



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CONSECUENCIA Y MANIFESTACIONES
OROFACIALES DE LA OSTEORRADIONECCROSIS EN
PACIENTES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

JOSÉ PABLO PANG NÚÑEZ

TUTOR: Esp. FLORENTINO HERNÁNDEZ FLORES



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:

El cúmulo de este trabajo y mi formación profesional
está dedicada a ustedes por el amor, apoyo y esfuerzo entregado.
Sin su apoyo esto jamás habría sido posible.

A Rosario Alias (†) y Ma. De Jesús López (†):

Por soñar este logro conmigo y no poder compartirlo.

*“La vida es corta
El arte es largo
El conocimiento difícil
La ocasión fugaz
El experimento peligroso”*

Hipócrates

A mi papá, por inculcar desde la niñez el deseo de superación y enfrentar los obstáculos con valentía y seguridad. Por el humanismo y el respeto hacia la vida y lo correcto. Por la sabiduría y el espíritu de aventura que posees seguí tus pasos en el área de la salud aferrado a esta universidad. Lo logré, papá.

A mi mamá, por tu amor, el cariño y deseo de vernos felices. La muestra de tus desvelos y el cuidado en cada detalle manual de los trabajos de tu profesión sirvieron de ejemplo para forjar la dedicación hacia mi profesión. La responsabilidad y la honradez que aprendí de ti es base en mi formación. Gracias, mamá.

A mis hermanos, por sus ocurrencias que provocan risas y motivan a seguir trabajando para poder compartir y disfrutar con ellos el éxito de mañana.

A mis padrinos Clara y Flavio, les agradezco el apoyo brindado durante mi estancia universitaria, fueron pieza fundamental en el logro de este éxito.

A Minerva Ortiz, por el gran apoyo incondicional que me brindaste en momentos de dificultad académica que aportaron a este logro y a esa chispa emocional en situaciones de fatiga.

A mis amigos de la universidad que hicieron menos estresante la rutina escolar, en especial a Juaniz, Paco y Mayra que estuvieron ahí siempre. A Erik Rock-dríguez, por hacer más relax los últimos pasos de nuestro objetivo, You know brah, we did it. A Ricardo Aguilar, por la calidad de tu amistad sincera.

A mi pandilla: Chuy, @Ima y Xombi, por las risas compartidas que renuevan el ánimo.

A mi tutor y Profesor Esp. Florentino Hernández Flores:

Le agradezco la atención puesta en este trabajo. Ojalá hubiese tenido la oportunidad de tenerlo más tiempo como maestro pues, del lugar de donde vengo, maestro no es aquel que tiene un grado académico sino el que nos enseña sobre la vida compartiendo su experiencia, ilustrando con su sabiduría y corrigiendo con el ejemplo. Le hago entrega de mi admiración.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme las herramientas para mi formación académica, cultural y social.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	7
1. ANTECEDENTES DE LA OSTEORRADIONECROSIS.....	8
1.1 Estudios de Meyer (Radiación, trauma, infección)	
1.2 Estudios de Marx (Hipoxia, hipocelularidad, Hipovascularidad)	
1.3 Delanian y Lefaix (Reacción fibroatrófica)	
2. CONCEPTO DE OSTEORRADIONECROSIS.....	10
3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.....	12
3.1 Teoría del proceso fibroatrófico	
3.2 Hipovascularidad, hipocelularidad, hipoxia tisular	
4. FACTORES DE RIESGO.....	16
4.1 Radiación >50 Gy	
4.2 Procedimientos dentales traumáticos	
4.3 Xerostomía y aseo bucal	
4.3.1 Periodontitis	
4.3.2 Caries	
5. CLASIFICACIONES.....	23
6. CONSECUENCIAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	28
6.1 Herida que no cicatriza.	
6.2 Infección, absceso y fístula.	
6.3 Fractura patológica	

7. TRATAMIENTO.....	32
7.1 Antimicrobiano	
7.2 Quirúrgico	
7.3 Cámara hiperbárica de oxígeno	
7.4 Antioxidantes y antifibróticos.	
8. INCIDENCIA Y PREVALENCIA.....	41
Conclusiones.....	42
Referencias Bibliográficas.....	43

INTRODUCCIÓN

La osteorradionecrosis es uno de las complicaciones locales en tejidos duros que acompaña a los individuos que fueron sometidos a radioterapia. Su incidencia ha disminuido en las últimas 3 décadas gracias al avance tecnológico que permite una menor radiación y a las indicaciones en el cuidado bucal pre-tratamiento. En la radioterapia aplicada a cabeza y cuello, la mandíbula suele ser la más susceptible a los cambios histológicos. Existe una serie de eventos que provocan una deficiencia en el proceso de reparación celular que conlleva a no cumplir la demanda fisiológica de los tejidos óseos así como el epitelio que lo reviste manteniendo una herida que no cierra en meses que incrementa el riesgo a infecciones, inflamación, trismos o fístulas que repercuten en la salud física y social del paciente. A pesar de la disminución de casos, los que persisten son de difícil tratamiento y manejo. Conocer la etiología, el proceso y las consecuencias de la osteorradionecrosis podría evitar realizar tratamientos odontológicos traumáticos que pudieran desarrollar esta complicación lejos de ayudar a la salud bucal. Esto no quiere decir que se deba discriminar la atención médica al paciente que se sometió a radioterapia de cabeza y cuello, sino una mayor demanda de conocimientos y actualizaciones por parte del personal de salud bucal y la concientización de nuestras competencias.

OBJETIVOS

Identificar los cambios fisiológicos regionales y características clínicas locales de la osteorradionecrosis basándose en la recolección de la información de artículos científicos de los últimos 5 años.

Concientizar al lector sobre los riesgos de la atención dental al paciente post-irradiado sin previo conocimiento sobre osteorradionecrosis.

1. ANTECEDENTES DE LA OSTEORRADIONECCROSIS

La osteorradionecrosis es una complicación secundaria al daño por radiación y no está limitada a la mandíbula.¹ Ewing, en 1926, fue el primero en notar los cambios óseos después de la radioterapia llamándola “osteitis por radiación”.^{2, 3.}

1.1 Estudios de Meyer

Para el año de 1970, Meyer publicó la triada para el desarrollo de la ORN: Radiación, trauma e infección. Meyer mencionó la importancia del trauma (extracciones, alveolotomías, etc). Como un medio para la exposición del hueso que quedaba expuesto a la flora oral microbiana provocando osteomielitis ya que el hueso dejaba de ser resistente a la bacteria. De cualquier forma, Meyer no demostró a través de cultivos o cortes histológicos la presencia de bacterias en hueso o la destrucción séptica en el tejido desvitalizado.¹ Su base terapéutica se basó en antibioticoterapia.^{4.}

1.2 Estudios de Marx

En 1983 Marx cuestionó la teoría de Meyer al decir que los microorganismos presentes en la ORN de cavidad oral no eran similares a los que se presentaban en procesos de osteomielitis de otros huesos del cuerpo. Las bacterias presentes en las lesiones de ORN mandibular eran bacterias comensales de la cavidad oral. Algo que sobre sale de la investigación de Marx es la descripción de un estado hipóxico de los tejidos sometidos a radioterapia y que era producto de la deficiencia metabólica y del proceso avascular local y no una infección primaria como mencionaba Meyer. Marx determinó entonces que la osteorradionecrosis tenía como base un estado “Hipóxico, hipocelular e hipovascular” llamando a esta teoría “teoría de las

tres h” que menciona que después de una exposición a radioterapia, existe daño en la reproducción y síntesis celular y en el colágeno del medio extracelular. Estos daños alteran el proceso de cicatrización.^{1,4,5}

1.3 Delanian y Lefaix

En 2004, Delanian y Lefaix, sugirieron una nueva teoría: Fibrosis inducida por radiación.^{2,3} El hueso trabeculado está necrótico por daño al endotelio inducido por radiación, ya sea directa o indirectamente a través de varios eventos desenlazados por moléculas reactivas de oxígeno: liberación constante de citoquinas, fibroblastos, proliferación excesiva de miofibroblastos y liberación de componentes de matriz extracelular anormales, que pueden no ser eliminados debido a la autorregulación defectuosa. Tal desequilibrio entre la síntesis y la degradación de los tejidos genera una hialinización progresiva y fibrosis de los espacios medulares, lo que, a su vez, provoca la hipovascularización ósea y el desarrollo de tejido cicatricial fibrótico inducido por radiación (RIF).²

