



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA

SELECCIÓN DE TRATAMIENTO PARA OSTEONECROSIS
MEDICAMENTOSA: PACIENTES EN ETAPA 0-3.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

VALERIA VILLEGAS NAVA

TUTOR: Dra. SALGADO CHAVARRÍA FABIOLA

VoBo

2023

MÉXICO, Cd. Mx.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTO

Doy gracias a Dios por tanta bondad, por nunca dejarme caer y llenarme de bendiciones

A mis padres no existe forma de agradecer que nunca me hayan limitado los sueños, Aun cuando parecieran imposibles.

Hoy después de tantos años puedo decir que he cumplido con un poquito de lo prometido, falta mucho camino que recorrer para poder pagarles tanto sacrificio porque sin importar nada, todos los días llegué a la universidad con el material completó y si en algún momento necesité pacientes mis padres nunca dudaron en ofrecerse, confiando a ciegas en mis capacidades.

Gracias mamá por enseñarme la virtud de la fortaleza, por enseñarme que el ``no puedo`` no existe, por nunca dejar que me diera por vencida y por amarme cuando más lo necesité, porque sin tu cariño todo hubiera sido más difícil.

Gracias papá por apoyarme en todas mis decisiones, por más locas que parecieran jamás te negaste a estar ahí, gracias por acompañarme en cada logro y enseñarme que ser fuerte y decidida es la clave del éxito.

Le doy gracias a mis papás por tanto tiempo, dinero y esfuerzo invertido, gracias por su amor y apoyo infinito.

Este logro es más de ustedes que mío.

A mis hermanos por siempre estar para mí, por ese amor incondicional que solo los hermanos pueden dar, por protegerme de todo y dar la cara por mi muchas veces, hace algunos años solo éramos tres niños pequeños jugando y hoy por fin estamos logrando nuestras metas.

Gracias Ángel por defenderme siempre, por siempre estar y ser el ejemplo de que siempre se puede.

Gracias Ivonne por cuidarme y apoyarme en las cosas que se me complicaban, gracias por tomar mi mano cuando las cosas se ponen difíciles.

A mis abuelitos: papá Chavelo, papá Beto, mamá Chuca y mamá Esperanza porque sin sus oraciones y motivaciones nunca hubiera logrado estar aquí hoy, gracias porque en cada "mi nieta es dentista" encontré un motivo para seguir. Es un privilegio tenerlos conmigo hoy para cumplir esta meta.

A mi novio Solyenitzin con quien compartí el amor a la odontología, gracias por tanto apoyo en este camino por siempre ser mi compañero no solo de clínica, sino de vida. Que este logro nuevamente sea junto.

A aquellos amigos que formaron parte de este proceso a Joseline por su apoyo y cariño, a Corina por ser tan incondicional, a Daniel por siempre estar para mí, a Josué por motivarme siempre y Pamela por ser tan leal.

A mi tutora por su guía en este trabajo.

INDICE

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO.....	8
CAPÍTULO 1. TEJIDO ÓSEO	9
1.1 ESTRUCTURA ÓSEA.....	9
1.2 TIPOS DE TEJIDO ÓSEO	11
1.2.1 Hueso inmaduro	11
1.2.2 Hueso maduro.....	11
1.3 FORMACIÓN DEL HUESO.....	12
1.4 CÉLULAS ÓSEAS	12
1.4.1 Células osteoprogenitoras.....	12
1.4.2 Osteoblastos.....	12
1.4.3 Osteocitos	13
1.4.4 Células de revestimiento óseo	13
1.4.5 Osteoclastos.....	13
1.5 SISTEMA RANKL/RANK/OPG.....	14
1.6 REMODELADO ÓSEO	16
CAPÍTULO 2. ENFERMEDADES DEL HUESO	17
2.1 Osteoporosis	17
2.2 Enfermedad de Paget.....	18
2.3 Hipercalcemia maligna	19
2.4 Enfermedad ósea metástasis	20
2.5 Mieloma múltiple	20
CAPÍTULO 3 ANTIRRESORTIVOS	21
3.1 Bisfosfonatos.....	21
3.2 Alendronato.....	23
3.3 Pamidronato.....	24
3.4 Risedronato.....	24
3.5 Zoledronato	25
3.6 Denosumab.....	26
CAPÍTULO 4 ANTIANGIOGÉNICOS	29
4.1 Inhibidores de la tirosina quinasa (TKI)	29
4.2 Agentes biológicos proteicos (PBA).....	29
CAPÍTULO 5 OSTEONECROSIS MEDICAMENTOSA.....	31
5.1 Antecedentes	31
5.2 Definición	31

5.3 Clasificación	32
5.4 Factores de riesgo.....	37
5.5 Fisiopatología	40
CAPÍTULO 6 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	43
6.1 Diagnóstico.....	43
6.2 Imagenología.....	47
6.3 Tratamiento.....	49
6.4 Terapia no quirúrgica.....	49
6.5 Terapia antimicrobianos	51
6.6 Tratamientos alternativos.....	53
6.7 Terapia quirúrgica.....	57
CONCLUSIÓN.....	67
BIBLIOGRAFIA.....	68

RESUMEN

La osteonecrosis es una afección que se presenta en pacientes que toman medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos, en los últimos años ha tomado un papel importante en la odontología debido a la cantidad de casos que se han presentado y el poco conocimiento de los protocolos de tratamiento.

El tratamiento para osteonecrosis medicamentosa (MRONJ por sus siglas en inglés Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw) ha resultado todo un reto para los odontólogos debido a la complejidad de la enfermedad, además de tener una etiología multifactorial y estar asociada a numerosos factores de riesgo. Se sabe que lo más importante es la prevención de la MRONJ, se han publicado distintos protocolos para prevenirla haciendo hincapié a los médicos sobre referir al odontólogo antes de empezar cualquier tratamiento con antirresortivos y antiangiogénicos.

Una historia clínica detallada y la exploración intraoral son las pautas para un correcto diagnóstico y una selección de tratamiento oportuna ya que cada caso es independiente debido a la respuesta inmune del paciente ante la enfermedad.

Se describirán los diferentes protocolos de tratamientos propuestos por algunos autores, además de revisar las pautas para un correcto diagnóstico de la enfermedad y la estadificación de la misma, siendo esto la base para poder brindar un correcto tratamiento según el estadio en que se encuentre la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis medicamentosa es una complicación asociada a terapias antirresortivas y antiangiogénicas debido al efecto que tienen sobre el hueso ya que inhiben la actividad osteoclástica estos fármacos se indican para el tratamiento de algunas enfermedades óseas. (1,2)

Robert Marx la definió como: hueso expuesto que no cicatriza en mandíbula o maxila que está presente durante más de 8 semanas en una persona que recibió un medicamento sistémico que se sabe que causa ONM (osteonecrosis mandibular) en pacientes sin cáncer oral y sin tratamiento de radioterapia. (3)

En 2003 Marx informó 36 casos de osteonecrosis de la mandíbula relacionados con ácido zoledrónico o pamidronato, donde observó exposición ósea con presencia de dolor que no respondía a tratamiento médico o quirúrgico. (4)

Afectando principalmente a pacientes que tenían tratamiento con bisfosfonatos de modo intravenoso, poco después comenzaron a aparecer casos similares con bisfosfonatos orales y denosumab(5). Ocurre en 1-3% de los pacientes con cáncer que toman bisfosfonatos y 1 en 2000-5000 pacientes que toman bisfosfonatos para fines no oncológicos. (6)

Las enfermedades más comunes tratadas con estos medicamentos incluyen osteoporosis, enfermedad de Paget, neoplasias malignas, metástasis en los huesos y mieloma múltiple.(7)

OBJETIVO

Describir por medio de una revisión bibliográfica la selección de tratamiento para osteonecrosis medicamentosa en pacientes con etapa 0-3.

CAPÍTULO 1. TEJIDO ÓSEO

Generalidades

El tejido óseo es una forma especializada de tejido conjuntivo, se compone de células y matriz extracelular la cual se caracteriza por estar mineralizada siendo capaz de proporcionar sostén y protección, este mineral es fosfato de calcio en forma de cristales de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. El tejido óseo sirve como sitio de almacenamiento de calcio y fosfato, lo cual le da un papel secundario importante en la regulación homeostática de los niveles de calcio en la sangre. (8)

1.1 ESTRUCTURA ÓSEA

Matriz extracelular

La matriz ósea contiene colágena I, siendo su principal componente estructural y en menor medida la colágena tipo V, además de vestigios de otros tipos de colágena como los tipos III, XI, XIII, todas las moléculas de colágena constituyen el 90% del peso total de la proteína de la matriz ósea (componente orgánico). La matriz también contiene otras proteínas que componen la sustancia fundamental (componente inorgánico), la cual constituye el 10% restante, es esencial para el desarrollo, crecimiento, remodelado y la reparación ósea. Tanto la colágena como los componentes de la sustancia fundamental se mineralizan para formar el tejido óseo. (8)

Los cuatro grupos de proteínas no colágenas que se encuentran en la matriz son:

Macromoléculas de proteoglicanos: contiene una proteína central con cantidades diversas de cadenas laterales de glucosaminoglucanos (hialuronato, condroitín sulfato, y queratán sulfato) unidos en forma covalente. Contribuyen a que el hueso ofrezca resistencia a la presión, también son responsables de la fijación de los factores de crecimiento y pueden inhibir la mineralización. (8)

Glucoproteínas multiadhesivas: intervienen en la adhesión de las células óseas y las fibras colágenas a la sustancia fundamental mineralizada, algunas de las glicoproteínas más importantes son: osteonectina, que sirve como adhesivo entre el colágeno y los cristales de hidroxapatita; la podoplanina que es producida por los osteocitos en respuesta al estrés mecánico; la proteína de la matriz de dentina (DMP) que es de gran importancia para la mineralización de la matriz ósea y las sialoproteínas como la osteopontina (BSP-1) que media la adhesión de las células a la matriz ósea y la BSP-2 que media la adhesión celular e inicia la formación de fosfato de calcio durante el proceso de mineralización.(8)

Proteínas dependientes de vitamina K osteoespecíficas: incluida la osteocalcina, que captura el calcio de la circulación y atrae y estimula los osteoclastos en el remodelado óseo; la proteína S, que contribuye a la eliminación de las células que sufren apoptosis y la proteína G de la matriz (MGP), que participa en el desarrollo de las calcificaciones vasculares. (8)

Factores de crecimiento citocinas, que son pequeñas proteínas reguladoras

- Factor de necrosis tumoral (PDGF)
- Factores de crecimiento transformante β (TGF- β)
- Factores de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)
- Interleucinas (IL-1, IL-6)
- Proteínas morfogenéticas óseas (BMP)
- Esclerostina, (antagonista de BMP)

Los miembros más importantes de esta lista son los BMP ya que inducen la diferenciación de células mesenquimatosas en osteoblastos, las células formadoras del hueso. La BMP-7 humana recombinante, también conocida como proteína osteogénica-1 (OP-1). (8)

En la matriz ósea hay espacios llamados lagunas las cuales contienen una célula ósea u osteocito. El osteocito extiende una gran cantidad de evaginaciones en pequeños túneles llamados canalículos. Los canales atraviesan la matriz mineralizada, conectando lagunas contiguas y permitiendo el contacto entre las

evaginaciones de los osteocitos vecinos. De esta manera se forma una red continua de canales, lagunas con células y sus evaginaciones en toda la masa de tejido mineralizado. La microscopía electrónica muestra que las evaginaciones de los osteocitos están comunicadas a través de uniones de hendiduras. El tejido óseo depende de los osteocitos para mantener su viabilidad. (8)

1.2 TIPOS DE TEJIDO ÓSEO

1.2.1 Hueso inmaduro

Es el primero que se forma durante el desarrollo fetal y en la reparación ósea. Tiene osteocitos en abundancia y haces irregulares de colágeno que se reemplazan y organizan con posterioridad como hueso secundario.

El contenido mineral del hueso primario también es mucho menor que el del secundario, contiene una cantidad relativamente mayor de células por unidad de volumen que el hueso maduro, sus células tienen la tendencia a distribuirse de forma aleatoria al contrario del hueso maduro el cual sus células se orientan con su eje mayor paralelo a las laminillas. El hueso inmaduro no exhibe aspecto laminillar organizado. (9)

1.2.2 Hueso maduro

Compuesto de láminas paralelas o concéntricas de 3 a 7 μm de grosor. los osteocitos en sus lagunas se dispersan a intervalos regulares entre las láminas o en ocasiones dentro de ellas, debido a que la matriz del hueso secundario está más calcificada, es más fuerte que es hueso primario. (9)

El hueso maduro está compuesto en gran parte por unidades cilíndricas de osteonas o sistemas de Havers, las osteonas consisten en láminas concéntricas de matriz ósea alrededor de un conducto central, el conducto osteonal (de Havers) que contiene el suministro vascular y nervioso de la osteona. (8)

1.3 FORMACIÓN DEL HUESO

El hueso se forma por un proceso denominado osificación (osteogénesis) que comienza cuando las células mesenquimatosas se transforman en células osteógenas. Estas realizan la división celular y dan lugar a células que se diferencian en osteoblastos, osteoclastos, osteocitos. (10)

1.4 CÉLULAS ÓSEAS

1.4.1 Células osteoprogenitoras

Son células derivadas de las células madre mesenquimatosas, dan origen a los osteoblastos. (8)

Están localizadas en la capa celular interna del periostio, como recubrimiento de los canales haversianos y el endostio. Pueden derivarse por mitosis y tienen el potencial de diferenciarse en osteoblastos. (9)

La célula osteoprogenitora es una célula en reposo que puede transformarse en un osteoblasto y secretar matriz ósea. (8)

1.4.2 Osteoblastos

Son células que secretan la matriz extracelular del hueso, una vez que la célula queda rodeada por la matriz secretada, pasa a llamarse osteocito. (8)

Son derivadas de células osteoprogenitoras y se desarrollan bajo la influencia de la familia de la proteína morfogenética ósea (BMP) y el factor β de crecimiento transformador. (9)

