morbilidad del sitio donante
3. Mejorar la cantidad y calidad del hueso
4. Mejorar la cicatrización de los tejidos blandos

La controversia giraba en torno a la eficacia de estos productos y la naturaleza rentable de estos productos por el costo que tienen.<sup>43</sup>

El **plasma rico en plaquetas** se obtiene al sacar sangre del paciente, se centrifuga. Contiene factores de crecimiento que se cree que son



**Figura 32.** Concentrado de plaquetas.

útiles para la cicatrización del tejido al aumentar la vascularización del tejido.<sup>4</sup>

La literatura de cirugía plástica a promovido PRP como un complemento de los tejidos blandos; sin embargo estudios tales como el de Gerard y colegas, no fueron capaces de mejorar los injertos colocados en mandíbula de perros; sin embargo, se ha mejorado el tiempo de

curación.<sup>43</sup> (Fig.32).<sup>44</sup>

**Proteína morfonogénica ósea (BMP)** fue aprobada por la FDA para los casos de ortopedia y columna vertebral en 2002. El uso de BMP ha sido motivo de controversia debido a las demandas en relación con el



**Figura 33.** El ingrediente activo de *INFUSE*® Bone Graft es la proteína morfonogénica ósea recombinante-2 (rhBMP-2).<sup>45</sup>

crecimiento excesivo del hueso, a un posible riesgo de cáncer, a pesar de esta acusaciones, en 2007 Medtronic (Minneapolis) *INFUSE* (rhBMP-2) fue aprobada por la FDA para los procedimientos dentales para mejorar el crecimiento óseo en defectos. Pertenece a un grupo de



citocinas del factor de crecimiento. Induce la diferenciación de las células mesenquimales en el hueso, es osteoinductivo y promueve la diferenciación de osteoblastos.<sup>3, 43</sup> **(Fig.33)**. Varios estudios encontraron mejor volumen de hueso en defectos óseos orales y defectos hendidos alveolares. Se ha utilizado como terapia coadyuvante en diferentes cirugías de reconstrucción oral y mandibular para promover la remodelación ósea.<sup>3, 43</sup>

Desde la publicación de las directrices de 2009, ha habido varios informes de resultados satisfactorios de los tratamientos para todas las etapas de MRONJ, después del tratamiento quirúrgico (secuestrectomía, resección, etc.) y de la terapia no quirúrgica. A excepción de los casos más avanzados de la enfermedad en estadio 3, para estos casos parece mejor un enfoque más prudente como un tratamiento no quirúrgico.<sup>4</sup>

Independientemente de la etapa de la enfermedad, las áreas de hueso necrótico que son una fuente constante de irritación de tejido blando, los secuestros óseos sueltos deben ser retirados o recortados de modo que la cicatrización de tejido blando puede ser optimizado.<sup>4</sup>



## CONCLUSIONES

El uso de diversos medicamentos usados mundialmente para distintas patologías, tales como los bifosfonatos y/o terapia antiangiogénica, es preocupante tanto en la comunidad médica como odontológica por su efecto adverso, el cual sólo se presenta en la región orofacial: la complicación producida es la osteonecrosis mandibular y/o maxilar. Por lo cual es de suma importancia planificar el uso de bifosfonatos y terapias antiangiogénicas; así como un adecuado plan de tratamiento o adquirir medidas preventivas en pacientes que presenten factores de riesgo para la osteonecrosis; ya que un tratamiento incorrecto podría significar que la lesión se extienda, y al emplear estas medidas preventivas podremos evitar complicaciones.

Tanto la obtención de una historia clínica completa del paciente así como un correcto examen bucodental siguen siendo los métodos más eficaces para establecer un diagnóstico precoz de la osteonecrosis, el cual en conjunto con la tomografía y el CTX podrá ser integrado correctamente el diagnóstico. Con este diagnóstico se facilitará la estadificación de la enfermedad, y podremos aplicar las estrategias adecuadas de tratamiento según la etapa específica en la que se encuentre el paciente.