2. CONCEPTO DE OSTEORRADIONECCROSIS

Las definiciones de osteorradionecrosis que aparecen en las publicaciones realizadas por diversos investigadores varían de forma sutil y tal parece que se basan en los trabajos de R. Marx, M. Harris y G. Store, este último en colaboración con M. Boysen. Harris define la ORN mandibular como " *hueso irradiado expuesto que no puede curarse durante un período de 3 meses en ausencia de tumor local*". Marx ofrece una definición de " *un área mayor a 1 cm de hueso expuesto en un campo de radiación que no ha mostrado ninguna evidencia de curación durante al menos 6 meses*". Las definiciones muestran su inclinación sobre el hueso expuesto durante un mínimo de tiempo irradiado y ausencia de tumor, contrariamente a Store y Boysen que incluyen cambios radiológicos sin necesidad de hueso expuesto por lo que aun continua en controversia la definición (tabla 1).⁶

Criterios	Umbrales específicos
Presencia de hueso expuesto (Harris y Marx)	Dimensión mínima 1 cm (Marx)
Anteriormente irradiado (Harris, Marx, Store y Buysen)	(dosis no especificada en ninguna definición)
Periodo mínimo de hueso expuesto.	2 meses (Beumer, Hutchinson) 3 meses (Harris, Morrish) 6 meses (Marx)
Ausencia de tumor recurrente (Harris, Marx, Store y Buysen)	(criterios de diagnóstico no establecidos en ninguna definición)

Tabla 1. Criterios de tiempo y exposición osea para la definición de la osteorradionecrosis según diferentes autores.⁶

La literatura más actual define a la osteorradionecrosis como un hueso irradiado que pierde su vitalidad y queda expuesto por la pérdida de la piel o mucosa que lo recubre con ausencia de cicatrización durante más de 3 meses y en ausencia de recurrencia neoplásica local o enfermedad metastásica.^{2,3,4,7} Es el resultado por una isquemia que lleva a la muerte tisular asociada a necrosis de los tejidos blandos.⁷

3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La absorción de la radiación del tejido óseo es 6 veces mayor en comparación con los tejidos suaves y por ende es más vulnerable a los efectos de la radioterapia. La radiación afecta en mayor cantidad a la mandíbula que el maxilar. Las zonas más afectadas son el ángulo y el cuerpo mandibular ya que no cuenta con irrigación.² La vascularización y la ausencia de suministro sanguíneo colateral, especialmente la corteza bucal de las regiones premolar, molar y retromolar, tienen un mayor riesgo de necrosis.⁸ Este daño se debe al hecho de que la mandíbula es esencialmente un sistema de arteria terminal provisto por la arteria alveolar inferior,^{2,8,9,10} La ORN no es exclusiva de la mandíbula y el maxilar, existen casos reportados en la base del cráneo, la bóveda craneal y condronecrosis de la laringe.⁴

Las pérdidas de tejido blando llevan a la exposición del hueso provocando ORN después de la RT.⁹ Cuando existe una herida, puede permanecer abierta por meses sin cicatrizar provocando inflamación.²

La irradiación también puede provocar mucositis y xerostomía. Estas condiciones, en combinación con una atención dental deficiente o una prótesis de tejido mal ajustada, darán lugar a infecciones odontogénicas y periodontales así como ORN.⁹

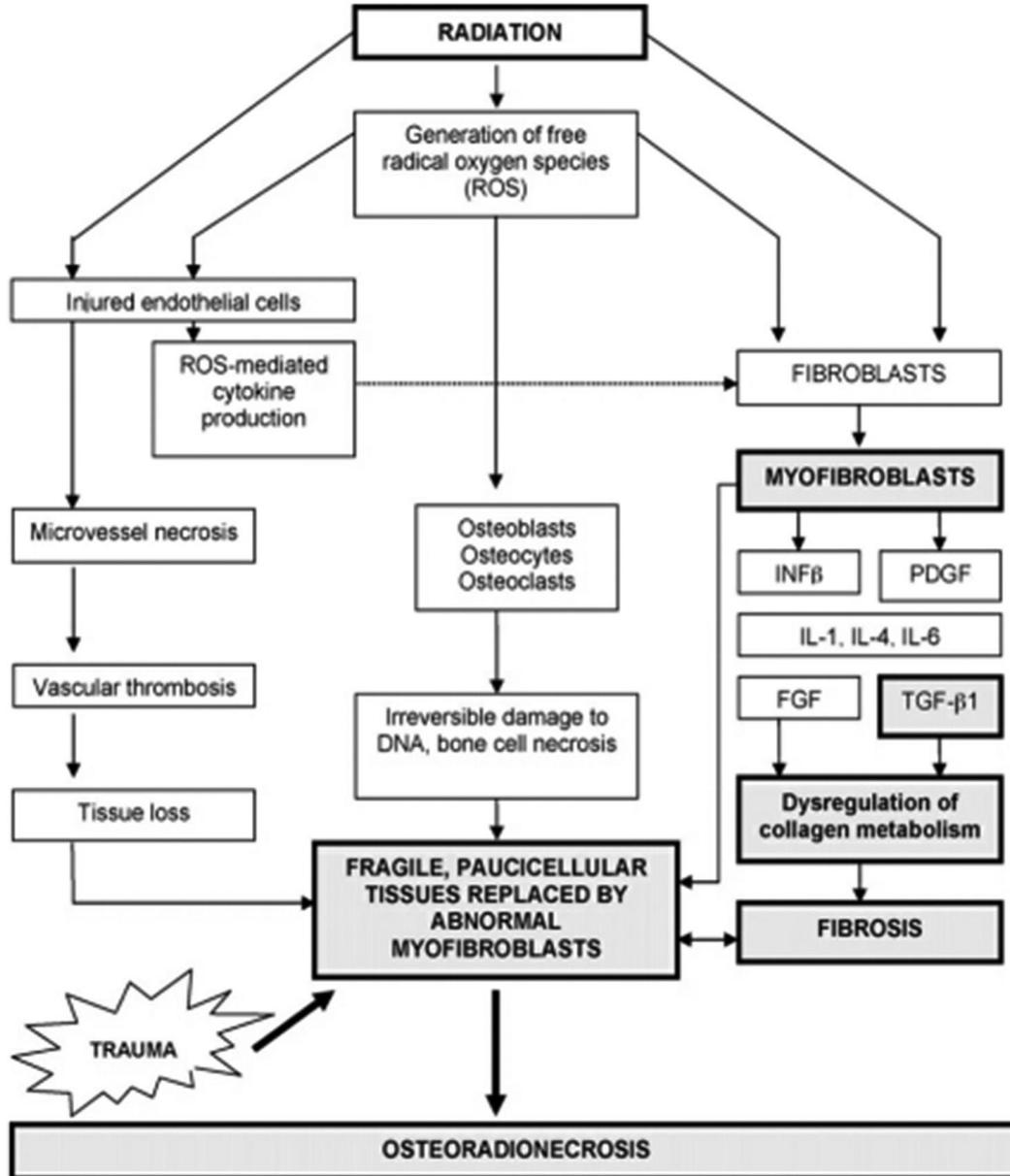
3.1 Teoría del proceso fibroatrófico

El avance tecnológico en biología celular y molecular ha permitido el análisis del proceso de la ORN respaldando la teoría de la fibrosis inducida por radiación (FIR) de Delanian que se divide en 3 etapas:

- *Fase prefibrótica inicial.* Se observan células endoteliales con respuesta inflamatoria aguda.^{3,7,9}
- *Fase organizativa constitutiva.* Existe actividad fibroblástica anormal y la matriz extracelular pierde organización.^{3,7,9}
- *Fase tardía de fibroatrofia.* Es un intento de remodelar el tejido con la formación de tejidos sanos frágiles que tienen un mayor riesgo de inflamación reactivada cuando el tejido sufre una lesión local, lo que podría conducir a una necrosis tisular.^{3,7,9}

La fibrosis inducida por radiación (FIR) constituye un daño a largo plazo, localizado, inevitable e irreversible al tejido normal después de una dosis alta de radioterapia. La conclusión de la teoría de la FIR es la desregulación de la cicatrización de heridas con la activación y desregulación de la actividad fibroblástica, la sobreproducción de radicales libres y la inducción de muerte celular por apoptosis o necrosis. La combinación de muerte de osteoblastos, la repoblación fallida de osteoblastos y la proliferación excesiva de miofibroblastos conduce a un hueso hipocelular con una reducción de la matriz del tejido duro en favor de la producción de matriz extracelular fibrosa.¹¹

La clave para comprender el proceso está en la activación y desregulación de la acción fibroblástica que estimula el tejido atrófico dentro de la luz de los vasos afectando el endotelio.⁹ Hay evidencia de disminución u obliteración de la luz de los vasos y cambios escleróticos en sus paredes¹⁰ así como fibrosis adventicia y necrosis de la pared arterial.¹¹ Ver resumen en Algoritmo 1.