Los osteoblastos son las células que sintetizan los componentes proteicos orgánicos de la matriz ósea, incluidos la colágena tipo I, proteoglicanos y glucoproteínas. Además, producen RANKL (receptor para la activación del factor nuclear K-B), osteocalcina (para la formación de la forma de sellado entre los osteoclastos y el compartimento subosteoclastico), osteonectina (relacionada con la mineralización ósea), sialoproteína ósea (une osteoblastos con la matriz extracelular) y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF).(9)

Los osteoblastos se localizan en la superficie del hueso en una disposición parecida a capas de células cuboidales a cilíndricas, cuando secretan matriz en forma activa muestran un citoplasma basófilo. (9)

1.4.3 Osteocitos

Una vez que el osteoblasto queda totalmente rodeado por el osteoide o matriz ósea cambia su nombre a osteocito. (8)

Son células óseas maduras derivadas de osteoblastos que se alojan en lagunas dentro de la matriz ósea calcificada.(9) Se comunican con otros osteocitos por una red de procesos celulares largos que ocupan canalículos, y que responden a las fuerzas mecánicas aplicadas al hueso.(8)

Los osteocitos se ajustan a la forma de su laguna. Secretan sustancias necesarias para conservar el hueso. (8)

1.4.4 Células de revestimiento óseo

Derivan de los osteoblastos y tapizan el tejido óseo que no se está remodelando. Permanecen en la superficie ósea cuando no hay crecimiento activo, derivan de aquellos osteoblastos que quedan después del cese del depósito óseo.(8)

En los sitios en los que no se está produciendo remodelado de tejido óseo, las superficies óseas están revestidas por una capa de células aplanadas con poco citoplasma y escasos orgánulos más allá de la región perinuclear.(8)

Las células de revestimiento óseo ubicadas en la superficie externa del hueso reciben el nombre de células de periostio y las que tapizan las superficies internas con frecuencia se denominan células del endostio.(8)

1.4.5 Osteoclastos

Son células de resorción ósea presentes en las superficies óseas donde el hueso se está eliminando o remodelando o donde el hueso ha sido dañado.(8)

Los osteoclastos son células multinucleares que se originan en progenitores granulocitos-macrófago y tienen una función en la resorción ósea. (8)

El precursor del osteoclasto se conforma en la médula ósea. Los osteoclastos tienen receptores para el factor estimulante de osteoclastos, factor estimulante de colonia I, osteoprotegerina (OPG) y calcitonina entre otros. (8)

Estas células se encargan de reabsorber el hueso; después de hacerlo, estas células sufren apoptosis.(9)

1.5 SISTEMA RANKL/RANK/OPG

La formación de osteoclastos se produce en asociación estrecha con las células del estroma de la médula ósea. Estas células secretan citocinas esenciales para la diferenciación tanto de los osteoclastos como de los macrófagos a partir de las células progenitoras GMP, que incluyen el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), el TNF y varias interleucinas. (8)

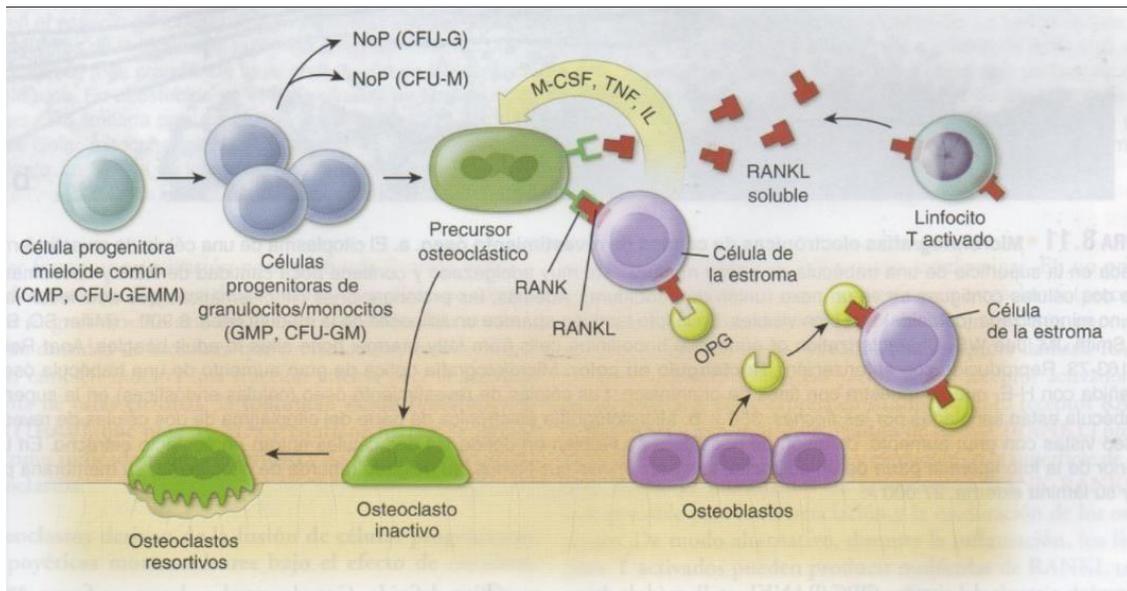
En un principio las células predestinadas a convertirse en osteoblastos expresan dos importantes factores de transcripción, c-fos y NFkB; más tarde, una molécula receptora llamada receptor activador del factor nuclear k B (RANK) se expresa en su superficie. El receptor RANK interactúa con la molécula ligando de RANK (RANKL) que se produce y se expresa en la superficie celular del estroma, el mecanismo de señalización RANK-RANKL es esencial para la diferenciación y maduración de los osteoclastos RANK-RANKL es esencial para la diferenciación y maduración de los osteoclastos. (8)

De modo alternativo durante la inflamación los linfocitos T activados pueden producir moléculas de RANKL tanto unidas a la membrana como solubles. Por lo tanto, los procesos inflamatorios pueden estimular la resorción ósea medida por osteoclastos. Esta vía puede ser bloqueada por la osteoprotegerina (OPG), que funciona como un receptor “señuelos” para RANKL. La falta de ligando disponible afecta el mecanismo de señalización de RANK-RANKL y actúa como un inhibidor de la formación de osteoclastos. (8)

Los osteoblastos son los principales productores de la OPG, que está regulada por muchos reguladores metabólicos óseos, como la IL-1, el TNF, el TGF-B y la vitamina D. La PGE2 Es secretada por osteocitos estresados y estimula la producción de RANKL; sin embargo, los osteoblastos activos en la región de deposición ósea producen la OPG que inactiva el RANKL. (8)

Por lo tanto, las regiones donde los osteoblastos depositan hueso nuevo tendrán poca o ninguna actividad osteoclástica en contraste con las regiones

circundantes con mayor actividad osteoclástica. Todas las sustancias que promueven el remodelado óseo por diferenciación de los osteoclastos y la resorción ósea actúan a través del sistema OPG/RANKL en la médula ósea. Tanto la OPG como el RANKL se detectan de una forma libre en la sangre y sus concentraciones pueden medirse con fines de diagnóstico y para monitorizar el tratamiento de muchas enfermedades óseas. (8)



El origen de los osteoclastos. Los osteoclastos derivan de la fusión de células progenitoras de granulocitos/monocitos (GMP, CFU-GM), que provienen a partir de células progenitoras mieloides comunes multipotenciales (CMP, CFU-GEMM). Las células GMP también dan origen a los linajes de granulocitos y monocitos en la forma de células progenitoras de neutrófilos (NoP, CFU-G) y progenitoras de los monocitos (MoP, CFU-M). La formación de osteoclastos se produce en asociación estrecha con las células del estroma de la médula ósea, que secretan el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF) y varias interleucinas (IL). Los precursores de los osteoclastos expresan c-fos, NFκB y moléculas receptoras llamadas RANK (receptor activador del factor nuclear κB). La señal generada por la interacción del receptor RANK con la molécula ligando de RANK (RANKL) es esencial para la diferenciación y maduración de los osteoclastos. Durante la inflamación, los linfocitos T producen moléculas RANKL tanto solubles como unidas a la membrana, lo que aumenta la resorción ósea. La osteoprotegerina (OPG) puede bloquear estos mecanismos. Debe tenerse en cuenta que los linfocitos T activados pueden estimular la formación de osteoclastos mediante la producción de moléculas RANKL tanto unidas a la membrana como solubles.

Imagen tomada de Ross 2015 (8)

1.6 REMODELADO ÓSEO

Es un proceso continuo en el cual los osteoclastos cavan pequeños túneles en el hueso, que son reconstruidos por los osteoblastos, que rellenan los túneles con tejido nuevo. (10)

En la remodelación ósea, los osteoclastos liberan enzimas y ácidos que degradan las fibras colágenas y disuelven las sales minerales.

Algunos minerales especialmente calcio, fósforo y vitaminas C, K, B12 son necesarios para el crecimiento óseo y su mantenimiento. Los factores de crecimiento de un tipo similar a la insulina (IGF), la hormona del crecimiento, las hormonas tiroideas, los estrógenos y los andrógenos estimulan el crecimiento óseo.(10)

La hormona paratiroidea (PTH) aumenta el nivel de Ca^{2+} sanguíneo mientras que la calcitonina (CT) disminuye la calcemia, la vitamina D aumenta la absorción de calcio y fosfato además de causar un incremento de las concentraciones sanguíneas de estas sustancias.(10)

CAPÍTULO 2. ENFERMEDADES DEL HUESO

2.1 Osteoporosis

Es un trastorno esquelético que se caracteriza por densidad ósea baja y deterioro de la estructura del hueso. Hay dos tipos de osteoporosis: primaria, se observa en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores de ambos sexos, los pacientes con densidad mineral ósea baja en comparación con los valores normales padecen osteopenia, muchos pacientes con este diagnóstico evolucionan a osteoporosis secundaria la cual se relaciona a un trastorno endocrino o al uso de ciertos medicamentos como los corticosteroides, durante períodos prolongados. Afecta más a mujeres que a hombres. (11)

- **Patogénesis:** la patología que se relaciona con todos los tipos de osteoporosis deriva de remodelado óseo deficiente. Cuando la resorción del hueso excede su formación, la densidad disminuye y también lo hace la calidad del hueso. (11)
- **Manifestaciones periorales y órale:** puede indicarse en la maxila y la mandíbula como pérdida del detalle trabecular y adelgazamiento del hueso cortical. La investigación ha sugerido un vínculo entre osteoporosis y progresión acelerada de la pérdida ósea derivada de infección periodontal. El uso de bisfosfonatos y otros medicamentos que inhiben la resorción para el tratamiento de la osteoporosis que reduce la actividad de los osteoclastos e incrementa la densidad ósea, se ha relacionado con osteonecrosis. (11)
- **Implicaciones odontológicas:** se debe hacer énfasis en el mantenimiento periodontal además de tener atención en pacientes que tienen tratamiento con bisfosfonatos además de otros medicamentos que inhiben la resorción además de ser constantemente monitoreados ante, aumento de volumen, dolor e infecciones cambio en tejidos blandos. (11)
- **Tratamiento:** se concentra en mantener la densidad ósea existente con ejercicios de soporte de peso combinados con entrenamiento de resistencia. el incremento del consumo de calcio y vitamina D en osteopenia como en osteoporosis. (11)

Los medicamentos usados para tratar la osteoporosis con bifosfonatos y calcitonina que aumentan la densidad del hueso al reducir la actividad de los osteoclastos, hormona paratiroidea que incrementa la formación del hueso y tratamiento de restitución de estrógenos que limita la disminución de la densidad ósea propia de la menopausia. (11)

2.2 Enfermedad de Paget

Trastorno esquelético que se distingue por resorción ósea seguida por crecimiento excesivo del hueso defectuoso. (11)

- **Etiología:** desconocida, se sugiere la participación de factores genéticos.
- **Modo de transmisión:** Alrededor del 15% al 40% de los individuos con esta enfermedad tienen algún pariente en primer grado que también padece la enfermedad, lo que sugiere una predisposición genética. (11)
- **Epidemiología:** afecta a un número mayor de varones que de mujeres, la enfermedad rara vez se identifica antes de los 25 años y la mayor parte de los casos se desarrolla después de los 60 años. (11)
- **Patogénesis:** al inicio la enfermedad causa resorción excesiva del hueso esponjoso que es sustituido por tejido conectivo vascularizado. Después de la resorción inicial, se forma hueso nuevo en una velocidad muy alta lo que produce aumento de volumen de los huesos afectados. El hueso nuevo tiene una estructura anómala, lo que lo hace más débil que el hueso normal, si bien está muy mineralizado los huesos más afectados son: columna, cráneo, esternón, pelvis y fémur, pero cualquier hueso puede afectarse. Entre el 5% y el 10% de los individuos con enfermedad grave desarrolla sarcoma osteogénico en las lesiones óseas. (11)
- **Manifestaciones periorales y orales:** la afectación de la maxila y la mandíbula genera volumen bilateral de la mandíbula, con incremento de la separación de los dientes y maloclusión, los pacientes pueden referir que las prótesis removibles no les quedan y que no pueden cerrar los labios, también pueden referir disfunción temporomandibular. En las radiografías intraorales y panorámicas es posible identificar pérdida de la lámina dura y el espacio del ligamento periodontal, así como

hipercementosis, o crecimiento excesivo del cemento además del aspecto algodonoso del hueso afectado. (11)

- **Implicaciones odontológicas:** el control del dolor puede ser importante si los nervios quedan pinzados por el hueso que se engrosa, además en la enfermedad de Paget se utilizan medicamentos que impiden la resorción y los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de osteonecrosis. (11)
- **Tratamiento:** bifosfonatos, que inhiben la pérdida ósea al disminuir la resorción del hueso y lentificar la formación de hueso nuevo. (11)

2.3 Hipercalcemia maligna

La hipercalcemia es una complicación de ocurrencia frecuente en la evolución de neoplasias malignas, requiere diagnóstico y tratamiento oportunos. (12)

La hipercalcemia depende de la resorción ósea producida por el tumor primitivo o metastásico, otras reabsorciones óseas dependen de: de mecanismos humorales si hay una aparente invasión ósea. (12)