Dado lo anterior es importante educar al odontólogo, médico y paciente de todos los riesgos que conlleva el uso de estos medicamentos, para así poder evitar el desarrollo de osteonecrosis o bien de sus



complicaciones. Por ello es necesario tener mayor comunicación entre el odontólogo y el médico tratante a través de interconsultas.



## . REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hupp, J.R, Ellis,E y Tucker,M.R. Cirugía oral y maxilofacial contemporánea . 6° ed. Amsterdam: Elsevier,2014.Pp. 376-379
2. Uyanne J, Calhoun C. Y Le A. Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis of the Jaw. Dental Clinis of North America 2014; 58: 369–384
3. Rollason V, Laverrière A, MacDonald L, Walsh T, Tramèr M, Vogt-Ferrier N. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016
4. Ruggiero S, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update.Journal of oral and Maxillofacial Surgery.2014; 72:1938-1956
5. Malagón O, Malagón G. Urgencias odontológicas.4ta ed. Bogotá: editorial medica panamericana;2013.Pp. 319-321
6. Castellanos J, Díaz L , Lee A. Medicina en odontología manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas.3ª.ed.México: Editorial manual moderno,2015.Pp.500-511
7. Glowacki J. Biphosphonates and bone. Ortho J at Havard Med School 2005; 7:64.
8. Rang H, Dale M,Ritter J, flower R, Henderson G. Farmacología.7a. ed. España: Elsevier,2012.Pp432-438.



9. OpenStax College. Esquema en el que se representan las principales células que forman el tejido óseo.2018. WIKIMEDIA COMMONS File:604 Bone cells.jpg.  
[https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:604\\_Bone\\_cells\\_esp.jpg](https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:604_Bone_cells_esp.jpg)
10. Newman M, Takei H, Carranza F. Peridontologia clinica.9ª.ed. México:McGraw-Hill, 2004.Pp46-49
11. Rank Morote J, Planas J. Pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a deprivación androgénica. Actas Urológicas Españolas.2011; 35: 234
12. Remodelación ósea. Ciencias de Joseleg.  
<http://cienciasdejoseleg.blogspot.com/2015/01/remodelacion-osea.html>
13. Lee B. Bone Biology: Formation & Function. Memorang.  
<https://www.memorangapp.com/flashcards/71829/4.02+-+Bone+Biology%3A+Formation+%26+Function/>
14. Ristow O, Gerngroß C, Schwaiger M, Hohlweg-Majert B, Kehl V, Jansen H, Hahnefeld L, Koerdt S, Otto S, Pautke C. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2014; 52: 308–313
15. Lipton A, Smith M, Ellis G, Goessl C. Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab. Clin Med Insights Oncol 2012; 6: 287–303.
16. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. Journal Oral and Maxillofacial Surgery 2012; 113:



17. Levin P, Dowell J. Spotlight on bevacizumab and its potential in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the evidence to date. Journal OncoTargets and Therapy <https://www.dovepress.com/spotlight-on-bevacizumab-and-its-potential-in-the-treatment-of-maligna-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>
18. Osanto S, Van der T. Cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in adults following prior vascular endothelial growth factor targeted therapy: clinical trial evidence and experience. Thera Adv Urol 2018;10 : 109-123
19. Allan R. Neuroendocrine Tumor Drug in Trial – Cabozantinib (includes news on Pheochromocytoma and Paragangliom. Living with neuroendocrine cancer. <https://ronnyallan.net/2017/01/21/in-the-news-neuroendocrine-tumour-drug-in-trial-cabozantinib>
20. Marino R, Orlandi F, Arecco F, Gandolfo S, Pentenero M. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving cabozantinib. Australian Dental Journal 2015;60: 528-531
21. Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K , Cunningham F. Ginecología de Williams, 2a.ed.Cd. Mexico: Editorial Mc Graw Hill interamericana, 2014. Pp. 706
22. Diel I, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, Vaananen K, Pylkkänen L, Pecherstorfer M, Aapro M. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino-and non-aminobisphosphonates. Critical Reviews in Oncology Hematology 2007; 64: 198-207