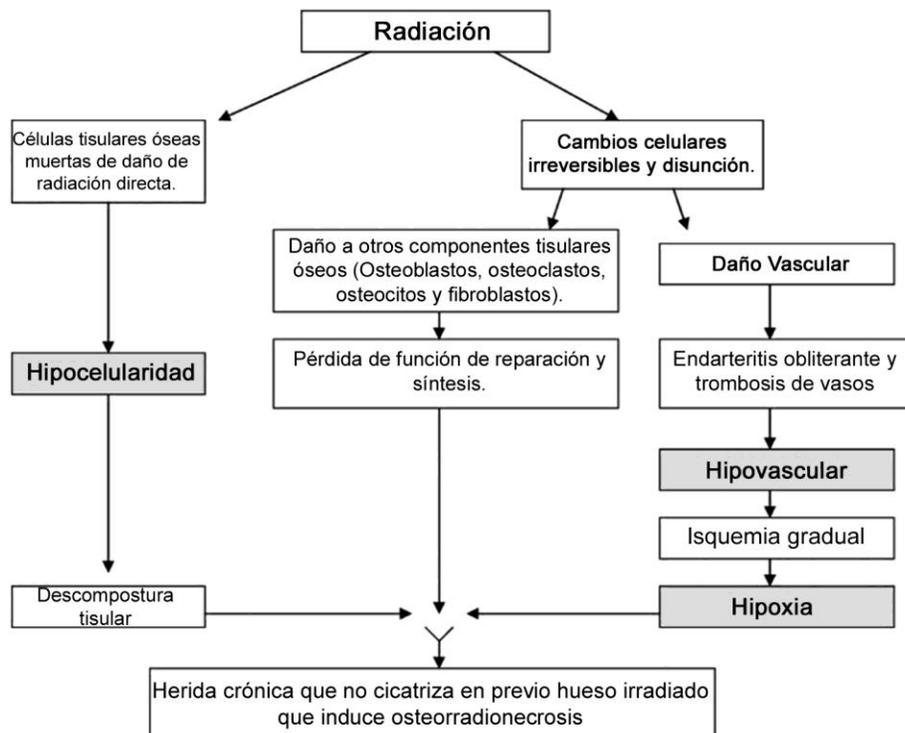


Algoritmo 1. Fisiopatología de la osteorradionecrosis por fibroatrofia inducida por radiación.¹²

3.2 Hipovascularidad, hipocelularidad, hipoxia tisular

La radiación destruye vasos sanguíneos que se encuentran dentro del hueso. Estos vasos sanguíneos transportan nutrientes y oxígeno al hueso vital. El daño de los tejidos y las heridas crónicas que no cicatrizan son secuelas de endarteritis que producen hipoxia tisular, hipocelularidad e hipovascularidad. Una disminución en el número de los vasos o la falla de estos por la radioterapia se relaciona con una reducción en la capacidad del hueso para curarse a sí mismo. Las infecciones y los procedimientos como las extracciones dentales pueden provocar una curación tardía y, en algunos casos, convertirse en ORN.⁹

A nivel tisular en la osteorradionecrosis hay una destrucción aparente de los osteocitos, la ausencia de osteoblastos en los márgenes óseos y la falta de nuevas osteonas. El daño vascular inducido por la radiación, en lugar del daño celular, se ha propuesto como una razón para la fuerte predisposición de la mandíbula a la ORN.³ Ver algoritmo 2.



Algoritmo 2. Fisiopatología de la osteorradionecrosis según Marx.¹²

4. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que influyen en la ORN pueden clasificarse en:

1. Locales y sistémicos y 2. Factores del tratamiento. Los factores sistémicos son el estado nutricional, la inmunodeficiencia, enfermedad vascular periférica^{4,14,15} y el consumo de tabaco o alcohol.^{3,4,5,10,14,16} Las características locales incluyen el tamaño y el sitio del tumor, la xerostomía y también la presencia de una dentición descuidada con mala higiene bucal. Los factores del tratamiento corresponden a la cantidad de radiación que recibió el paciente durante la radioterapia así como las zonas irradiadas así como la cirugía dentoalveolar después de la radioterapia^{4,7,10,14}. Existe un riesgo tres veces mayor de desarrollar ORN en pacientes dentados en comparación con pacientes edéntulos^{4,10} principalmente como resultado de lesiones por extracciones e infecciones por enfermedad periodontal.^{5,10} El efecto de la RT en la salud periodontal es dependiente de la dosis y se asocia con un empeoramiento de la salud periodontal después del inicio de la RT. Independientemente del riesgo de pérdida de dientes, la enfermedad periodontal es relevante para el manejo de los pacientes oncológicos, ya que se ha relacionado con un mayor riesgo de ORN y también con la mucositis oral.⁷

4.1 Radiación > 50 Gy

El riesgo de osteorradionecrosis (ORN) está directamente relacionado con la dosis de radiación y el volumen de tejido irradiado.^{4,17} Es más comúnmente asociado con radiación de más de 60 Gy (a 2 Gy / fracción equivalente)^{3, 4} aunque también se ha observado esta complicación con dosis de 50 Gy^{18, 19} y cuando también se usa quimioterapia simultánea.⁴ Otros autores mencionan que el riesgo incrementa cuando se hace uso de braquiterapia.³ La mayoría de los casos de ORN suelen presentarse después de los 3 años

posteriores a la RT pero no es una regla, podría presentarse antes.⁷ Puede variar entre 4 meses a 2 años. Otra literatura menciona su desarrollo durante los primeros 12 meses, pero puede aparecer mucho antes ante un procedimiento quirúrgico o traumático.⁵ En general, se acepta que el riesgo de ORN es alto en dosis > 60 Gy, moderado entre 40 y 60 Gy, y nulo <40 Gy.⁸

4.2 Procedimientos dentales traumáticos

Los procedimientos dentales traumáticos en el hueso irradiado, como extracciones o curetajes, proporcionan una vía de entrada para los microorganismos orales, proceso que puede llevar a la ORN.¹⁸ La extracción dental es el principal factor de riesgo^{2,3,4,14,17,18}, aunque también puede ocurrir espontáneamente después de dosis de radioterapia superiores a 50 a 60 Gy.² Por esa razón, ciertos procedimientos dentales pueden estar contraindicados en pacientes con antecedentes de radioterapia en la cabeza y el cuello. Por ejemplo, los procedimientos dentales invasivos, especialmente los procedimientos que involucran la manipulación del hueso, no se recomiendan en áreas de la boca que han recibido radioterapia de dosis mayor a 50 Gy.¹⁸ Este riesgo aumenta cuando se realizan extracciones después de la radioterapia y también antes de la radiación cuando el proceso de curación no está completo, especialmente en cirugía mandibular.³ Si la extracción o cirugía ósea es inevitable, debe realizarse con un retraso mínimo de 14 a 21 días antes de la radioterapia para permitir cicatrizar a los tejidos.^{4,8,9} La osteorradionecrosis también puede darse de forma espontánea²⁰ pero los casos son muy poco frecuentes (2,7% de incidencia después de 5 años).⁵

4.3 Xerostomía y aseo bucal

La xerostomía es otra complicación de la radioterapia. Es una complicación indirecta de la hipofunción de la glándula salival.⁸ Los pacientes la desarrollan en un grado de moderada a severa después de haber sido irradiados. El parénquima de la glándula se ve afectado por la energía ionizante alterando la cantidad de saliva secretada.¹⁹ Esto trae como consecuencia dificultad en el proceso de alimentación que puede manifestarse en desnutrición a lo largo del padecimiento, caries e infecciones también entran en las secuelas por xerostomía,^{8,21} así como la enfermedad periodontal y, en consecuencia, un aumento de la inflamación local e infección tisular.^{3,7}

A diferencia de la radioterapia tridimensional, la radioterapia de intensidad modulada permite graduar las dosis y limitar las estructuras cercanas que puedan ser vulnerables a la radiación, protegiendo estructuras como las glándulas parótidas, las regiones orbitales y la médula espinal cervical (ver imagen 1).¹⁶ Dado que estas estructuras normales están relativamente a salvo, se ha informado que se asocia con menos efectos secundarios como la xerostomía.