La hipercalcemia se produce cuando los mecanismos que producen la reabsorción e inflamación ósea son más intensos que los que regulan la osteogénesis y la excreción de calcio, varios factores individuales son importantes, tanto en términos del nivel de calcemia en cuanto al cuadro clínico, los factores como nivel de proteínas séricas, electrolitos incluyendo magnesio, balance ácido-base, hidratación, la función enfermedades intercurrentes y la inmovilización prolongada (que reduce que no haya formación de hueso) pueden ser causantes de la enfermedad. El estrógeno puede estimular la resorción ósea y ambos revierten la fase osteoblástica y osteoclástica que produce hipercalcemia. (12)

El mecanismo molecular por el cual la metástasis produce reabsorción y pérdida ósea y consecuente hipercalcemia aún no está bien definido. (12)

2.4 Enfermedad ósea metastásis

La enfermedad ósea metastásica es un padecimiento frecuente en pacientes con diagnóstico de cáncer, el sitio más común donde se llega a localizar es la columna vertebral siendo los tumores de mama, próstata y pulmón los que mayor afectación presentan. El sexo masculino tiene una mayor incidencia. (13)

Los avances tecnológicos nos otorgan la posibilidad de obtener estudios de imagen con la más alta calidad de visualización de tejidos blandos y óseos de la columna vertebral en toda su extensión, la disponibilidad de implantes y materiales de instrumentación nos permiten escisiones y estabilización de los segmentos. (13)

2.5 Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia maligna hematológica más común en todo el mundo. Aunque sigue siendo una enfermedad incurable, la supervivencia global de los pacientes se ha duplicado en la última década. (14)

La incidencia de MM ha aumentado en los últimos 20 años, particularmente en países de ingresos medios y medianos bajos. El acceso a pruebas de diagnóstico y pronóstico y la disponibilidad de atención eficaz varían significativamente en todo el mundo (14)

CAPÍTULO 3 ANTIRRESORTIVOS

3.1 Bisfosfonatos

Son la clase principal de fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas, se descubrió en 1960.(15) Se prescriben para prevenir la reabsorción ósea osteoclástica, el crecimiento de metástasis ósea y fracturas patológicas. Los fármacos se concentran en los osteoclastos y son incorporados por los osteoblastos a la matriz ósea, donde mantienen su actividad en el hueso durante muchos años, liberándose lentamente debido al recambio óseo, la inhibición de los osteoclastos retrasa también la cicatrización ósea. (1)

El riesgo es mayor con los bisfosfonatos más potentes: alendronato, pamidronato y zoledronato mayormente cuando se administra vía intravenosa y por tiempo prolongado.(1)

Porcentaje de casos de MRONJ en pacientes sin cáncer causada por diversos medicamentos para la osteoporosis

Fármaco	Dosis	Número de casos	Porcentaje
Alendronato	70 mg por semana	129	61%
Denosumab	60 mg cada 6 meses	76	36%
Risedronato	35 mg por semana	4	2%
Ibandronato	150mg por mes	2	1%
Raloxifeno	N/A	0	0%
rhpTH 1-34	N/A	0	0%
rhpTH 1-80	N/A	0	0%
Vitamina + calcio	N/A	0	0%

Tabla tomada de Marx 2022 (3)

Los bifosfonatos en el tratamiento de la osteopenia/osteoporosis se recetan principalmente como fármacos orales. Sin embargo, el medicamento intravenoso (IV) zoledronato, que se usa principalmente en pacientes con cáncer con metástasis óseas, también se usa para la osteoporosis en una dosis y frecuencia diferentes, es decir, 5 mg IV una vez al año. (3)

Los bifosfonatos son análogos no metabolizados del pirofosfato con un largo período de retención en el hueso (hasta 10 años). Hay dos tipos principales de bifosfonatos: los que contienen nitrógeno y los que no lo contienen, con subgrupos de administración oral o intravenosa. Los bifosfonatos menos potentes que no contienen nitrógeno (etidronato, clodronato, tiludronato) inducen la muerte de las células de los osteoclastos mediante la formación de metabolitos citotóxicos de los análogos de los bifosfonatos del trifosfato de adenosina (ATP) que interfieren con la actividad intracelular de enzimas metabólicas. (16)

Los bifosfonatos que contienen nitrógeno son más potentes (alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato, zoledronato) inhiben la síntesis de farnesil pirofosfato y bloquean la vía del mevalonato en los osteoclastos. Los bifosfonatos reducen la supervivencia y función de los osteoclastos, que forma parte del ciclo de remodelación ósea. Los osteocitos tienen una vida útil de 150 días, después de lo cual los osteoclastos reabsorben la matriz mineral del hueso y liberan proteína morfogénica ósea (BMP) y factores de crecimiento similares a la insulina, que a su vez inducen a las células madre locales a diferenciarse en osteoblastos y formar nueva matriz ósea. Sin resorción ósea y la liberación concomitante de BMP y factores de crecimiento, el hueso viejo no se elimina y no se forma osteoide nuevo. Por tanto, el hueso viejo sobrevive mucho más allá de su duración de vida programada. Este ciclo es importante para mantener las reservas y la disponibilidad óseas. Si la función osteocítica está gravemente alterada, la red capilar del hueso no se mantendrá y esto dará lugar a una necrosis avascular del hueso. (16)

Riesgo de dosificación de MRONJ después de la exposición a medicamentos para la osteoporosis

Fármaco	Comienzo de riesgo	Dosis media para MRONJ
Alendronato oral (70mg)	dosis 104	240 dosis
Zolendronato (4 o 5mg)	4ta dosis	9 dosis
Denosumab subcutáneo (60 mg cada 6 meses)	4ta dosis	8 dosis
Denosumab subcutáneo (120mg/mes)	2da dosis	3 dosis

Tabla tomada de Marx 2022 (3)

3.2 Alendronato

Bifosfonato nitrogenado análogo de lípidos fosfatados que inhiben la resorción ósea ya que actúa sobre los osteoclastos maduros o sobre sus precursores. (17) Inhibe a la enzima responsable de la biosíntesis de lípidos esenciales en el proceso postranscripcional de la proteína GTPasa la disminución de las concentraciones del segundo mensajero reduce la actividad osteoclástica de resorción ósea. (17)

Su administración repetida reduce la velocidad de formación de nuevas unidades remodeladoras de hueso, lo que conduce al aumento de la masa ósea después de varios meses de tratamiento. (17)

Los efectos del fármaco se pueden presentar semanas después de iniciar el tratamiento. Su absorción gastrointestinal es limitada y disminuye en presencia de alimentos, un 50% del fármaco absorbido se une al tejido óseo y el resto se elimina sin cambios en la orina. (17)

3.3 Pamidronato

Es un aminobifosfonatos que está indicado en el tratamiento de hipercalcemia inducida por tumores, metástasis ósea, mieloma múltiple y enfermedad de Paget del hueso.(18)

Es un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica ya que inhibe el acceso de los precursores de los osteoclastos al hueso y su posterior transformación en osteoclastos maduros y reabsorbibles. Tiene una fuerte afinidad por los tejidos calcificados y se elimina por excreción renal. (18)

Según Gucaip una única infusión de 60 mg de pamidronato fue más eficaz que el etidronato en el tratamiento de hipercalcemia relacionado con cáncer. (18)

Berenson y colegas demostraron que las infusiones mensuales brindan una protección significativa contra las complicaciones esqueléticas y una mejora en la calidad de vida en pacientes con mieloma múltiple estadio III. (18)

3.4 Risedronato

Bifosfonato nitrogenado análogo de lípidos fosfatados que inhiben la resorción ósea ya que actúa sobre los osteoclastos maduros o sobre sus precursores.(17)

La inhibición de la velocidad de resorción ósea conduce de manera indirecta a la formación del hueso de manera específica inhibe a la enzima responsable de la biosíntesis de lípidos esenciales en el proceso postranscripcional de la proteína GTPasa; la disminución de las concentraciones de este segundo mensajero reduce la actividad osteoclástica de resorción ósea. (17)

Su administración repetida reduce la velocidad de formación de nuevas unidades remodeladoras de hueso. lo que conduce al aumento de la masa ósea después de varios meses de tratamiento. Los efectos del fármaco se pueden presentar semanas después de iniciar el tratamiento. (17)

Su absorción gastrointestinal es limitada y su biodisponibilidad es baja (0.50% a 0.75%) la cual disminuye en presencia de alimentos, un 60% del fármaco absorbido se une al tejido óseo y el resto se elimina sin cambios en orina y su vida media de eliminación es de 480 h. (17)

3.5 Zoledronato

Bifosfonato nitrogenado análogo de lípidos fosfatados que inhiben la resorción ósea ya que actúa sobre los osteoclastos maduros o sobre sus precursores. (17)

La inhibición de la velocidad de resorción ósea conduce de manera indirecta a la formación del hueso de manera específica inhibe a la enzima responsable de la biosíntesis de lípidos esenciales en el proceso postranscripcional de la proteína GTPasa; la disminución de las concentraciones de este segundo mensajero reduce la actividad osteoclástica de resorción ósea. (17)

Su administración repetida reduce la velocidad de formación de nuevas unidades remodeladoras de hueso. lo que conduce al aumento de la masa ósea después de varios meses de tratamiento. (17)

- Inhibe la resorción ósea sin alterar la formación, mineralización o las propiedades mecánicas del hueso. (17)
- En pacientes con hipercalcemia con tumor maligno, la normocalcemia se observa en 7 a 10 días con una duración de 30 días. (17)
- En pacientes con enfermedad de Paget la reducción de los marcadores de resorción ósea se observan en 3 a 5 días. (17)
- Después de una infusión intravenosa 22% se une a proteínas, se disminuye rápidamente en el tejido óseo de donde se libera lentamente no se biotransforma. (17)
- Se elimina sin cambios en la orina con una vida media de eliminación de 146h. (17)
- Inhibe la actividad osteoclástica e induce la apoptosis de los osteoclastos, al unirse ávidamente a la matriz ósea, el ácido zoledrónico inhibe la resorción osteoclástica del hueso y cartílago mineral.(18)
- Es superior al pamidronato en el tratamiento de la hipercalcemia de tumores malignos.(18)

2.6 Denosumab

Son inhibidores directriz del ligando RANK, son fármacos antiosteoclasticos si bien provocan apoptosis a los osteoclastos mientras reabsorben el hueso la acción principal del denosumab es reducir el número inhibiendo su desarrollo y neutralizar la acción del ligando RANK producido por el cáncer. (3)

Se une al RANKL una proteína transmembranal fundamental para la supervivencia de los osteoclastos, el denosumab evita que RANKL active el receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) en la superficie de los osteoclastos y por tanto modula la resorción ósea y la liberación de calcio del hueso. (18)

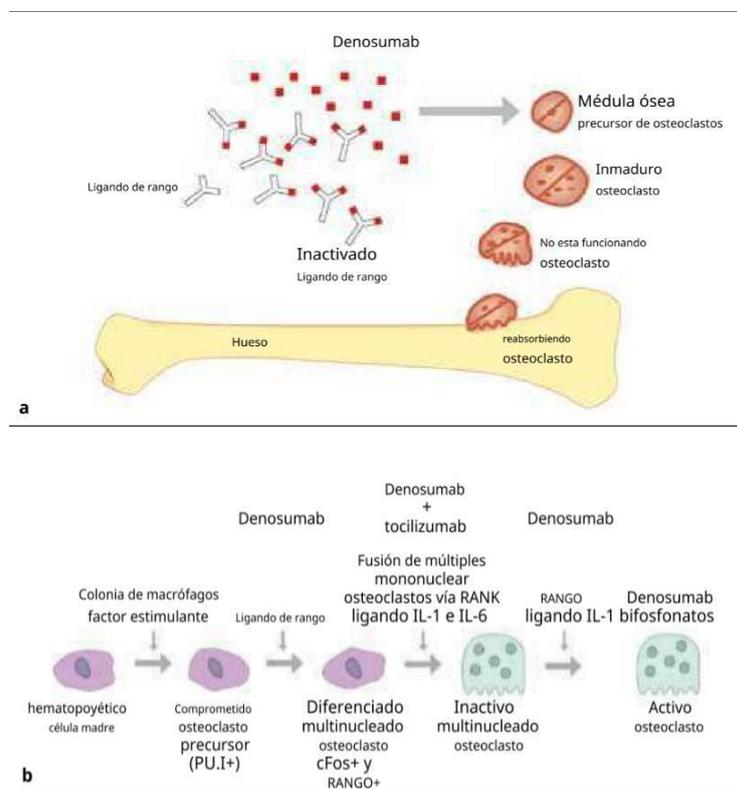


Figura (a) La inhibición del ligando RANK por parte de denosumab afecta a los precursores de osteoclastos mononucleares en la médula ósea, a los osteoclastos en desarrollo en la médula ósea, a los osteoclastos en maduración y a los osteoclastos multinucleares adultos.

Figura (b) Debido a que el ligando RANK es necesario en la mayoría de las fases del desarrollo y madurez de los osteoclastos, los inhibidores del ligando RANK como el denosumab tiene un profundo efecto negativo sobre la remodelación y renovación ósea.