23. Sawatari Y, Marx R. Biphosphonates and Biphosphonate induced osteonecrosis. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 2007;19:487-498
24. Calatayud J, D Exposito , Prieto R, Pereira D, Hernández D, Ruiz M. Efectos adversos de los fármacos en el Sistema Músculo-Esquelético.  
[https://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing\\_poster&task=&pi=123828&searchkey=&scrollpos=0](https://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=123828&searchkey=&scrollpos=0)
25. Mercado V. Tratamiento con bifosfonatos, osteoformadores y terapias secuenciales. 2014.  
<https://es.slideshare.net/neonety/bifosfonatos-panama>
26. Haugen B, Hennessey J, Wartofsky L. Bifosfonatos para la osteoporosis: Beneficios y riesgos. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96: 28A
27. Conwell L, Chang A. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.
28. Villa Alcazar L, Esteban Calvo C. Medimecum. Madrid: Adis; 2011. Pp 1039-1045.
29. PLM. Diccionario de Especialidades farmaceuticas. 61ª ed. Cd. México, 2015.
30. Coleman R. Bisphosphonates: Clinical Experience. The Oncologist 2004;9 :14-27
31. Doggrell S. Clinical efficacy and safety of zoledronic acid in prostate and breast cancer. Expert Rev. Anticancer Ther 2009; 9: 1211-1218
32. Ruggiero S, y Mehrotra B. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Diagnosis, Prevention, and Management. Annu.Rev.Med 2009;60: 85–96



33. Ruggiero S. Diagnosis and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2015; 27:479-487
34. Schwartz H, American association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the jaw—2014 Update and CTX. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015;73:377
35. Lorz Lorz P, Varelar R. Role of the CTX Test for Evaluation of the Risk in Diagnostic and Treatment of the Osteonecrosis of the Jaws Induced by the use of Bisphosphonates. *Int. J. Dental Sc* 2015;17-1: 41-51.
36. Barberán M, Díaz P, Liberman C, Garrido M. Marcadores de recambio óseo en mujeres postmenopáusicas: utilidad clínica. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2016; 27: 55 – 63.
37. Kunchur R, Need A, Hugbes T, Goss A. Clinical Investigation of C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67: 1167-1173
38. Borromeo G, Tsao C, Darby I, Ebeling P. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Australian Dental Journal* 2011;56:2-9
39. Otto S, FEBOMFS, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, Pautke C. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: a prospective cohort study; *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2016;44 : 1073-1080



40. Ristow O, Otto S , Geiß C , Kehl V, Berger M, Troeltzsch M, Koerdt S, Hohlweg-Majert B, Freudlsperger C, Pautke C. Comparison of autofluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int. J. Oral and Maxillofac Surg* 2016; 46: 157-166
41. Medicina Hiperbárica. 2015. El Portal Líder en Artículos y Tips de Negocios. <http://www.formulaenlosnegocios.com.mx/medicina-hiperbarica-2/>
42. Pardiña P. Terapia láser de baja intensidad Tlbi con láser ER:YAG y ND:YAG como alternativa en el tratamiento de la Osteonecrosis inducida por Bifosfonatos en el maxilar y mandíbula 2014;52 <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2014/4/art-24/>
43. Vorrasi J, Kolokythas A. Controversies in Traditional Oral and Maxillofacial Reconstruction. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2017;29: 401–413
44. Roman P. Mejorar la cicatrización dentaria con plasma rico en plaquetas. 2018. Topdoctorsespaña. <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/mejorar-la-cicatrizacion-dentaria-con-plasma-rico-en-plaquetas>
45. [Infuse® Bone Morphogenic Protein](https://www.drbranhoffman.com/infuse-bone-morphogenic-protein) 2018. Hoffman Dental. <https://www.drbranhoffman.com/infuse-bone-morphogenic-protein>