Sin embargo, la protección de estas estructuras limitantes de la dosis tiene como consecuencia un “baño de dosis” de radiación a otros tejidos sanos. Por ejemplo, en un cáncer orofaríngeo, la mandíbula anterior tiene poca o ninguna exposición a la radiación con la radioterapia convencional, mientras que con la radioterapia de intensidad modulada, las dosis de alrededor de 25 Gy pueden observarse presentes radiando a este tejido (ver imagen 2).¹⁶

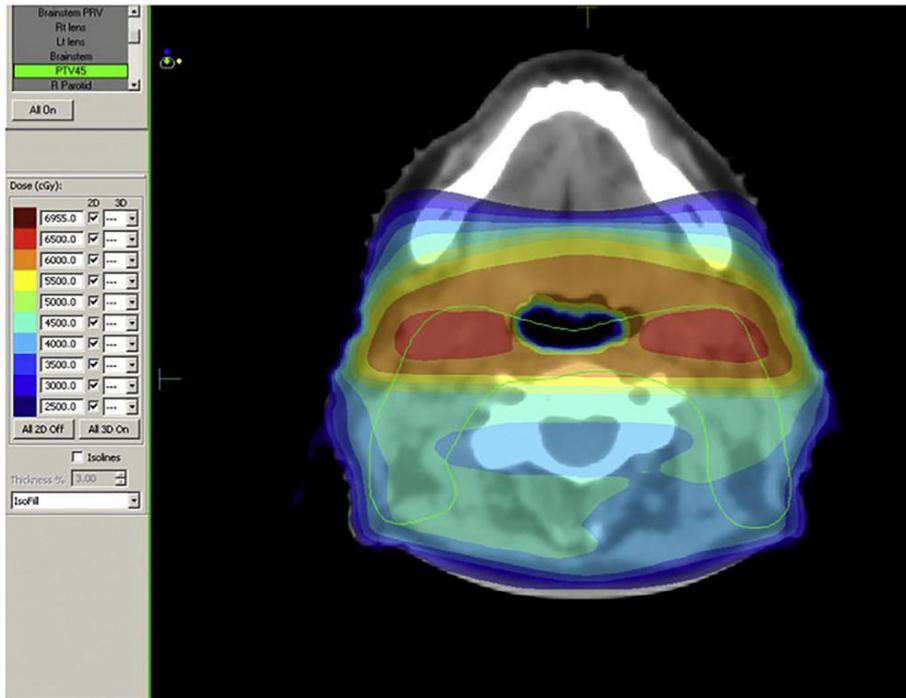


Imagen 1. Radioterapia convencional para carcinoma orofaríngeo. Véase que la región mandibular anterior se encuentra libre de radiación.¹⁶

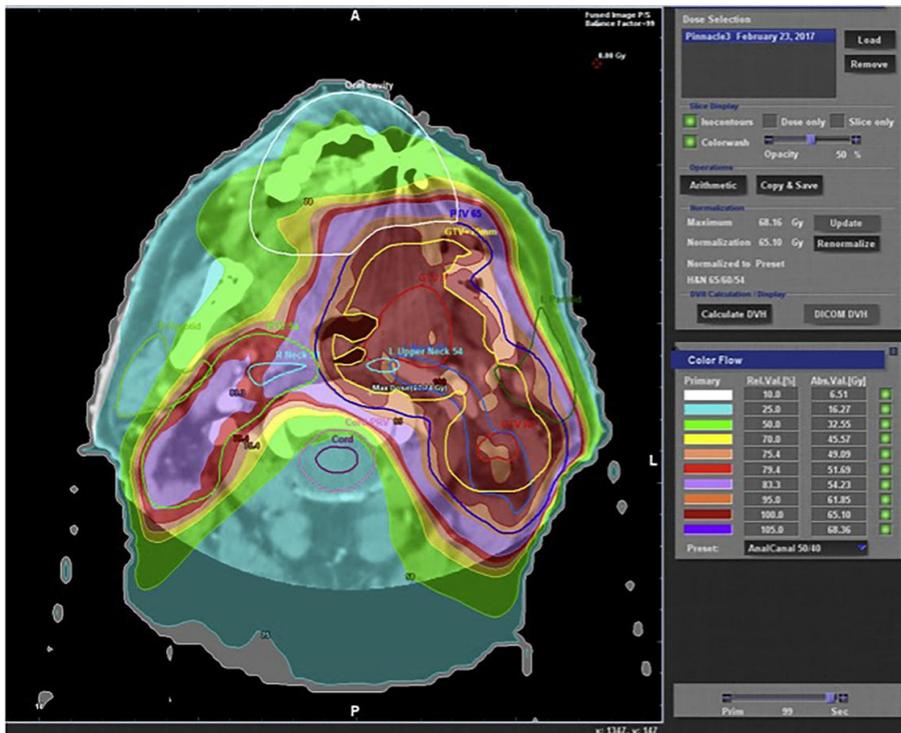


Imagen 2. Dosis terapéutica de 65 Gy administrada en el tumor primario orofaríngeo izquierdo e involucrado en el cuello ipsilateral. La dosis se separa de la médula espinal y las parótidas para minimizar la posibilidad de complicaciones. Es visible el “baño de dosis” a la mandíbula en la región anterior.¹⁶

4.3.1 Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad de etiología microbiana y efecto inflamatoria que se caracteriza por la pérdida de los tejidos de soporte del diente. En pacientes con tratamiento de radioterapia de cabeza y cuello, la periodontitis puede ser un factor que desarrolle osteorradionecrosis. Los pacientes que reciben radiación para los cánceres de cabeza y cuello tienen un mayor riesgo de enfermedad periodontal en comparación con la población general por varias razones. La hiposalivación y la pérdida de los efectos protectores de la saliva pueden predisponer a la periodontitis. Además, el uso de la radioterapia en la zona de cabeza y el cuello provoca cambios en el microbioma oral, con un cambio a la flora periodontal asociada a la enfermedad. Ammajan et al. Observaron una pérdida significativa en el nivel de inserción periodontal, así como una recesión gingival al comparar pacientes antes y después de la radioterapia.⁷ Ver imagen 3.



Imagen 3. Radiografía panorámica de una paciente antes de ser sometida a radioterapia de 70 Gy en 35 fracciones de 2 Gy/fracción y quimioterapia de 3 días. Se observan ausencias de algunos dientes y otros con compromiso periodontal. Clínicamente la paciente mostraba una higiene deficiente.¹³

El efecto de la radioterapia en la salud periodontal es dependiente de la dosis y se asocia con un empeoramiento de la salud periodontal después del inicio de la terapia.⁷ Ver imagen 4. Independientemente del riesgo de pérdida de dientes, la enfermedad periodontal es relevante para el manejo de los pacientes oncológicos, ya que se ha relacionado con un mayor riesgo de osteorradionecrosis y también con mucositis oral. Otro inconveniente que podría presentarse es realizar extracciones por la movilidad dental a causa de la pérdida de la inserción sin olvidar que los procedimientos óseos tienen alto riesgo de desencadenar osteorradionecrosis.⁷



Imagen 4. Radiografía panorámica de la misma paciente de la **imagen 3**. Obsérvese el daño estructural en los dientes remanentes 43 meses después de haber recibido radioterapia y quimioterapia.¹³

4.3.2 Caries

Después de la radioterapia, los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir caries dental debido a la hiposalivación. En la imagen 4 se puede observar que al proceso periodontal se le agrega un proceso carioso por radiación. La autoclisis, el control del Ph y el contenido enzimático con efecto

antimicrobiano son propiedades de la saliva que regulan la limpieza oral. La caries dental culmina con la desmineralización y provoca daños en la fase orgánica de las estructuras dentales lo que a su vez crea una cavitación. Los daños incluyen dolor, infección apical que perjudica a la mandíbula y que potencializa el riesgo de ocasionar una osteorradionecrosis en aquellos pacientes que recibieron más de 50 gy de dosis de radioterapia en cabeza y cuello.⁷

El término "caries por radiación" se ha utilizado para describir la caries desenfrenada después de radioterapia de cabeza y cuello. La caries asociada a la radiación se desarrolla más rápidamente y es más probable que incluya superficies de dientes no clásicas (puntas de las cúspides y tercio cervical) en comparación con la caries clásica. El aumento del riesgo está relacionado con el cambio a una flora oral más cariogénica y la dificultad en la higiene bucal.⁷

5. CLASIFICACIONES

Actualmente no hay una clasificación oficial para la osteorradionecrosis. Muchos autores han establecido sus propias clasificaciones tomando en cuenta la efectividad del tratamiento ante las lesiones, si retroceden o no, las medidas iniciales de las lesiones, si están estáticas o si son progresivas, otros intentaron clasificarlas por sitio anatómico.^{3,4,7,10,11} Entre 1983 y 2015 se han encontrado más de 13 clasificaciones (Marx, Coffin, Morton, Epstein, glanzmann, Clayman, Store, Schwartz, Notami, Tsai, entre otras) de distintos autores para la ORN.⁶