Imagen tomada de Marx 2022 (3)

Es administrada por vía subcutánea con una dosis estándar de 120 mg una vez cada 4 semanas cuando se utiliza para el tratamiento de la enfermedad ósea osteolítica maligna. (18)

Ha sido aprobada por la FDA en una dosis más baja de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses para el tratamiento de osteoporosis. (18)

El denosumab se asocia con mayor densidad mineral ósea y una reducción en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en pacientes tratados contra cáncer de próstata. (18)

**AGENTES ANTIRRESORTIVOS APROBADOS POR LA ADMINISTRACIÓN
DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS DE LOS EU.**

Agentes	Indicaciones oncológicas
Pamidronato	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipercalcemia inducida por tumores ● Metástasis predominantemente líticas de tumores sólidos y mieloma múltiple
Zoledrónico	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipercalcemia maligna ● Mieloma múltiple ● Pacientes con metástasis ósea documentadas de tumores óseos (junto con terapia antineoplásica estándar) ● Paciente con cáncer de próstata que presentar enfermedad progresiva después del tratamiento con al menos una terapia hormonal
Denosumab	<ul style="list-style-type: none"> ● Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos ● Tratamiento de tumor óseo de células gigantes ● Tratamiento de hipercalcemia de tumores malignos resistentes al tratamiento con bisfosfonatos

Tabla tomada de Mehrotra 2015 (18)

Para denosumab, la vía de administración subcutánea el tratamiento es la misma para pacientes con osteopenia/osteoporosis que para pacientes con cáncer. Aquí la diferencia en toxicidad está relacionada con la dosis (60 mg frente a 120 mg) y la frecuencia de administración (una vez cada 6 meses frente a una vez por mes. (18) Es importante señalar que el cambio de un bifosfonato a denosumab puede aumentar la rapidez con que se desarrolla MRONJ (por sus siglas en ingles Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw). (3)

CAPÍTULO 4 ANTIANGIOGÉNICOS

Utilizados en terapias para tratar el cáncer. Los fármacos antiangiogénicos que se sabe que causan osteonecrosis por sí solos son bevacizumab y sunitinib. (3) Como resultado de la importancia de la vasculatura para la cicatrización de heridas se ha planteado la hipótesis de que los fármacos que alteran la vascularización normal pueden afectar al riesgo de ONM.(19)

La angiogénesis implica el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que ayudan al crecimiento de un tumor, al igual que pueden funcionar como recursos para que las células cancerígenas hagan metástasis.(20)

Actualmente se han aprobado varios inhibidores de la angiogénesis para el tratamiento de una amplia gama de tipos de cáncer y algunas enfermedades oculares por lo que muchos pacientes han sido tratados con los agentes para tumores sólidos, locales y metastásicos sin embargo varios mediadores como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus señales correspondientes están predominantemente involucrados en este proceso.(20)

4.1 Inhibidores de la tirosina quinasa (TKI)

Son agentes químicos que inhiben la actividad quinasa de los receptores tirosina quinasa, la mayoría son inhibidores de moléculas pequeñas con potente actividad inhibitoria en el sitio de unión catalítico de dominio intracelulares VEGFR-2. (20)

La primera generación de TKI antiangiogénicos, como sunitinib sorafenib pazopanib también tiene una gama más amplia de objetivos de quinasa cPDGR C-KIT, FT3 RET CSF1R además de los EGFR. (20)

4.2 Agentes biológicos proteicos (PBA)

Incluye anticuerpos mononucleares (mab) como bevacizumab y zivafibereceptor el primero actúa alterando la función del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el segundo es una proteína de fusión recombinante que funciona como un receptor señuelo de VEGF, uniéndose a VEGF, VEGF-B y placentario factor de crecimiento (PIGF). (20)

Se han identificado varios efectos adversos mediante el uso de la terapia antiangiogénica hipertensión, eventos tromboembólicos, trombocitopenia y osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos. (20)

Los fármacos antiangiogénicos se han relacionado a MRONJ (por sus siglas en inglés Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw) ya que la inhibición de la angiogénesis afecta negativamente a la capacidad del hueso para regenerarse, remodelarse y aumenta la susceptibilidad a las sobreinfecciones. (20)

Los dos fármacos que se han visto relacionados con MRONJ es bevacizumab y sunitinib que se usan para el tratamiento del cáncer, el primero es un anticuerpo humanizado, fue aprobado como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal en combinación con quimioterapia estándar. (20)(21)

Inhibe el crecimiento tumoral por el bloqueo de la función del VEGF, un potente mitógeno y activador de los pericitos y células endoteliales al que se unen en su fase soluble. Se ha demostrado su eficacia en otros tumores como el renal, pulmón, ovario, y mama.(21)

Normalmente se administra vía intravenosa según el peso, pero lo más común es 500 mg cada 2 semanas, los casos notificados de MRONJ por este fármaco se encuentran en su mayoría en estadio I responde a la interrupción ya sea con estabilización, secuestro extirpación quirúrgica local. (3)

Sunitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que se administra principalmente a pacientes con cáncer renal inhibe varios factores de crecimiento requeridos por el cáncer, pero parece tener más efecto sobre VEGF. Tiene más casos notificados de MORNJ que bevacizumab los casos de MRONJ son en estadio II y III es un medicamento que se toma en dosis diarias entre 12.5mg y 50 mg durante nueve ciclos de 6 semanas la interrupción del fármaco parece detener la progresión de MRONJ. (3)

CAPÍTULO 5 OSTEONECROSIS MEDICAMENTOSA

5.1 Antecedentes

EN 1845 se documentaron numerosos casos de necrosis mandibular en cerrilleros y mineros de fosfato, las cerillos se sumergían en un compuesto de fosfato, los mineros respiraban vapores de fósforo mientras trabajaban, la exposición diaria crónica a los fosfatos provocó una acumulación de compuestos de fosfato en el hueso (mandíbula/maxila) que finalmente provocó el trastorno ocupacional “mandíbula fosfatada“ esta condición provocaba mucho dolor acompañado de secreción fétida. Los primeros casos de “mandíbula fosfy” se trataron con enfoque similar a la osteoradionecrosis. (16)

En 2003 Marx informó 36 casos de osteonecrosis de la mandíbula relacionados con ácido zoledrónico o pamidronato, donde observó exposición ósea con presencia de dolor que no respondía a tratamiento médico o quirúrgico.(4)

Afectando principalmente a pacientes que tenían tratamiento con bisfosfonatos de modo intravenoso, poco después comenzaron a aparecer casos similares con bisfosfonatos orales y denosumab. Aunque el mecanismo de acción de estos fármacos puede diferir, ambos implican la inhibición de los osteoclastos y la alteración del recambio óseo y la cicatrización normal. (5)

5.2 Definición

En 2014 la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS por sus siglas en ingles American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) propuso el término “osteonecrosis de la mandíbula relacionados con medicamentos” (MRONJ). (4) Se han propuesto muchas otras definiciones como DIONJ (osteonecrosis de los maxilares inducida por fármacos) propuesto en 2003 por Marx, BAONJ (osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos) y CONJ (quimio-osteonecrosis de los maxilares).(3)

La MRONJ se asocia con terapias antirresortivas y antiangiogénicas.(2)

Robert Marx la definió como: hueso expuesto que no cicatriza en mandíbula o maxila que está presente durante más de 8 semanas en una persona que recibió

un medicamento sistémico que se sabe que causa ONM (osteonecrosis mandibular) en pacientes sin cáncer oral y sin tratamiento de radioterapia.(3)

También se puede definir como hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial durante al menos 8 semanas en pacientes que recibieron un medicamento antirresortivo por cáncer de hueso primario o metastásico, osteoporosis o enfermedad de Paget, sin antecedentes de radioterapia en la mandíbula y maxila. Recientemente la AAOMS (por sus siglas en ingles American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) revisa la definición para incluir hueso expuesto o hueso que puede ser sondado a través de una fistula intraoral o extraoral en pacientes que toman medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos, esto se añadió debido a la importancia clínica del “hueso sondado” ya que no siempre se observa hueso francamente expuesto pese a que es notablemente necrótico y radiográficamente similar.(22)

5.3 Clasificación

Un sistema de clasificación clínica desarrollado por Ruggiero y colegas, adoptado por la AAOMS en 2006 y actualizada en 2014 ha servido para categorizar a los pacientes con MRONJ (por sus siglas en ingles Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw), dirigir pautas de tratamiento racional y recopilar datos para evaluar el pronóstico y los resultados del tratamiento en pacientes que han usado medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos.(2)

Los pacientes sin evidencia de hueso expuesto o necrótico se consideran “en riesgo” si han estado expuestos a medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos.(2)

Se debe tomar en consideración el tipo de medicamento utilizado a qué dosis y vía de administración además del tiempo en que se administró para valorar el riesgo de tener osteonecrosis tras un tratamiento dental.(2)

En 2009 la AAOMS (por sus siglas en ingles American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) creó una categoría de etapa 0 para agregar a los

pacientes en riesgo con signos y síntomas no específicos como dolor, formación de abscesos, función sensorial alterada u osteoesclerosis, pero sin presentar evidencia clínica de necrosis o hueso expuesto desde entonces se observó que el 50% de los pacientes en etapa 0 progresaron a las etapas 1,2,3 por lo que aún sigue en investigación el grado de progresión de esta etapa a ONM. En 2017 la AAOMS redefinió la etapa 0 para agregar signos radiográficos adicionales.(2)

ESTADIO 0 (VARIANTE NO EXPUESTA)	
DEFINICIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ● Paciente sin evidentemente clínica de hueso necrótico o expuesto. ● Presenta síntomas clínicos y radiográficos inespecíficos.
SÍNTOMAS	<ul style="list-style-type: none"> ● Odontalgia no explicada por una causa odontogénica. ● Dolor óseo sordo y doloroso en la mandíbula que puede irradiarse a la región temporomandibular. ● Dolor sinusal que puede estar asociado con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar. ● Función neuro sensorial alterada.
HALLAZGOS CLÍNICOS	<ul style="list-style-type: none"> ● Movilidad dental no explicada por enfermedad periodontal. ● Fístula periapical/periodontal que no está asociada con necrosis pulpar atribuida a caries, traumatismo o restauraciones.
HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS	<ul style="list-style-type: none"> ● Pérdida o reabsorción de hueso alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica. ● Cambios en el patrón trabecular: hueso denso y sin hueso nuevo en los alvéolos de extracción. ● Regiones de osteosclerosis que afectan al hueso alveolar y/o hueso basilar circundante. ● Engrosamiento/oscorecimiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del tamaño del espacio del ligamento periodontal)

Tabla tomada de Ruggiero2015 (2)

ESTADIO I	
DEFINICIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes que presentan hueso expuesto y necrótico o fístula que penetra en el hueso.
SÍNTOMAS	<ul style="list-style-type: none"> ● Suelen ser asintomáticos. ● No tienen evidencia de infección o inflamación significativa de los tejidos blandos regionales o adyacentes. ● Es posible presentar síntomas de dolor antes del desarrollo de cambios radiográficos.
HALLAZGOS CLÍNICOS	<ul style="list-style-type: none"> ● Hueso expuesto y necrótico o fístula que penetra en el hueso.
HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS	<ul style="list-style-type: none"> ● También pueden presentar los hallazgos radiográficos mencionados para el estadio 0 dentro de la región del hueso alveolar. ● Pérdida o reabsorción de hueso alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica. ● Cambios en el patrón trabecular: hueso denso y sin hueso nuevo en los alvéolos de extracción. ● Regiones de osteosclerosis que afectan al hueso alveolar y/o hueso basilar circundante. ● Engrosamiento/oscurcimiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del tamaño del espacio del ligamento periodontal).

Tabla tomada de Ruggiero2015 (2)



Estadio I de MRONJ Marx 2022 (3)

ESTADIO II	
DEFINICIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ● Hueso expuesto y necrótico o fístula que penetra en el hueso con evidencia de infección.
SÍNTOMAS	<ul style="list-style-type: none"> ● Suelen ser sintomáticos y presentan dolor, inflamación de los tejidos blandos adyacentes o regionales, o infección secundaria
HALLAZGOS CLÍNICOS	<ul style="list-style-type: none"> ● Hueso expuesto y necrótico o fístula que penetra en el hueso con evidencia de infección ● Eritema en las regiones del hueso expuesto. ● Puede presentar drenaje purulento.
HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS	<ul style="list-style-type: none"> ● También pueden presentar los hallazgos radiográficos mencionados para el estadio 0 dentro de la región del hueso alveolar. ● Pérdida o reabsorción de hueso alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica. ● Cambios en el patrón trabecular: hueso denso y sin hueso nuevo en los alvéolos de extracción. ● Regiones de osteosclerosis que afectan al hueso alveolar y/o hueso basilar circundante. ● Engrosamiento/oscurcimiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del tamaño del espacio del ligamento periodontal).

Tabla tomada de Ruggiero 2015 (2)



Estadio II de MRONJ Marx 2022 (3)

ESTADIO III	
DEFINICIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes que presentan hueso expuesto y necrótico o fístula que penetra en el hueso con presencia de dolor e infección.
SÍNTOMAS	<ul style="list-style-type: none"> ● Evidencia de dolor asociado con inflamación de los tejidos blandos adyacentes o regionales o infección secundaria.
HALLAZGOS CLÍNICOS	<ul style="list-style-type: none"> ● Pueden presentar además de uno o más de los siguientes: ● Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar, es decir el borde inferior y la rama de la mandíbula, el seno maxilar. ● Fractura patológica. ● Fístula extraoral. ● Comunicación oral-antral/oral/nasal. ● Osteomielitis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el suelo del seno.
HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS	<ul style="list-style-type: none"> ● También pueden presentar los hallazgos radiográficos mencionados para el estadio 0 dentro de la región del hueso alveolar. ● Pérdida o reabsorción de hueso alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica. ● Cambios en el patrón trabecular: hueso denso y sin hueso nuevo en los alvéolos de extracción. ● Regiones de osteosclerosis que afectan al hueso alveolar y/o hueso basilar circundante. ● Engrosamiento/oscurcimiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del tamaño del espacio del ligamento periodontal).

Tabla tomada de Ruggiero2015 (2)

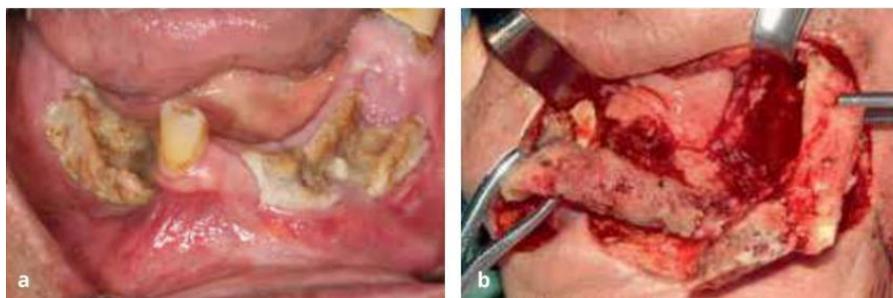


Figura (a) DIONJ en estadio III debido a zolendronato IV a 5mg/año después de seis meses.
Figura (b) DIONJ extenso en estadio III con fractura patológica por denosumab administrada como remplazo de zolendronato.

Imagen tomada de Marx 2022 (3)

Robert E. menciona el siguiente sistema de clasificación de los estadios en su libro osteonecrosis de la mandíbula inducida por medicamentos, como diagnosticar prevenirlo y tratarlo. (3)

Etapa	Descripción
Etapa 0	Evidencia radiográfica y/o clínica de toxicidad ósea alveolar sin exposición ósea, esto a menudo se reconoce como esclerosis de la lámina dura y ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal. A menudo se observa sintomáticamente como, dolor óseo profundo o dolor dental, movilidad dental no atribuida a causas más obvias. esta etapa debe tomarse como precaución de que puede quedar hueso expuesto si se somete a cualquiera de los factores iniciadores.
Etapa I	Hueso expuesto limitado a un cuadrante.
Etapa II	Hueso expuesto en dos cuadrantes.
Etapa III	Hueso expuesto en 3 o cuadrantes o osteomielitis hasta el borde inferior de la mandíbula o fractura patológica o extensión en el seno maxilar.

5.4 Factores de riesgo

Se han identificado una serie de factores de riesgo potenciales asociados a osteonecrosis mandibular, estos incluyen: antecedentes de traumatismos dentoalveolar, la dosis y vía de administración y el tipo de bifosfonatos. el trauma dentoalveolar reciente fue el factor de riesgo más prevalente constante, duración de la exposición a los bisfosfonatos también parece estar relacionada con la probabilidad de desarrollar osteonecrosis, los regímenes de tratamiento más prolongados se asocian a un mayor riesgo de ONM además los bisfosfonatos intravenosos más potentes como el pamidronato y especialmente el zolendronato son más riesgosos que los orales.(23)

- **Extracción dental**

El factor de riesgo inicial más común para DIONJ (por sus siglas en ingles Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws)es la extracción de piezas dentales ya que crea una mayor necesidad de recambio óseo, que es posible que el hueso alveolar no pueda satisfacer, en el 61% de casos de extracciones dentales procedió a osteonecrosis.(3)

- **Oclusión traumática/espontánea**

Según Robert E. alrededor de 30% de los casos con DIONJ en pacientes que llevaron tratamiento con bisfosfonatos está relacionada con oclusión traumática. El 50% de los casos de DIONJ por cualquier fármaco ocurren en el área lingual posterior de la mandíbula donde la amplia tabla oclusal de los molares y la carga axial de las fuerzas oclusales se dirigen a la corteza lingual, en estos mismos casos se observa a menudo el patrón de desgaste y los hábitos de bruxismo.(3)

- **Inflamación crónica**

La inflamación crónica por enfermedad periodontal no tratada es un factor iniciador o contribuye a otro factor inicial, la inflamación aumenta la tasa de recambio del hueso alveolar mediada por osteoclastos, lo que hace que el hueso muera si se carga con un bifosfonato o si la población de osteoclastos disminuye con denosumab.(3)

- **Intrusión quirúrgica en hueso alveolar**

Al igual que las extracciones dentales muchos otros procedimientos odontológicos resultan en DIOMJ (biopsias de hueso alveolar, alargamiento de corona, cirugía periodontal ósea, colocación de implante) puesto que imparten un grado de traumatismo al hueso el cual crea una necesidad de remodelación ósea que estos fármacos inhiben.(3)

La Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS por sus siglas en inglés American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) agrupó los factores de riesgo para el desarrollo de MRONJ en 3 tipos principales:

Relacionados con medicamentos

(Potencia y duración, del tratamiento con bisfosfonatos) entre pacientes con cáncer, pacientes con osteoporosis, pacientes con enfermedad ósea no maligna.(16,24)

Se ha demostrado que el tipo de bisfosfonatos y la duración de la exposición influyen en el desarrollo de la osteonecrosis, los bisfosfonatos que contienen

nitrógeno, pamidronato y alendronato ha sido descritos como los principales en causar MRONJ. (16,24)

Sugirieron que el riesgo a desarrollar osteonecrosis es 10 veces mayor con ácido zoledrónico que con pamidronato. Una posible explicación es el efecto inhibitor más potente del zoledronato sobre el recambio óseo en comparación con el pamidronato que conduce a una mayor fragilidad ósea. (16)

Los regímenes más prolongados y de vía intravenosa se asocian a un riesgo mayor de tener MRONJ. (16)

Factores locales

(Anatomía local, traumatismo debido a cirugía dentoalveolar)

- Operaciones dentoalveolares
- Factores anatómicos
- Enfermedad bucal concomitante

Factores demográficos y sistémicos

(edad, raza, diagnóstico de cáncer, diagnóstico de osteoporosis) (16)

Se han considerado otros factores de riesgo tales como:

- Tratamiento intravenoso con dosis elevadas de bisfosfonatos
- Inmunosupresión por quimioterapia o esteroides
- Anemia
- Cirugía odontológica o sepsis, dentaduras mal adaptadas de higiene oral defectuosa
- Pacientes de sexo femenino
- Pacientes mayores
- Tabaquismo (1)



Figura (a) DIONJ iniciada tras una cirugía ósea periodontal.

Figura (b) DIONJ iniciada por una extracción dental.

Figura (c) La DIONJ clínica se observa con mayor frecuencia en la corteza lingual opuesta a los molares

Figura (d) DIONJ adyacente al molar con evidencia de desgaste severo.

Figura (mi) La carga axial de los molares se dirige a la corteza lingual y es responsable de la alta incidencia de DIONJ en esa ubicación.

Imagen tomada de MRONJ Marx 2022 (3)

5.5 Fisiopatología

El mecanismo por el cual los bisfosfonatos causan osteonecrosis es incierto un proceso de patogénesis propuesto sugiere que la potente inhibición de la función osteoclástica medida por bisfosfonatos conduce a una disminución de la resorción ósea e inhibe la remodelación del recambio óseo normal lo cual resulta en áreas de acumulación de microdaños y reducción de algunas propiedades mecánicas del hueso lo que puede provocar el desarrollo de inflamación y áreas expuestas del hueso que no cicatriza. (16)

Marx sugirió que la osteonecrosis es el resultado de osteopetrosis local, sin embargo, existen otras afecciones sistémicas que pueden relacionarse con una disminución del recambio óseo tales como el hipotiroidismo.(16)

La AAOMS (por sus siglas en inglés American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) en el 2014 a partir de estudios en animales adquirió un conocimiento significativo sobre la fisiopatología de la MRONJ.

Tanto los estudios en animales como en humanos sugieren que un mecanismo antirresortivo junto con inflamación o infección es suficiente para producir MRONJ. A medida en que continúan las investigaciones se considera que la

osteonecrosis es más multifactorial se han propuesto múltiples hipótesis sobre la fisiopatología general de esta enfermedad.(20)

- **Inhibición de la remodelación ósea**

Los medicamentos antirresortivos incluidos los bisfosfonatos (BF) y el denosumab tienen efectos directos sobre la formación, diferenciación o función de los osteoclastos.(20)

En la osteoporosis los BF son una terapia de primera línea para disminuir la remodelación ósea, aumentar la densidad mineral ósea y disminuir la fractura vertebral y de hueso largo, los BF en dosis más elevadas se también se utiliza en tumores malignos óseos primarios y metástasis ósea. (20)

El uso de DMB solo ha sido aprobado para su uso desde 2010 su uso ha aumentado significativamente tanto para la osteoporosis como para la enfermedad maligna. (20)

Las muestras de hueso humano también muestran un número mayor de osteoclastos no funcionales que rodean el hueso necrótico en pacientes tratados con BF reforzando así la inhibición de la remodelación ósea como hipótesis principal en la fisiología de MRONJ. (20)

- **Inflamación o infección**

Pese a que se ha demostrado que la extracción dental es el principal evento desencadenante del desarrollo de MRONJ, se ha demostrado que la mayoría de los dientes extraídos tenían enfermedad periodontal o periapical persistente. (20)

La presencia de citocinas inflamatorias, específicamente en el sitio MRONJ también respalda el importante papel de la inflamación como prueba del aumento de la inflamación sistémica y su contribución al desarrollo de MRONJ

La reducción de los marcadores inflamatorios minimizó la prevalencia de MRONJ. (20)

La presencia de bacterias en el hueso necrótico expuesto también contribuye en la gravedad de la enfermedad donde el dolor y los signos de infección definen la etapa 2 de MRONJ ya que la mala higiene bucal y la presencia de biopelícula están asociadas con el desarrollo de MRONJ. (20)

- **Inhibición de la angiogénesis**

Los modelos animales demuestran una disminución de vascularización en los sitios de MRONJ y una disminución de los microvasos durante las primeras etapas de curación ósea, además la angiogénesis que normalmente se observa durante la curación del alveolo de extracción es inhibida por los BF y se ha demostrado que tanto los BF como el DMB disminuyen el área arterial, el área venosa, y la vascularidad general de los tejidos periodontales durante el desarrollo temprano y tardío de MRONJ. (20)

Los medicamentos antiangiogénicos como los inhibidores del receptor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los inhibidores del receptor de tirosina quinasa y los fármacos inmunomoduladores pueden asociarse con MRONJ. (20)



DIONJ causada por bevacizumab

Imagen tomada de Marx 2022 (3,11)

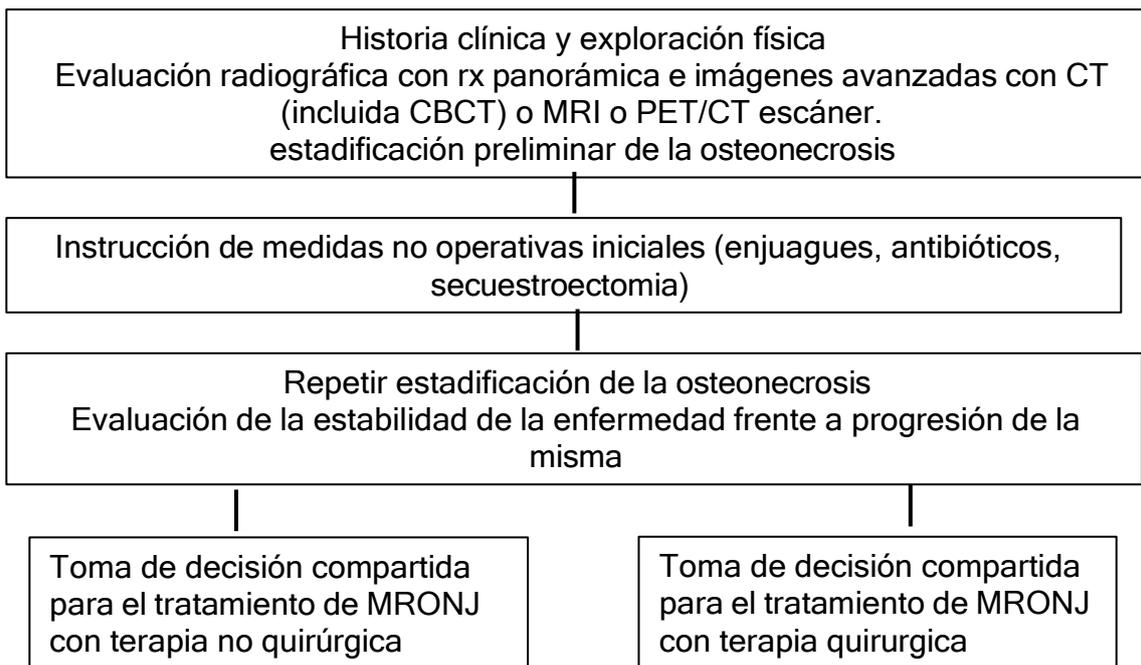
CAPÍTULO 6 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

6.1 Diagnóstico

Para un correcto diagnóstico de MRONJ es primordial realizar una historia clínica detallada al igual que una inspección intraoral exhaustiva por lo cual la asociación dental americana (ADA) emite algunas recomendaciones generales para el manejo de pacientes que han recibido medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos. (11)

- Realizar una exploración integral a todos los pacientes que no se han sometido a una atención odontológica antes del tratamiento o en fases tempranas.
- Realizar revisiones periódicas durante el tratamiento.
- Hacer énfasis en el mantenimiento de tejidos orales saludables mediante prácticas de higiene oral.
- Mantener al odontólogo al tanto de cualquier anomalía en boca
- minimizar la manipulación quirúrgica.
- Realizar la cirugía de manera localizada para poder vigilar la cicatrización antes de llevar a cabo un procedimiento más amplio.
- Prescribir enjuagues con clorhexidina dos veces al día durante el periodo de recuperación de dos meses y prescribir antibióticos orales tanto antes como después de la cirugía. (11)

Evaluación inicial



Esquema tomado de Ruggiero et al. 2022 (24)

Los odontólogos deben tener en cuenta el riesgo de MRONJ al realizar el consentimiento informado, así como al realizar la historia clínica.

Se debe considerar un diagnóstico de MRONJ si un paciente presenta los siguientes criterios:

- Tratamiento actual o previo con agentes antirresortivos y/o antiangiogénicos.
- Hueso expuesto o que puede ser sondeado a través de una fistula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas.
- Que no haya antecedentes de radioterapia, ni enfermedad metastásica evidente en los maxilares.
- El diagnóstico diferencial debe excluir osteitis alveolar, sinusitis, gingivitis/periodontitis. (2)

Estrategias de prevención de MRONJ

<p>Preterapia (enfermedad no maligna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Educar al paciente sobre los riesgos potenciales asociados con terapia antirresortiva a largo plazo ● La optimización de la salud dental puede ocurrir simultáneamente
<p>Preterapia (enfermedad maligna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Educar a los pacientes sobre el mayor riesgo de MRONJ y la importancia de una atención dental reglamentada ● Optimización de la salud dental previa al inicio del tratamiento antirresortivo si las condiciones sistémicas lo permiten (extracción de dientes no restaurables o de mal pronóstico).
<p>Durante la terapia antirresortiva (enfermedad no maligna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● No hay alteración del plan operativo para la mayoría de los pacientes. ● Las consideraciones incluyen el cronograma de medicamentos, la duración de la terapia, las comorbilidades, otros medicamentos (especialmente quimioterapia, esteroides o antiangiogénicos), el grado de infección/ inflamación subyacente y el alcance de la cirugía a realizar. Las vacaciones de drogas son controvertidas. ● BTM† no son una herramienta útil para evaluar el riesgo de MRONJ.
<p>Durante la terapia antirresortiva/ terapias dirigidas (enfermedad maligna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Educar a los pacientes sobre el mayor riesgo de MRONJ en el contexto de una enfermedad maligna. ● Educar al paciente sobre la importancia de la prevención y el cuidado dental reglamentado. ● Evite la cirugía dentoalveolar si es posible. ● Considere técnicas de retención de raíces para evitar extracciones. ● Los implantes dentales están contraindicados. ● Las vacaciones de drogas son controvertidas.