Max desarrolló un sistema de clasificación que se basó en la respuesta de cicatrización de la ORN al tratamiento de oxígeno en cámara hiperbárica. Ver tabla 2. Se ha demostrado que no todos los casos responden a dicho tratamiento pero el sistema de clasificación de Marx se popularizó tanto que actualmente sigue en uso aunque no es muy viable. Notani et al. También propusieron un sistema de clasificación como se ve en la tabla 3 basado en estructuras anatómicas tomando como referencia el canal del nervio alveolar inferior y el hueso alveolar pero no toma en cuenta la sintomatología del paciente.²² Lyons se basa en la longitud de la brecha que expone al hueso y en los síntomas del paciente para su clasificación como se ve en tabla 4 y menciona que el conocimiento de los síntomas del paciente son de relevancia para el tipo de tratamiento. A la vez, su clasificación funciona para establecer un pronóstico. En sus estudios, los pacientes que se encontraban en etapa 1 y 2 de su clasificación mostraron mejoría con el tratamiento aunque existieron excepciones.²²

Estadío	1983. Clasificación de Marx Basada en la respuesta a la terapia de oxígeno hiperbárico.
I	Hueso alveolar expuesto sin fractura patológica, que responde a la terapia con oxígeno hiperbárico (60 inmersiones).
II	La enfermedad no responde a la terapia de HBO y requiere la secuestrectomía y 60 inmersiones.
III	Daño óseo de espesor completo o fractura patológica, generalmente requiere resección completa y reconstrucción con tejido libre.

Tabla 2. Clasificación de Marx de la ORN en respuesta a la cámara hiperbárica de oxígeno.³

Estadío	2000. Clasificación por Notani et al. Basado en hallazgos clínicos y radiográficos
I	ORN confinada al hueso alveolar
II	ORN limitada al hueso alveolar y / o la mandíbula por encima del nivel del canal del nervio alveolar inferior
III	ORN que se extiende debajo del canal del nervio alveolar inferior y / o fístula orocutánea y / o fractura patológica

Tabla 3. Clasificación por Notani basada en hallazgos clínicos y radiográficos.³

Clasificación de Notani, ampliamente adoptada en la actualidad.^{4,6} Véase imágenes clínicas de su clasificación en las imágenes 5 a 8.



Imagen 5. Clasificación I de Notani.²⁰



Imagen 6. Clasificación 2 de Notani.²⁰



Imagen 7. Clasificación III de Notani.²⁰



Imagen 8. Clasificación III de Notani.²⁰

Grado de ORN	2014. Lyons et al. Escala de calificaciones ORN Basado en la longitud de las heridas y en síntomas
1	<2,5 cm de longitud del hueso afectado. Asintomático.
2	> 2,5 cm de longitud del hueso; asintomático, incluida la fractura patológica o la afectación del nervio dental inferior o ambos. Tratamiento médico únicamente a menos que haya una sepsis dental o un hueso necrótico.
3	> 2,5 cm de longitud del hueso; sintomático. Considerar el desbridamiento del hueso suelto o necrótico y el colgajo pedicular local.
4	2,5 cm de longitud del hueso; fractura patológica, afectación del nervio dental inferior, fístula orocutánea o una reconstrucción combinada con colgajo libre si el estado general del paciente lo permite.

Tabla 4. Clasificación de Lyons basada en la longitud de las heridas y en la sintomatología.¹¹

Criterios terminológicos comunes para eventos adversos U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute	
Grado de ORN	Definición
1	Asintomático Solo observaciones clínicas o diagnósticas
2	Sintomático; intervención médica indicada (agentes tópicos); Limitar las actividades instrumentales de la vida diaria (ADL)
3	Síntomas severos; limitación de los ADL de autocuidado; Intervención operativa electiva indicada.
4	Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada
5	Muerte

Tabla 5. Extraída de De Felice F, Thomas C, Patel V, Connor S, et al. Osteoradionecrosis following treatment for head and neck cancer and the effect of radiotherapy dosimetry: the Guy's and St Thomas' Head and Neck Cancer Unit experience. 2016.

6. CONSECUENCIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las complicaciones por ORN tardan meses o años en desarrollarse. Los síntomas comunes incluyen dolor, parestesia y / o disestesia, y trismo. Los signos clínicos incluyen ulceración y necrosis de la mucosa oral, exposición del hueso subyacente, mal olor y en estadios avanzados, fracturas patológicas, fístulas drenantes y ulceración de la piel suprayacente existiendo comunicación intraoral y al exterior .^{3,10,15,17,19.}

6.1 Herida que no cicatriza

La muerte celular y la lisis del colágeno superan la combinación y la replicación celular, provocando incesantes heridas que no se recuperan.⁹ La necrosis de los tejidos blandos puede afectar a cualquier superficie de la mucosa en la boca, aunque las superficies no queratinizadas parecen tener un riesgo moderadamente más alto.¹⁷ Estas heridas son una vía de entrada a los microorganismos de la cavidad oral, pueden ser progresivas o mantenerse del mismo tamaño de la brecha por años. Las prótesis removibles mal ajustadas pueden erosionar al epitelio provocando heridas sin sanar.⁹

La exposición ósea presenta un color amarillento o grisáceo y se encuentra asociado a fístulas intraorales o extraorales. Con frecuencia presenta bordes rugosos que continúan erosionando al tejido blando que los circunda causando más molestias. La mucosa que rodea al tejido óseo suele estar ulcerada por la infección.¹⁰ Véase Imagen 9.

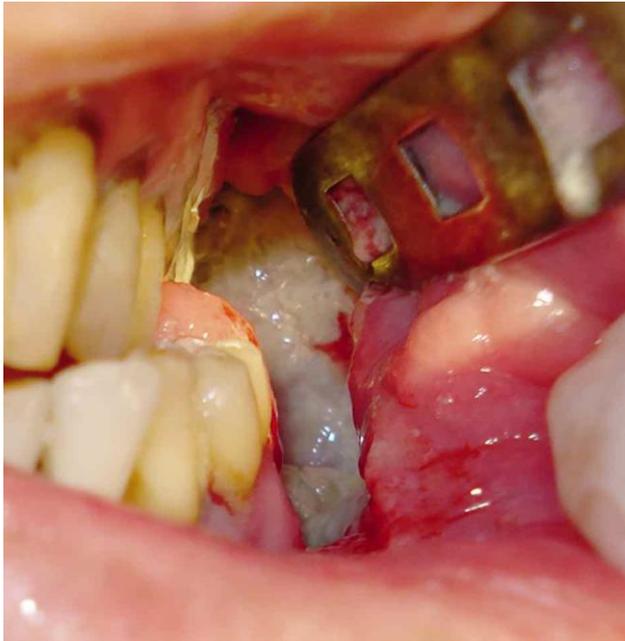


Imagen 9. El examen intraoral de este paciente mostró un mal olor, asociado con pobre higiene oral. A pesar de la dificultad de apertura de la boca fue posible identificar un área de hueso expuesto en la región alveolar de los dientes 45, 46 y 47 con mucha supuración.⁵

6.2 Infección, absceso y fístula

La evolución se caracteriza por la estabilización de la lesión ó por progresar causando complicaciones aun más graves como infecciones que invaden espacios aponeuróticos formando abscesos profundos y sepsis.^{15,17} Véase imagen 10 y 11.