Tabla tomada de Ruggiero et al 2022 (24)

Robert E menciona una guía para el cuestionario en la historia clínica a pacientes con antecedentes de osteopenia/ osteoporosis:

- ¿Estás actualmente en tratamiento por osteopenia u osteoporosis?
- ¿Ha recibido tratamiento por osteopenia u osteoporosis en el pasado o actualmente? Si es así ¿cuál es el nombre del medicamento? ¿fue tratamiento vía intravenoso o vía oral? De forma oral (alendronato,

risedronato, e ibandronato) vía intravenosa por debajo de la piel (denosumab) infusión intravenosa una vez al año (zolendronato)

- ¿Cuánto tiempo lleva recibiendo el medicamento?
- ¿Cuándo fue la última vez que recibió el medicamento?
- ¿Tiene el hábito de rechinar los dientes (bruxismo)? (3)

puntos clave del examen clínico oral para evaluar DIONJ:

- Examinar minuciosamente las áreas linguales posteriores retrayendo la lengua
- Busque áreas sutiles u obvias de hinchazón, enrojecimiento, tejido de granulación y fístulas debajo de las cuales puede existir hueso expuesto.
- Examinar si existe movilidad dental.
- Buscar fístula cutánea.
- Examinar si existe torus presente.
- Busque hueso expuesto en áreas de cirugía oral reciente, especialmente en alvéolos de extracción.
- Examinar cuidadosamente la oclusión en busca de desgastes exclusivo, contactos prematuros y aparatos mal ajustados. (3)

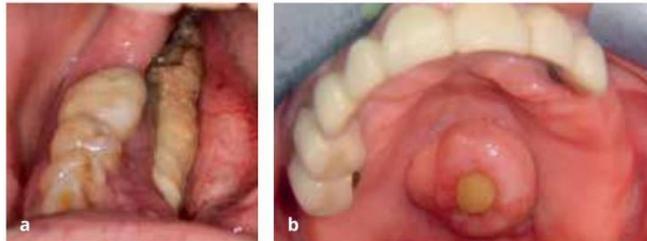


Figura (a) Sitio más común para DIONJ es la corteza lingual mandibular posterior

Figura (b) Torus, sitio frecuente para DIONJ

Imagen tomada de Marx 2022 (3)

6.2 Imagenología

Las características radiográficas de MRONJ siguen siendo relativamente inespecíficas, la radiografía simple no suele demostrar ninguna anomalía en las primeras etapas de la enfermedad debido al grado limitado de descalcificación presente por lo que, son herramientas deficientes de detección para esta enfermedad. Sin embargo, los hallazgos en las radiografías panorámicas, como la osteoesclerosis localizada o difusa o el engrosamiento de la lámina dura, pueden predecir sitios futuros de hueso necrótico expuesto. Poca o nula osificación en un sitio de extracción anterior también puede representar un signo radiográfico temprano.(2)

Los hallazgos en la tomografía computarizada (TC) tampoco son específicos, pero esta modalidad es significativamente más sensible a los cambios en la mineralización ósea por lo que es más probable que demuestre áreas de esclerosis focal, lámina dura engrosada, formación temprana de sequestro y presencia de reacciones reactivas. (2)



Exploración coronal de haz cónico en un paciente con MRONJ en estadio III. Hay opacificación parcial del seno maxilar derecho, con sequestro del hueso alveolar maxilar que se extiende hasta el suelo del seno

Imagen tomada de Ruggiero 2015 (2)

Puntos radiográficos para buscar en radiografía panorámica:

- Esclerosis de la lámina dura.
- Áreas difusas de osteoesclerosis.
- Áreas de osteomielitis.
- Una alteración en el patrón óseo trabecular normal.
- Irregularidad inicial que separa la corteza lingual en una o más áreas de la mandíbula.
- Una alteración en el suelo del seno maxilar o una opacidad dentro del seno maxilar.
- Osteomielitis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o una fractura patológica.(3)



Radiografía panorámica que demuestra osteoesclerosis focal, retraso en la curación en el sitio de extracción y osificación deficiente, un paciente con mielomamúltiple y antecedentes de 3 años de tratamiento con zolendronato intravenoso. El diente había sido extraído años antes de que se tomara esta radiografía.

Imagen tomada de Ruggiero 2015 (2)

6.3 Tratamiento

La AAOMS (por sus siglas en inglés American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) ha desarrollado una serie de algoritmos de tratamiento para agilizar la evaluación y las estrategias de manejo para pacientes con MRONJ, estas estrategias se basan en una revisión actual de las terapias operatorias y no operatorias y sus resueltos asociados procurando que sean aceptables para cada etapa de la enfermedad. (24)

Etapa	Tratamiento
En riesgo	<ul style="list-style-type: none">● Educación al paciente sobre los riesgos de MRONJ● Prevención: antes de cualquier tratamiento con antirresortivos iniciar tratamiento odontológico
Etapa 0	<ul style="list-style-type: none">● Manejo sistémico incluido el uso de analgésicos y antibióticos
Etapa 1	<ul style="list-style-type: none">● Enjuague bucal antibacteriano● Seguimiento clínico trimestral.● Educación del paciente y revisión de las indicaciones para continuar el tratamiento con bifosfonato
Etapa 2	<ul style="list-style-type: none">● Tratamiento sintomático con antibióticos orales de amplio espectro (penicilina, cefalexina, clindamicina o fluoroquinolona de primera generación)● Enjuague bucal antibacteriano oral● Control de dolor● Sólo desbridamientos superficiales para aliviar la irritación de los tejidos blandos
Etapa 3	<ul style="list-style-type: none">● Enjuague bucal antibacteriano● Terapia con antibióticos y control del dolor.● Desbridamiento/resección quirúrgica para la paliación a largo plazo de la infección y el dolor

Tabla tomada de Siddiqi et al 2009 (16)

6.4 Terapia no quirúrgica

Estas estrategias pueden ser empleadas en todas las etapas especialmente cuando comorbilidades importantes impiden el tratamiento quirúrgico también pueden dar como resultado la estabilidad de la enfermedad o la curación de esta en etapas tempranas esta se centra en la educación al paciente, el control del

dolor y la infección secundaria para permitir el secuestro del hueso necrótico expuesto. Se debe evaluar tanto clínicamente como radiográficamente las lesiones y la sintomatología. (24)

Pacientes en etapa 0

Esta etapa debe monitorearse constantemente clínica y radiográficamente para evitar la progresión de la enfermedad, es importante educar al paciente sobre el riesgo que puede llegar a tener, el control de los síntomas presentes con manejo sistémico incluido el uso de analgésicos y antibióticos. (24)

Pacientes en etapa 1

Pueden tratarse con cuidados de heridas con clorhexidina y una mejor higiene bucal para eliminar la biopelícula de superficies del hueso necrótico, la cirugía puede no estar indicada en ausencia de progresión de la enfermedad y con calidad de vida adecuada del paciente. (24)

Pacientes en etapa 2

Pueden tener dificultades con el cuidado local de las heridas y pueden necesitar antibiótico para controlar los síntomas. (24)

En presencia de secuestro óseo o establecido puede estar indicado este tipo de tratamiento para permitir la secuestrectomía definitiva. (24)

El curetaje del hueso necrótico expuesto a menudo resultará en la resolución de la enfermedad. Para el correcto diagnóstico y tratamiento es fundamental hacer un cultivo del hueso expuesto y del exudado de la herida. (24)

Aquellos pacientes en etapa 2 y 3 que no son buenos candidatos para la cirugía pueden estar indicadas terapias no quirúrgicas en conjunto con tratamiento no quirúrgico complementario.

Pacientes en etapa 3

Son los más desafiantes ya que esta etapa se caracteriza por una gran carga de hueso necrótico con inflamación secundaria de los tejidos blandos o fístulas cutáneas e infección secundaria que es resistente al tratamiento con antibióticos,

en estos casos el cirujano ofrece la resección marginal o segmentaria como tratamiento.(23,24)

6.5 Terapia antimicrobianos

Tópicos

Clorhexidina al 0.12% un agente bactericida y bacteriostático tópico que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento oportuno ya que se ha demostrado que la flora oral y la biopelícula contribuyen al proceso de la enfermedad puesto que la clorhexidina tiene la capacidad de disminuir el recuento bacteriano total recomendado en etapas tempranas y complementario en etapas avanzadas.(5)

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none">● Bajo costo● Facilidad de uso● Aceptación del paciente● Eficacia	<ul style="list-style-type: none">● Intolerancia del paciente● Falta de cumplimiento debido a su uso prolongado● Manchas dentales● Infecciones oportunistas

Tabla modificada de Williams et al. 2015 (5)

Antimicrobianos orales

Siendo la terapia más importante para el tratamiento de MRONJ esta terapia se basa en observaciones clínicas y literatura científica que sugiere que las bacterias patógenas pueden contribuir a las MRONJ. Aún no se han identificado los organismos responsables precisos, pero parece que la mayoría de las infecciones son polimicrobianas los antibióticos sistémicos pueden disminuir el recuento de bacterias en la cavidad bucal. (5)

El tratamiento antimicrobiano se utiliza para tratar la sobreinfección asociada del hueso necrótico y para aliviar los síntomas de hinchazón, dolor y secreción purulenta.(25)En la selección de antibióticos debe considerarse terapia dirigida a contra los colonizadores comunes de las lesiones incluidas actinobacterias, firmicutes, fusobacterias y bacteroides los miembros de estos filos incluye organismos aeróbicos y anaeróbicos comúnmente susceptibles a penicilinas siendo esta nuestra primera opción como antibiótico amoxicilina con o sin ácido clavulánico en el caso de alergia a las penicilinas se puede utilizar azitromicina

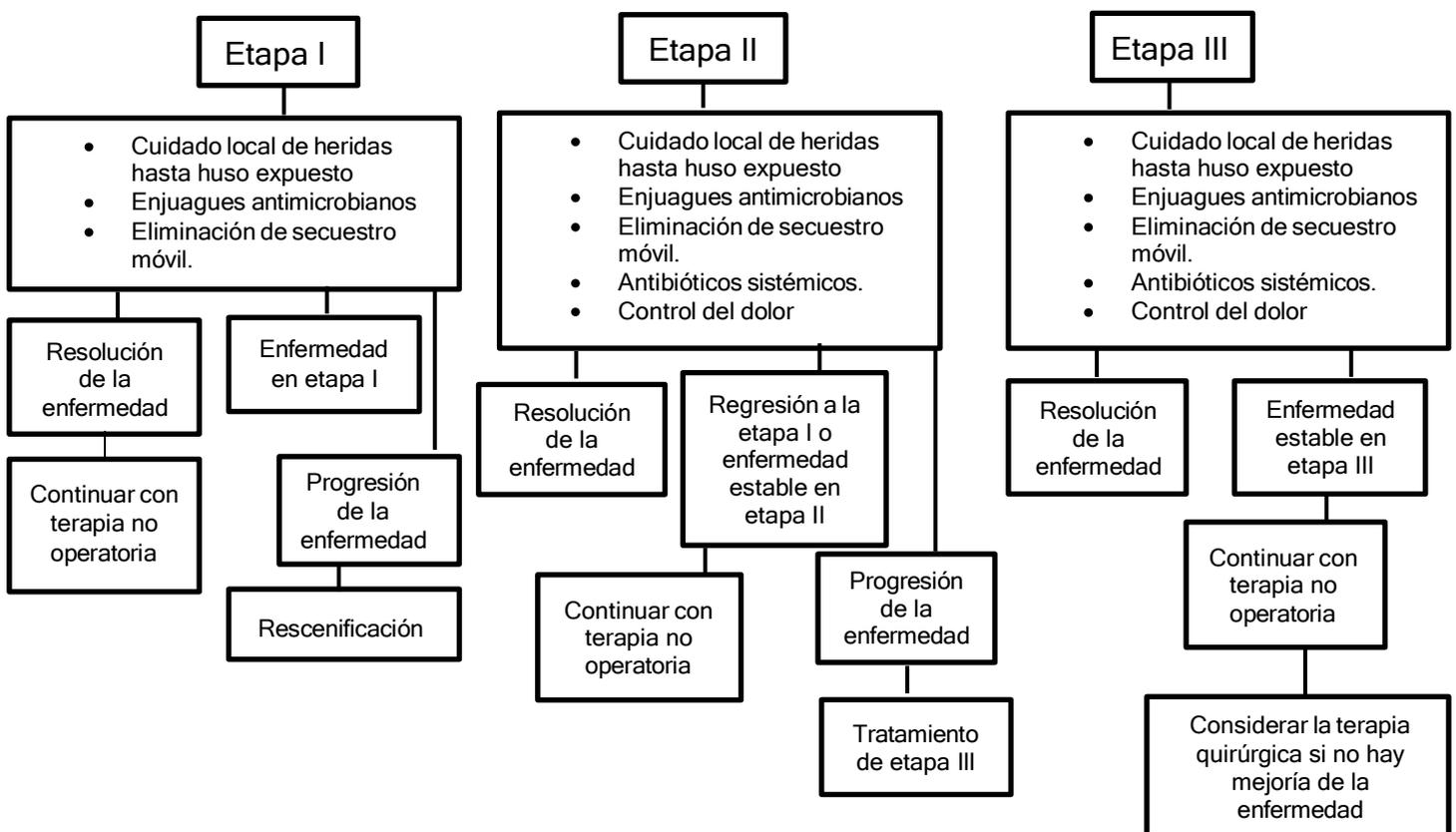
o una quinolona si estas no llegar a ser eficaces se puede lograr una mayor cobertura de organismos anaeróbicos con clindamicina fluoroquinolonas y metronidazol generalmente prescrita un ciclo de dos semanas para pacientes con enfermedad persisten en etapa 1 y un ciclo de 4 a 6 semanas para casos más graves, si en el cultivo se demuestra la presencia de hongos o levaduras se puede dar un antimicótico como nistatina o fluconazol.(5) (25)

Antimicrobianos intravenosos

Pueden ser beneficiosos en pacientes con organismos patógenos resistentes a los agentes orales, sin embargo, no ha habido ensayos satisfactorios que demuestren una mayor eficacia en comparación con los antibióticos orales en el tratamiento de MRONJ. (5)

No existen pautas específicas sobre el uso de analgésicos o antiinflamatorios, aunque estos medicamentos pueden ser útiles ya que pueden aliviar los síntomas a la espera de los efectos del tratamiento antiinfeccioso.(25)

Terapias no quirúrgicas



6.6 Tratamientos alternativos

Pentoxifilina y vitamina E

La combinación de pentoxifilina y vitamina E se han utilizado con éxito en el tratamiento de la osteorradionecrosis mandibular y MRONJ sin embargo el mecanismo de acción específico de MRONJ aún no está claro. La pentoxifilina es un derivado de xantina con un excelente perfil de seguridad se utiliza principalmente para el tratamiento de la enfermedad intermitente. Se ha demostrado que disminuye la inflamación y reduce la viscosidad de la sangre al aumentar la deformabilidad de los eritrocitos.(5)

La vitamina E disminuye la inflamación y la fibrosis de los tejidos y es un eliminador de radicales libres capaces de dañar las células el alfa tocoferol es la forma más activa de vitamina E en los seres humanos y está ampliamente disponible, es bien tolerado y se absorbe fácilmente. La duración del tratamiento no se ha aclarado pero los beneficios tomados de la literatura sobre osteoradionecrosis pueden establecerse después de 2 a 3 años de uso. La dosis recomendada de pentoxifilina es de 400 mg de liberación sostenida dos veces al día y 1000 UI de vitamina E al día, ya que es un tratamiento empírico los pacientes deben ser constantemente monitoreados, debe considerarse como tratamiento complementario. (5)

Teriparatida

Es un fármaco administrado por vía subcutánea que se utiliza principalmente en el tratamiento de osteoporosis. El medicamento está compuesto por 36 aminoácidos N-cadena terminal de la hormona paratiroidea y conserva los efectos anabólicos de la hormona paratiroidea endógena incluyendo la promoción de la remodelación ósea. Se cree que la teriparatida estimula eficazmente la función y proliferación de los osteoblastos aumenta la señalización de las células óseas y activa los osteoclastos. Se desconoce la seguridad, los efectos secundarios, la dosis y la duración del tratamiento para

MRONJ, está contraindicada en pacientes con enfermedad ósea metastásica u osteosarcoma.(5)

Oxigenoterapia hiperbárica

Se ha utilizado para el tratamiento de osteorradionecrosis de la mandíbula durante muchos años y recientemente se ha aplicado al tratamiento de MRONJ. Existen varias posturas sobre la eficacia de este tratamiento quienes están a favor argumentan que la oxigenoterapia hiperbárica proporciona mayor oxígeno a los tejidos con vascularización deteriorada, además de revertir la función alterada de los leucocitos, todos estos efectos contribuyen a mejorar la cicatrización de heridas y el recambio óseo, este tratamiento se utiliza como complemento. (5)

La terapia con oxígeno hiperbárico (HO₂) se considera eficaz en situaciones donde se ve comprometida la cicatrización normal de las heridas.(26)

Su uso mejora la calidad de vida de los pacientes con MRONJ, ya que aumenta la cicatrización, reduce el edema, la inflamación y el dolor. (27)Además su uso favorece la disponibilidad de oxígeno reactivo en el cuerpo y aumenta la señalización del recambio óseo.(28)Los efectos terapéuticos que genera la cámara hiperbárica son generados por un aumento del oxígeno en el plasma y los tejidos.(29)

La oxigenoterapia hiperbárica se define según Devaraj y Srisakti como (29) la administración de oxígeno al 100% a un paciente colocado dentro de una cámara que ha sido presurizada a más de una atmósfera al nivel del mar.(30)

La forma en que se administra el oxígeno hiperbárico requiere que el paciente (cámara monoplaza) o los pacientes (cámara multiplaza) permanezcan de pie dentro de una cámara hiperbárica o dentro de un recipiente con una presión superior a la ambiental.(30,31)

Freiberger demostró una curación ligeramente mayor en pacientes que recibieron oxigenoterapia hiperbárica después del desbridamiento quirúrgico (52%) en comparación a aquellos que se sometieron solo al desbridamiento quirúrgico (33%). La utilidad clínica de oxigenoterapia hiperbárica para el

tratamiento de MRONJ aún no está clara y por esta razón y debido a su alto costo no se utiliza como un tratamiento de primera elección. (5) (32)

Ozonoterapia

Se cree que tiene propiedades antimicrobianas, neoangiogenéticas y bioestimulación la estrategia de tratamiento consiste en el legrado local menor con ozonoterapia perioperatoria, antibióticos, terapia antiviral y antifúngica, ácido ascórbico, y enjuague bucal con clorhexidina al 0.12% lo que resultó en una curación completa de los defectos de la mucosa. (25) Se le atribuyen beneficios tales como, la activación del metabolismo celular, reducción de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, aumento de la liberación de citocinas inmunosupresoras, reducción del estrés oxidativo mediante la inducción de la síntesis de enzimas antioxidantes y mejora en el suministro de oxígeno tisular mediante la acción hemorreológica, la vasodilatación, la estimulación de la angiogénesis y la cicatrización de heridas crónicas o isquémicas, esto es posible gracias a su capacidad para inducir estrés oxidativo, el cual estimula los mecanismos de protección celular; además de dañar la envoltura de la célula bacteriana y la cápsida viral; inhibir el crecimiento de hongos; e interferir con el ciclo reproductivo, por medio de procesos de peroxidación, impidiendo así el contacto del virus con la célula. Además, favorece a la concentración de los glóbulos rojos y la tasa de hemoglobina, la diapédesis y la fagocitosis, vigorizando el sistema de retículo-histiocitos. Cabe destacar que el estrés oxidativo aumenta la producción de interferón, que es un factor de necrosis tumoral e interleucina-2, activando así el sistema inmunitario.(33) sin embargo, este tratamiento sigue en investigación.(25)

El ozono es un gas que se produce naturalmente por el aire atmosférico, en cambio el ozono de uso médico es producido a partir del oxígeno.(34) El ozono es un gas muy inestable y tiene una vida media de 40 minutos a 20 grados centígrados, por lo cual una vez generado no puede almacenarse y debe de emplearse inmediatamente (35,36)

La formación de ozono de uso médicos se realiza utilizando un generador al pasar oxígeno puro a través de un gradiente de alto voltaje de 5 a 13 mV,

teniendo como producto final, una mezcla de gases que contienen 95% de oxígeno y 5% de ozono. (35,36)

Dentro de la terapéutica el ozono se presenta en tres vías:

- Ozono gaseoso.

Se administra de forma tópica mediante un sistema abierto o por medio de un sistema de succión sellado, se recomienda que el sistema sea preferente sellado debido a que así se evitan la inhalación del ozono y efectos adversos del gas. La aplicación de ozono en este estado se asocia con la cicatrización de heridas orales.(37)

- Agua ozonizada.

Tiene un poder alto para eliminar bacterias, virus y hongos al usarse como enjuague bucal, su acción como antiséptico es mejor que otros químicos y su costo resulta menor. Al considerarse el ozono en su forma gaseosa como tóxico, el agua resulta una opción viable para su uso contra infecciones orales.(36-38)

- Aceite ozonizado.

En esta presentación el ozono se ha convertido en un agente antimicrobiano competitivo, ya que elimina estreptococos, estafilococos, enterococos, pseudomonas, escherichia coli y micobacterias. (37)

Hay poca evidencia que sugiere que el uso de terapias complementarias como oxígeno hiperbárico u ozonoterapia pueden conducir a la resolución de MRONJ. El uso de vitamina E y pentoxifilina como complementos de las terapias estándar para MRONJ se ha informado sólo en estudios de casos, la teriparatida uno de los pocos agentes anabólicos utilizados para el tratamiento de osteoporosis, también se ha mostrado prometedor como complemento para el tratamiento de MRONJ en pacientes osteoporosis. (24)

Descanso farmacológico

Es la herramienta más eficaz utilizada para permitir la continuación de la atención quirúrgica dental, con un riesgo reducido de MRONJ en pacientes con osteoporosis/osteopenia que reciben algún medicamento que se asocia a MRONJ la duración de la pausa del fármaco depende del tipo que sea bisfosfonatos orales.(3)

El descanso para estos fármacos y que requiere un procedimiento invasivo es de 9 meses antes del procedimiento y 3 meses después del procedimiento. la pauta de esta pausa es que a pesar de que la vida media es de 11.2 años, las células madre de la médula ósea y los precursores de osteoclastos son capaces de repoblar una cantidad suficiente de osteoclastos para remodelar y renovar el hueso como parte del proceso de curación.(3)

Pausa farmacológica con denosumab

La pausa farmacológica recomendada para pacientes que toman 60 mg de denosumab subcutáneo es de 6 meses para la osteopenia/osteoporosis es de 4 meses antes y 3 después de un procedimiento invasivo.(3)

Pausa farmacológica con zolendronato

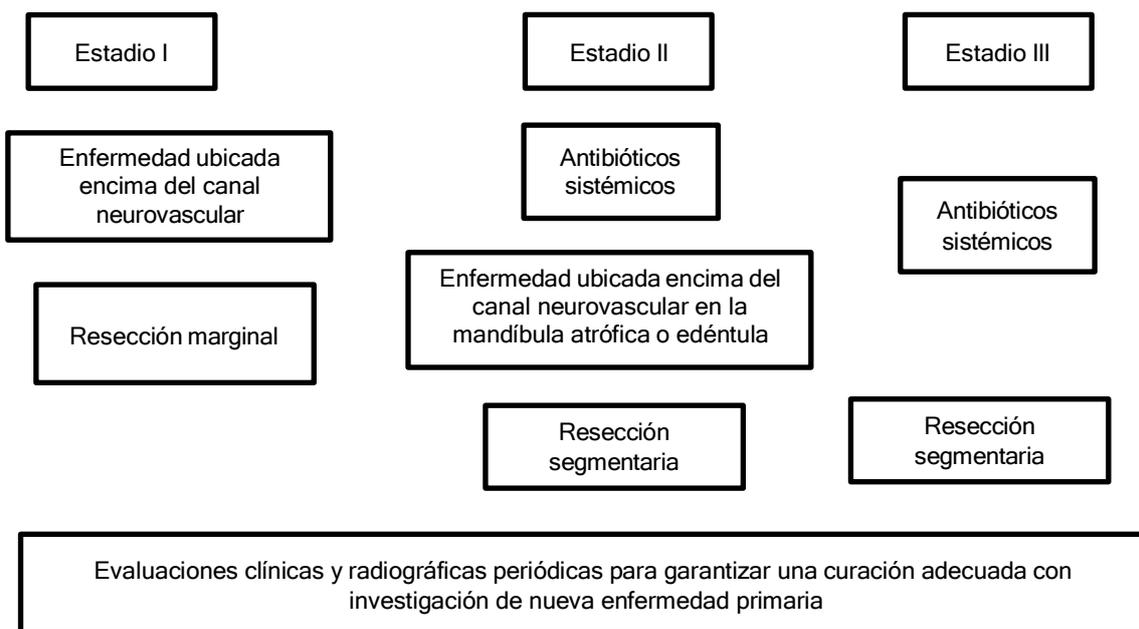
La pausa para este fármaco si se administra de forma intravenosa de 5 mg/año que se utiliza con menos frecuencia sigue siendo de 9 meses antes del procedimiento invasivo y 3 meses después. (3)

6.7 Terapia quirúrgica

En paciente con una enfermedad clínica y radiográfica progresiva o en enfermedad más avanzada se optan por terapias quirúrgicas. (24)

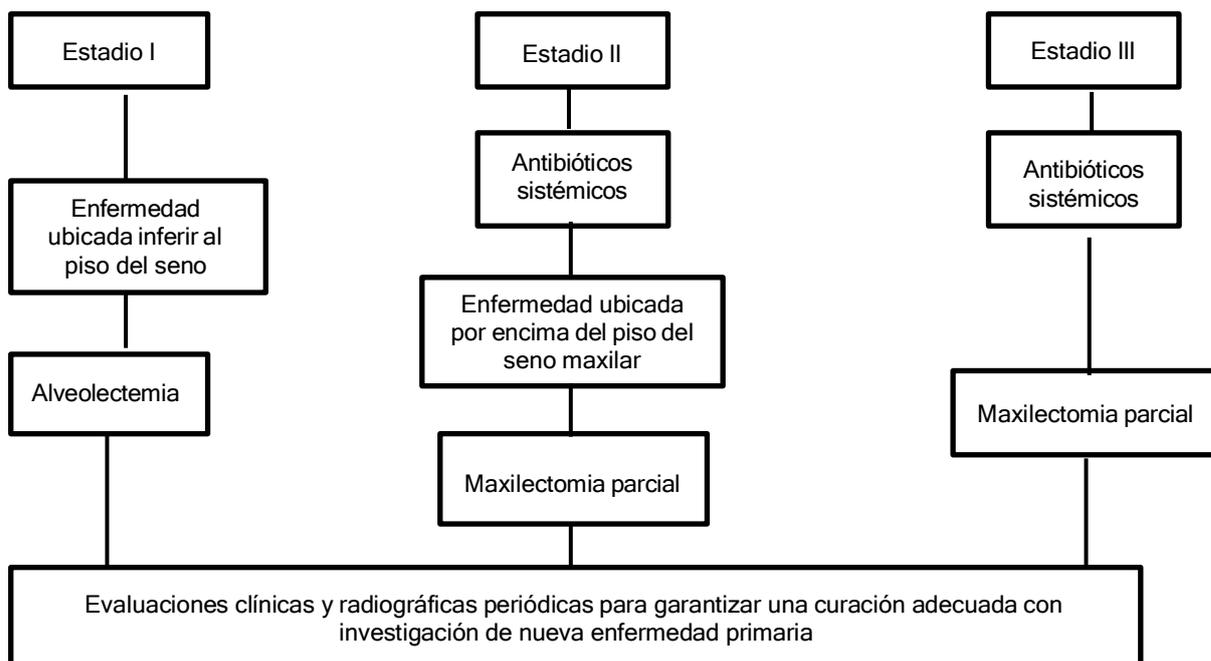
El tratamiento quirúrgico se ofrece cuando la enfermedad progresa hasta el punto en el que los síntomas no se controlan con terapia médica independientemente del grado de la enfermedad. (5)