Imagen 10. Aspecto de paciente donde se observa área de necrosis y fístulas en la región del ángulo mandibular.⁵

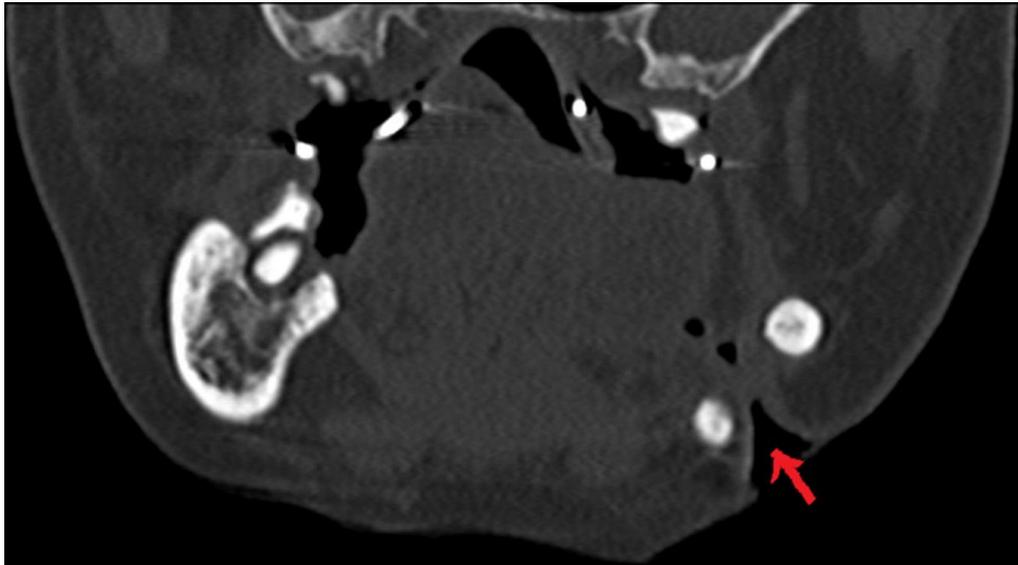


Imagen 11. Corte coronal de tomografía computarizada que muestra la presencia de un trayecto fistuloso por osteoradionecrosis.¹³

6.3 Fractura patológica

La fractura patológica puede ocurrir porque el hueso comprometido no puede someterse a una reparación adecuada en los sitios afectados. El riesgo de necrosis tisular está en parte relacionado con un traumatismo o infección oral; sin embargo, también pueden ocurrir casos idiopáticos.¹⁷

El examen radiográfico muestra disminución de la densidad ósea, diversos grados de osteólisis, secuestro e incluso fracturas patológicas. La tomografía computarizada (TC) revela anomalías óseas con más detalle, incluidas las áreas líticas focales, las interrupciones corticales y la pérdida de la trabeculación medular en el área sintomática, con frecuencia acompañada de engrosamiento de los tejidos blandos.³ Imagen 12 y 13.



Imagen 12. Lesión destructiva de la región del ángulo de la hemimandíbula izquierda con extensión en el campo, observándose osteolisis con multfragmentación del hueso y fractura patológica.⁵

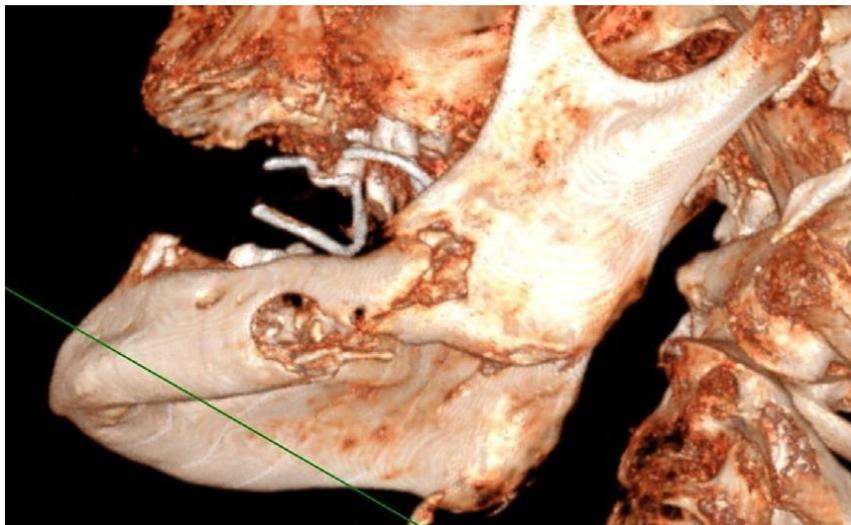


Imagen 13. Vista oblicua mandibular con tomografía computarizada que muestra una fractura mandibular por ORN.¹³

7. TRATAMIENTO

Aun existe discusión sobre el tratamiento ideal para la ORN pero de lo que no hay duda es que es múltiple. El tratamiento conservador opta por ser aplicado en las etapas tempranas de la ORN, consta de la eliminación total de hábitos nocivos como el cigarro y el alcohol, higiene oral estricta así como el uso de enjuagues de clorhexidina y aplicaciones de fluoruro.² Estas medidas se consideran efectivas en un 22% a un 44% de los casos.²

Una ORN en estado avanzado genera fístulas y fracturas patológicas, el tratamiento consta de resección quirúrgica seguida de una reconstrucción con injertos, algunos estudios mencionan que esto trae menos complicaciones pero el principal problema de la cirugía es la deformidad facial así como el agotamiento de los vasos para la reconstrucción microvascular y la presencia de tejido avascular.⁴

Como es un tema común en el avance de la medicina, la investigación centrada en el mecanismo de la enfermedad de la osteorradionecrosis a nivel molecular ha fomentado el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento potenciales. La idea es una modalidad principalmente farmacológica basada en los factores etiológicos asociados con la teoría de la fibrosis inducida por radiación, que describe un mecanismo de fibroatrofia, que incluye formación de radicales libres, disfunción endotelial, inflamación, trombosis microvascular, fibrosis y remodelación y, finalmente, necrosis de tejidos y tejidos.³

Dados estos factores y el conocimiento actual sobre la fisiopatología de la ORN, el tratamiento médico con medicamentos antioxidantes es actualmente la primera opción más común.^{2, 13}

7.1 Antimicrobiano

La irrigación salina^{3,19,20} y el uso de enjuagues bucales que incluyen clorhexidina acuosa al 0,12%^{2,13,17,20} y los medicamentos antibióticos durante el período infeccioso son las terapias conservadoras comúnmente empleadas, especialmente en la etapa temprana de la enfermedad.³ La identificación de bacterias y las pruebas de sensibilidad pueden usarse antes de la administración de antibióticos. La penicilina con metronidazol o clindamicina se prescribe empíricamente hasta que se haya completado la identificación bacteriana.^{3,10} Los antibióticos tópicos (p. Ej., Tetraciclina) pueden contribuir a la resolución de la herida debido a su captación selectiva por parte del hueso.^{17,20} La ORN tiene una naturaleza polimicrobiana con un espectro de microflora que es muy receptivo a los regímenes terapéuticos utilizados para el tratamiento de infecciones odontogénicas.^{3,10} Se muestra resumen en diagrama 1.

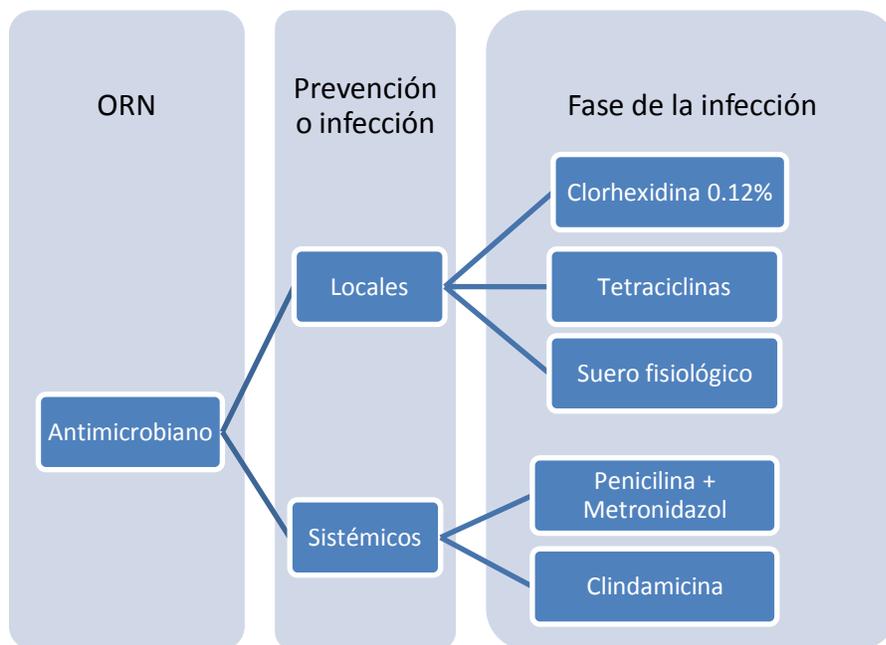


Diagrama 1. Fuente propia

7.2 Quirúrgico

En casos avanzados o refractarios de ORN, está indicado el tratamiento quirúrgico.²⁰ Los abordajes quirúrgicos para el tratamiento de la ORN de las mandíbulas incluyen el desbridamiento de la herida, la secuestrectomía, la decorticación y la resección, todos los cuales se basan en la estadificación.^{2,3,5,20}

La reconstrucción ósea de las mandíbulas en las deformidades relacionadas con el cáncer presenta varios problemas únicos que históricamente han producido bajos índices de éxito y alta morbilidad. Algunos de los problemas más obvios son la gran cantidad de discontinuidades, la deficiencia de tejidos blandos, el tejido irradiado y las cicatrices extremas con desplazamiento óseo. Los objetivos particulares de la reconstrucción son restaurar la función del hueso de la mandíbula, especialmente con respecto al procesamiento de alimentos, la deglución y la producción comprensible del habla, y restaurar la apariencia de la cara inferior.⁹

La mandibulectomía parcial puede ser necesaria en casos severos de ORN. La mandíbula se puede reconstruir para proporcionar continuidad para la estética y la función. Un equipo multidisciplinario para el cáncer que incluye oncólogos, enfermeras de oncología, prostodoncistas maxilofaciales, dentistas generales e higienistas es apropiado para el tratamiento de estos pacientes.¹⁷

7.3 Cámara hiperbárica de oxígeno

La terapia de oxígeno hiperbárico (HBO) se recomienda para el tratamiento de la ORN, aunque no se ha aceptado universalmente.² Se ha informado que la HBO aumenta la oxigenación del tejido irradiado, promueve la

angiogénesis^{5,17} y mejora la repoblación de osteoblastos y la función de los fibroblastos^{2,17} así como mejoras en la curación de la mucosa y la disminución la dehiscencia de la herida.¹⁷ HBO se prescribe generalmente como 20 a 30 inmersiones al 100% de oxígeno y 2 a 2,5 atmósferas de presión. Si se necesita cirugía, se recomiendan diez inmersiones de oxígeno hiperbárico. Desafortunadamente, la tecnología de HBO no siempre es accesible para los pacientes que de otra manera podrían beneficiarse debido a la falta de unidades disponibles, al alto precio de la atención y la experimentación de claustrofobia.^{2,17} Los efectos adversos del uso de la cámara hiperbárica de oxígeno rara vez se han reportado pero se relacionan con los pulmones y el oído por un aumento en la presión de la cámara durante la estancia dentro de esta.⁵

La terapia en cámaras hiperbáricas de oxígeno raramente reportan efectos adversos, pero puede ocurrir debido a una mayor presión en los pulmones y oídos.⁴

7.4 Antioxidantes y antifibróticos

Se han propuesto nuevos regímenes terapéuticos como resultado del modelo de fibroatrofia para la fisiopatología de la ORN. La combinación de PENTOCLO, una combinación de pentoxifilina, α -tocoferol y clodronato,^{2,3,4,13} se inicia para disminuir el proceso fibrótico ya establecido, reducir la destrucción ósea y estimular la curación en combinación y se basa en el concepto de tratamiento antioxidante y antifibrótico de la fibroatrofia.¹³ El tocoferol eliminador de radicales libres, o vitamina E, protege las membranas celulares contra la peroxidación de los lípidos. En combinación con esto, la pentoxifilina, aumenta la flexibilidad de los eritrocitos, produce vasodilatación e inhibe las reacciones inflamatorias in vivo. Estos dos agentes se han

utilizado en diversos estudios en combinación con un bisfosfonato, el clodronato.

Pentoxifilina

La pentoxifilina generalmente está indicada para el tratamiento de trastornos vasculares (es decir, claudicación intermitente).¹³ La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina que tiene múltiples efectos y puede ser ventajoso para el manejo de la ORN. La pentoxifilina induce la dilatación vascular y el aumento de la flexibilidad de los eritrocitos, disminuye la agregación plaquetaria, la formación de trombos y disminuye la viscosidad de la sangre, lo que resulta en un mayor flujo sanguíneo.^{2,4,13} También tiene una actividad de factor de necrosis tumoral α y se cree que reduce la cascada de citoquinas que impulsa el proceso de la enfermedad ORN. Aunque se observa una mejoría de los síntomas después del tratamiento de la enfermedad vascular periférica con el uso de pentoxifilina, no está destinado a una terapia a largo plazo que reemplace los procedimientos de extracción de bypass quirúrgico u obstrucción arterial. El modo exacto de acción de la pentoxifilina y la secuencia por la cual se observan las mejoras clínicas no se entienden claramente.^{2,3,4,13}

Tocoferol

Los tocoferoles se producen en las formas alfa, beta, gamma y delta. El alfa-tocoferol, comúnmente conocido como vitamina E, tiene propiedades antioxidantes con inhibición de la agregación plaquetaria, producción de óxido nítrico en las células del endotelio y producción de superóxido en neutrófilos y macrófagos. Debido a que el α -tocoferol es un agente antioxidante débil, se ha postulado para eliminar especies de oxígeno reactivas que están involucradas en la patogénesis de ORN mediante la inducción de la peroxidación de la membrana celular.^{2,3,4,13}

Clodronato

El clodronato es un bisfosfonato oral de primera generación y se aprobó esencialmente para el tratamiento de la hipercalcemia maligna. Puede estimular la función de los osteoblastos y reducir la proliferación de fibroblastos sin efectos antiangiogénicos. El efecto inhibitorio sobre los osteoclastos es 100 a 20,000 veces menor que los bifosfonatos de segunda y tercera generación. También tiene propiedades antimacrofágicas. El clodronato se dirige específicamente a los osteoclastos^{2,3,4} y macrófagos, puede reducir la destrucción ósea y la proliferación de fibroblastos y aumenta la formación de hueso. Incluso si los bifosfonatos están implicados en el desarrollo de osteonecrosis inducida por fármacos, clodronato tiene poco efecto en osteonecrosis por su escasa eficacia en la muerte de osteoclastos.¹²

Terapia farmacológica combinada

La pentoxifilina y el tocoferol utilizados en combinación han sido eficaces para reducir los cambios sépticos progresivos crónicos asociados con la ORN de la mandíbula. Estos 2 fármacos funcionan de manera sinérgica como potentes agentes antifibróticos que inducen una regresión del área superficial de fibrosis inducida por radiación. La pentoxifilina y la vitamina E se han usado con gran efecto en el tratamiento de áreas pequeñas de ORN con resolución visual y sintomática de la enfermedad. Las áreas más grandes pueden estabilizarse, pero no se resolverán con este tratamiento.^{5,22} Parece que la pentoxifilina o el tocoferol individualmente no pueden revertir RIF.⁶

Delanian et al. Documentaron resultados prometedores con el uso de PENTOCLO, La terapia con la combinación de estos agentes se ha descrito en varios estudios sobre lesiones tisulares asociadas a la radiación. Estos informes han demostrado el beneficio (Véase imagen 14 y 15) de la terapia de combinación sobre el tratamiento con placebo y la terapia con un solo agente.⁶

El protocolo de tratamiento PENTOCLO comprende una dosis diaria de 800 mg de pentoxifilina, 1000 UI de α -tocoferol y 1600 mg de clodronato 5 días a la semana.^{3,13} En caso de infección debe hacerse uso de antibióticos. La ciprofloxacina y 16 mg de metil prednisona para el proceso inflamatorio fueron suficientes en los estudios de Delanian.

Aunque aún no se ha determinado el tiempo requerido para lograr una respuesta después del tratamiento con PenToClo, puede tomar de 2 a 3 años. Este tratamiento puede administrarse durante el tiempo que se observe una curación completa. El tratamiento prolongado fue seguro y bien tolerado en los estudios revisados. En el estudio de Robard, la duración media del tratamiento fue de 82 días, que fue más corta que en los estudios de McLeod (14.8 meses) y Patel (237 días). El tiempo de curación parece aumentar con la severidad creciente de ORN.¹³

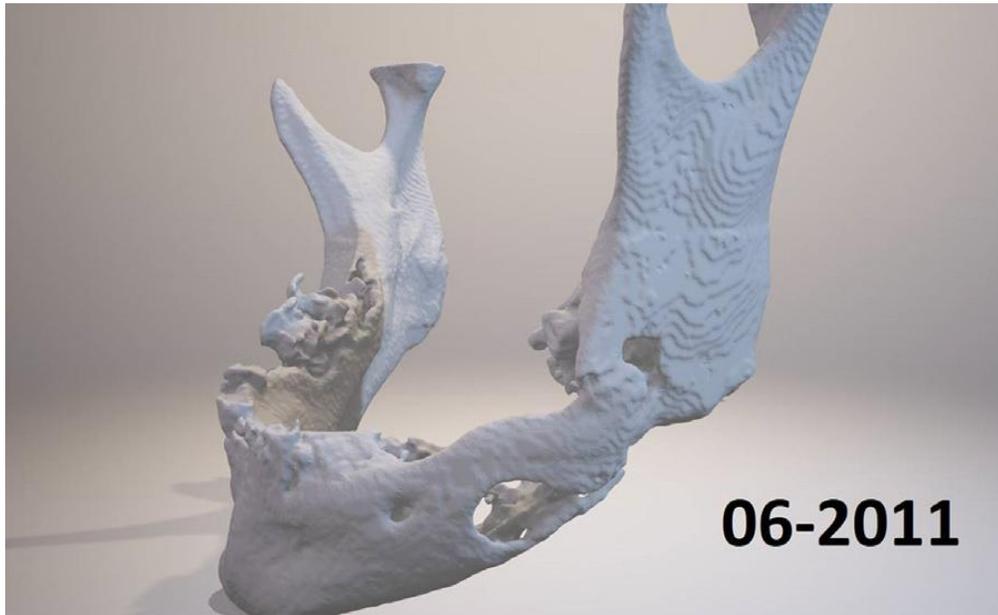


Imagen 14. Impresión 3D de fractura patológica mandibular por ORN en cuerpo izquierdo de la mandíbula de grado 3 de Notani.¹³



Imagen 15. Modelo 3D de paciente 3 años con 9 meses después de haber iniciado tratamiento con PENTOCLO. Obsérvese la fusión ósea lograda.¹³

En un estudio más reciente realizado por Delanian et al., todos los pacientes incluidos fueron tratados por ORN con afecciones que empeoraban progresivamente a pesar del tratamiento con antibióticos, HBO y/o procedimientos quirúrgicos. Todos los pacientes fueron tratados por primera vez con antibióticos y terapia con corticosteroides durante un mes. La modalidad de tratamiento con PENTOCLO consistió en pentoxifilina 400 mg dos veces al día más 500 UI de vitamina E dos veces al día y 1600 mg de clodronato durante 5 días consecutivos por semana. Se propuso que la dosis de vitamina E era lo suficientemente grande como para proporcionar una actividad antioxidante significativa (eliminador de radicales libres), permitiendo la acción sinérgica con la pentoxifilina. Se eligió clodronato 5 días por semana a la dosis especificada y se consideró suficiente para proporcionar actividad antimacrofágica sin alterar la homeostasis del calcio. La prednisona y la ciprofloxacina ayudaron respectivamente a frenar los episodios inflamatorios y sépticos agudos intermitentes. Otros estudios han concluido que la pentoxifilina o la vitamina E solas son inadecuadas para revertir el desarrollo de fibrosis inducida por radiación, pero que sus perfiles combinados dan como resultado una excelente capacidad antifibrótica.³ Aunque se informó que PENTOCLO fue exitoso en ORN de grado temprano, se encontró que era insuficiente para uso independiente en grados tardíos.¹³

8. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Márquez Santana et. Al., en un estudio realizado en 2011 en el hospital general de México reportaron que en la literatura mundial, la ORN oscila entre 0.4% y 56%; datos similares reportados por Gallegos-Hernández et al. en 2016 y que su incidencia ha decrecido durante las últimas tres décadas gracias a la nueva terapéutica y a la cooperación entre el personal de oncología, radioterapeutas y odontólogos.²⁴

La ORN ha mostrado una prevalencia variante de menos de 1% a 30%; generalmente se reporta del 10% a un 15%. Su presentación espontánea se encuentra en un 10% a un 39% de los casos pero se presenta con mayor frecuencia (90%) por trauma directo y lesión de los tejidos previamente irradiados.²⁴

El estudio de Márquez Santana et. Al. reportó que de 1919 pacientes radiados en la región de cabeza y cuello en el Hospital General de México, únicamente existió una incidencia de 0.15% de ORN en 10 años. Reuther en 2003 realiza una revisión retrospectiva en 830 pacientes durante 30 años (1969 - 1999), encontrando 68 casos (incidencia de 8.2%). Freiburger realiza en 2009 una revisión en Duke University Medical Center, Durham NC, Estados Unidos, en un periodo de 10 años (1997 - 2007) reportando 65 casos.²⁴

Las lesiones por ORN pueden ocurrir muchos años después de terminada la radioterapia, por lo que los pacientes permanecen en riesgo durante tiempo indefinido.²⁴

CONCLUSIONES

La osteorradionecrosis no suele presentar un número tan elevado de incidencia en comparación de la cantidad de casos de radioterapia de cabeza y cuello, sin embargo, cuando se presenta suele ser de difícil tratamiento y manejo.

Las diversas clasificaciones de la ORN no se han estandarizado, la mayoría se basa en los resultados del tratamiento siendo el resultado muy variante considerando las diferentes variables (edad, estado nutricional, hábitos hacia el alcohol o el cigarro, brecha de la lesión) de los que padecen tal complicación. La más aceptada es la clasificación de Notani.

No existe un protocolo establecido internacional para su tratamiento, el uso de la cámara hiperbárica de oxígeno aun continúa en discusión por los resultados mostrados en diferentes estudios. La terapéutica actual más aceptada es el uso de PENTOCLO.

El uso de soluciones antisépticas está justificado. La exposición ósea permite la entrada de microorganismos de la cavidad oral a hueso provocando infecciones o la agudización de estas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(5):283-288.
2. Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, et al. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):431-439.
3. Rivero JA, Shamji O, Kolokythas A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017 Nov;124(5):464-471.
4. Dhanda J, Pasquier D, Newman L, Shaw R. Current Concepts in Osteoradionecrosis after Head and Neck Radiotherapy. *Clinical Oncology.* 2016;28(7):459-466.
5. Rui G, Rettore C, De Bona MC, Lazaretti N, Crusius MU, De Conto F. Fractura Patológica por Osteoradionecrosis de Mandíbula: Relato de Caso. *Int. J. Odontostomat.* 2014;8(1):113-118.
6. Shaw R, Tesfaye B, Bickerstaff M, Silcocks P, Butterworth C. Refining the definition of mandibular osteoradionecrosis in clinical trials: The cancer research UK HOPON trial (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis). *Oral Oncology.* 2017;64:73–77.
7. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunderson DP. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918-2931.
8. De Felice F, Musio D, Tombolini V. Osteoradionecrosis and intensity modulated radiation therapy: An overview. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;107:39-43.
9. Chezian N, Ganapathy D, Jain AR. Management of osteoradionecrosis of oral cavity. *Drug Invention Today.* 2019;12(1):48–52.
10. Aravinth H, Don KR, Dinesh SPS. Osteoradionecrosis of mandible - A review. *Drug Invention Today.* 2019 Jan;11(1):108–17.

11. De Felice F, Thomas C, Patel V, Connor S, et al. Osteoradionecrosis following treatment for head and neck cancer and the effect of radiotherapy dosimetry: the Guy's and St Thomas' Head and Neck Cancer Unit experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(1):28-34.
12. Tomado de Nadella, K. R., Kodali, R. M., Guttikonda, L. K., & Jonnalagadda, A. Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2015;14(4):891–901.
13. Magremanne M. Successful treatment of grade III osteoradionecrosis with mandibular fracture with pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2018;119: 518–522.
14. A Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN, Frich JC. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent.* 1988;59(2):194-201.
15. Gallegos-Hernandez JF, Reyes-Vivanco A, Arias-Ceballos H, et al. Osteoradionecrosis mandibular como efecto colateral del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello: factores que la inducen. *Gac Med Mex.* 2016;152(6):730-733.
16. Brennan PA, Bradley KL, Brands M. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer — an update for oral and maxillofacial surgeons. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(8):770-774.
17. Complicaciones orales de la quimioterapia y la radiación de cabeza y cuello. Instituto Nacional del Cáncer. 2016. Disponible en: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-hp-pdq#section/_1 . Accedido el 12 de marzo de 2019.
18. Levi LE, Lalla RV. Dental Treatment Planning for the Patient with Oral Cancer. *Dent Clin North Am.* 2018;62(1):121-130.
19. Villa A, Akintoye SO. Dental Management of Patients Who Have Undergone Oral Cancer Therapy. *Dent Clin North Am.* 2018;62(1):131-142.
20. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LFA. The management of osteoradionecrosis of the jaws: A review. *Surgeon.* 2015;13(2):101-109.

21. Barboza-Blanco, G. Abordaje de las complicaciones orales del paciente oncológico sometido a quimio-radioterapia: un reto para la odontología actual. *Revista Científica Odontológica*. 2015;11(2):51-60.

22. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis: A review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg*.. 2014;52(5):392–395.

23. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Accedido el 20 de marzo de 2019.

24. Márquez Santana TG, Díaz Aguirre CM, Echevarría E, Malpica Sánchez E. Osteoradionecrosis: Experience in the General Hospital of Mexico. *GAMO*. 2011;(10)5:269-277.