Terapias quirúrgicas para la osteonecrosis en mandíbula



Esquema tomado de de Ruggiero et al. 2022 (24)

Terapia quirúrgica para osteonecrosis en maxilar



Desbridamiento

Tanto el desbridamiento como la resección marginal se refieren a la eliminación del hueso necrótico, principalmente en el alvéolo, con el objetivo de mantener intacto el borde inferior de la mandíbula. (5)

La resección segmentaria, se refiere a la extirpación en bloque del hueso afectado, incluido el borde inferior de la mandíbula, con el resultado de un defecto de continuidad. Las tasas de éxito varían ampliamente en respuesta al desbridamiento local/resección marginal y oscilan entre el 15% y el 100%. Se han encontrado tasas de éxito más altas cuando el desbridamiento se combinó con el cierre primario multicapa de los tejidos blandos y se cree que el hecho de no lograr un cierre adecuado de los tejidos blandos afecta negativamente a los resultados quirúrgicos. (5)

El éxito del desbridamiento o la resección marginal también puede verse limitado por la dificultad para diferenciar el hueso sano del enfermo. Se ha descubierto que la eliminación inadecuada del hueso afectado aumenta la recurrencia de MRONJ. Debido a que la extensión de la osteonecrosis es a menudo mayor de lo que se observa clínicamente, las imágenes preoperatorias con TC o TC de haz cónico, gammagrafía ósea también pueden ayudar a determinar el tipo y la extensión de la cirugía y ayudar a identificar los márgenes óseos. (5)

Desbridamiento intraoperatorio guiado por fluorescencia

Ayuda a diferenciar el hueso necrótico del viable. La tetraciclina se utiliza como marcador óseo para este propósito porque se incorpora en los sitios de remodelación ósea y así sólo se observará en hueso viable.(5)

La técnica consiste en la administración preoperatoria de doxiciclina (100 mg dos veces al día 10 días antes de la cirugía). Se aplica una fuente de luz fluorescente a la región afectada durante el desbridamiento y se observa que las áreas de hueso necrótico emiten fluorescencia de un color blanco azulado pálido, mientras que el hueso viable aparece con una fluorescencia brillante. También se ha informado que la autofluorescencia (el uso de una lámpara fluorescente sin la

administración preoperatoria de doxiciclina) ayuda en la identificación de hueso viable.(5)

Durante el desbridamiento quirúrgico, también está indicada la extracción de los dientes afectados. Es mejor desbridar adecuadamente el tejido enfermo, incluida la extracción de dientes adyacentes potencialmente afectados, que dejar el área tratada inadecuadamente para preservar los dientes. Se deben eliminar todas las espículas óseas afiladas, los alvéolos de extracción y los márgenes óseos deben estar libres de bordes afilados para ayudar a lograr un cierre primario sin tensión.(5)

Todo el tejido duro y blando resecado debe enviarse para examen histopatológico, así como cultivo y sensibilidades para permitir la terapia antibiótica postoperatoria dirigida. Bedogni y colegas observaron que se hubo MRONJ recurrente en aquellos casos en los que los márgenes óseos mostraban osteomielitis crónica, lo que indicaba una eliminación inadecuada del tejido enfermo.(5)

Se han utilizado tratamientos complementarios, incluido el plasma rico en plaquetas autólogo y la terapia con láser de baja intensidad, junto con el desbridamiento quirúrgico para mejorar la curación posoperatoria. Una revisión sistemática de la literatura sobre concentrados de plaquetas autólogas concluyó que, aunque la evidencia era débil, la adición de concentrados de plaquetas mejoró los resultados de curación después del desbridamiento quirúrgico de la osteonecrosis.(5)

Plasma rico en plaquetas autólogo

Los concentrados autólogos de plaquetas, como el plasma puro rico en plaquetas (P-PRP) y la fibrina pura rica en plaquetas (P-PRF) se utilizan más para acelerar la regeneración y cicatrización de los tejidos y los huesos en cirugía oral. (38)(39)

Dentro de sus características que favorecen su uso en el tratamiento de MRONJ se encuentra la regulación de la inflamación y el estímulo de los factores quimiotácticos de la respuesta inmune. Contiene fibrina, plaquetas y leucocitos,

secreta 3 citoquinas proinflamatorias (interleucina-1 β , interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- α), una citoquina antiinflamatoria (interleucina-4) y un precursor de angiogénesis (factor de crecimiento del endotelio vascular). Se conoce que la fibrina rica en plaquetas promueve la angiogénesis, la multiplicación de fibroblastos y osteoblastos y la cicatrización. (40)

Sus capacidades de regeneración del plasma rico en plaquetas (PRP) se debe a que liberan factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento transformante-b (TGF-b). (39)

Así que PRP acelera la cicatrización de heridas epiteliales, disminuye la inflamación de los tejidos, mejora la regeneración de los tejidos óseos y blandos y promueve la vascularización de los tejidos. Por sus características anteriores el plasma rico en plaquetas es una opción favorable adyuvante en el tratamiento de osteonecrosis medicamentosa.(39)

Terapia con láser de baja intensidad

Promueve la curación y la regeneración del hueso y la mucosa por medio de una mayor proliferación celular y reparación ósea, aumento de la proliferación y la diferenciación osteoblástica, de la vascularización y de la producción de prostaglandinas que se encuentran ligadas a la cicatrización ósea. (41)

Las longitudes de onda que se consideran beneficiosas en el tratamiento bioestimulante corresponden a los láseres Nd:YAG y láser de diodo, su longitud de onda oscila entre 1064 nm en el caso de Nd:YAG y con láser de diodo entre 630-940 nm.(41)

La terapia con láser de baja intensidad, que supuestamente estimula la curación ósea mediante el aumento de la vascularización y la diferenciación osteoblástica, se ha utilizado junto con el desbridamiento quirúrgico de la osteonecrosis. Sin embargo, las tasas de curación después del desbridamiento quirúrgico con y sin terapia con láser de baja intensidad son comparables y se necesita más investigación para determinarlo.(5)

Los pacientes con MRONJ en estadio 3 que presentan afectación maxilofacial extensa pueden beneficiarse del desbridamiento local amplio o la resección segmentaria del hueso necrótico.(5)

Para ser el tratamiento indicado se deben aplicar los siguientes principios:

- Imágenes preoperatorias adecuadas para evaluar la extensión de la enfermedad.
- Eliminación de todo el hueso necrótico y de los dientes afectados para lograr márgenes óseos libres de enfermedades.
- Eliminación de bordes óseos y espículas afilados.
- Lograr un cierre primario de la herida sin tensión en capas siempre que sea posible.
- Terapia antibiótica postoperatoria dirigida por cultivo hasta que se observe la curación de la mucosa
- Evite el uso de prótesis orales hasta que se observe la curación completa de la mucosa. (5)

Medidas complementarias para la prevención de MRONJ cuando se requiere tratamiento dental invasivo

Preoperatoriamente	Enjuague bucal con clorhexidena al 0,12% o 0,2% Antibióticos profilácticos: amoxicilina 3 g por vía oral 1 h antes de la operación o clindamicina 600 mg por vía oral 1 h antes de la operación, si es alérgico a la penicilina.
Preoperatoriamente	Técnica quirúrgica conservadora Cierre primario de tejido blando cuando sea posible Enjuague bucal con clorhexidena durante 2 semanas o hasta la curación de la mucosa.
Postoperatoriamente	Antibióticos postoperatorios durante 5 días: penicilina V 250 mg cuatro veces al día, doxiciclina 100 mg todos los días, o metronidazol 200 mg tres veces al día, si es alérgico a la penicilina.

Tabla tomada de Patel et al 2011 (42)

Robert E propone cuatro tratamientos quirúrgicos para pacientes con osteopenia/osteoporosis en etapas donde la terapia paliativa o no quirúrgica no den resultados

Extirpación de una porción de la corteza lingual de la mandíbula.

Durante el período de descanso farmacológico se formará un involucrum, pero puede ser incompleto. Si el hueso expuesto es blando o algo móvil, se presta para una extracción sencilla del hueso necrótico como una secuestrectomía mediante un colgajo lingual y un cierre primario. Esto se puede lograr con anestesia local o anestesia local con sedación intravenosa. (3)

También se puede utilizar la colocación de plasma rico en plaquetas (PRP) o un aspirado de médula ósea para mejorar la curación del hueso y del colgajo lingual. (3)

Alveolectomía

A menudo, el hueso necrótico proviene de los alvéolos de extracción de uno o más dientes. En estos casos, la suspensión del fármaco puede formar un involucro entre el hueso alveolar necrótico y el hueso basilar subyacente. Si el hueso expuesto es móvil, se prestará a una secuestrectomía local que también se puede realizar con anestesia local o anestesia local con sedación intravenosa. Si el hueso expuesto no es móvil y hay un involucro incompleto o no existe ninguno, entonces se requiere una alveolectomía, que por lo general requiere una cirugía en el quirófano. En este caso, también se sugiere como beneficio adicional la adición de PRP o un aspirado de médula ósea. Además, la pérdida de encía y mucosa oral puede requerir un socavamiento extenso para lograr un cierre primario. (3)

Desbridamiento del seno maxilar con reconstrucción de la almohadilla grasa bucal.

Si el hueso necrótico es superficial dentro de un alvéolo de extracción y las radiografías muestran un seno maxilar bien neumatizado, una secuestrectomía sencilla debajo del piso del seno debe ser curativa. Sin embargo, lo más habitual

es que el hueso necrótico incluya el suelo del seno y cause una sinusitis crónica que se diagnostica por un seno radiopaco total o parcial visto radiográficamente. En esta presentación, el hueso necrótico y cualquier diente que se encuentre dentro de él se eliminan junto con el piso del seno, haciendo una entrada al seno maxilar. Es posible que en ocasiones sea necesario ampliar esta apertura utilizando una modificación del enfoque de Caldwell Luc. Una vez que se elimina todo el hueso necrótico, el cirujano debe desbridar completamente el seno maxilar. Es posible que uno se sorprenda por la cantidad de mucocelos, pólipos, tejido de granulación y senos necróticos que se eliminan. Sin embargo, es necesario eliminarlo todo. Si la grasa bucal aún no se ha herniado en la herida, se puede acceder a ella mediante una incisión en el periostio en el vestíbulo maxilar posterior. La almohadilla de grasa bucal es avanzada con una suave disección pericapsular. Se aconseja mantener la punta del hemostato de disección alejada de la grasa para evitar macerar este tejido friable. Si se tira suavemente de la almohadilla de grasa bucal hacia adelante, aparecerán pequeñas bandas adherentes que se pueden cortar con una tijera. La almohadilla de grasa bucal puede entonces movilizarse hasta el área canina. El cirujano debe colocar la almohadilla de grasa bucal en el seno al nivel del piso del seno y suturar a uno o dos orificios colocados en la pared lateral del seno y a la mucosa palatina. Esto lo mantendrá en su lugar y evitará la retracción del tejido. Para completar la cirugía, será necesario socavar la mucosa bucal. Esto permitirá avanzar para lograr un cierre de dos capas de la comunicación oral-antral. (3)

La almohadilla de grasa bucal es muy adecuada para cerrar una gran comunicación oral-antral debido a su robusto suministro de sangre desde dos ramas de la arteria maxilar interna y al hecho de que contiene una gran cantidad de células madre/progenitoras. Una vez que este sitio sano, una radiografía notará una neumatización del seno maxilar y observará la almohadilla de grasa bucal que aparece en el piso del seno. En este momento, se puede realizar un tipo de injerto de elevación del seno elevando la almohadilla de grasa bucal como se elevaría una membrana sinusal y un injerto entre la almohadilla de grasa bucal y la mucosa oral. (3)

Resección de continuidad de la mandíbula.

A diferencia de las resecciones mandibulares por osteorradionecrosis, que casi siempre requieren un reemplazo de tejido blando, generalmente con un colgajo microvascular, pocas resecciones similares para DIONJ en el caso de osteopenia/osteoporosis. (3)

Los pacientes con osteoporosis requieren reemplazo de tejidos blandos. La disección suele ser por vía transcutánea. Se puede conservar el periostio; no se ve afectado por los fármacos que causan DIONJ porque las células periósticas no están acopladas a la resorción y renovación ósea mediada por osteoclastos como lo están las células de la médula, que mantienen el hueso trabecular medular. (3)

Los márgenes de la resección se basan en la evaluación radiográfica. Generalmente, 1 cm de cada margen de hueso radiológicamente afectado es un buen punto de partida. El cirujano debe tener en cuenta que la rama no es un objetivo específico de los fármacos que causan DIONJ y sólo participa como una extensión del hueso anterior a ella. Por lo tanto, cuando radiográficamente es evidente hueso de apariencia normal en la rama, se puede considerar un margen seguro. El cirujano debe evaluar los bordes óseos de la resección en busca de puntos de sangrado y algo de espacio residual viable en la médula sangrante.(3)

La observación de un espacio medular completamente mineralizado debe alertar al cirujano sobre un margen de resección posiblemente inadecuado. Si hay suficiente tejido blando para cubrir, una cantidad mínima de infección secundaria y márgenes de resección que parecen adecuados, el cirujano puede considerar una reconstrucción inmediata. Esto se puede lograr con un injerto autógeno de médula esponjosa o un injerto de tejido diseñado utilizando hueso esponjoso alogénico con proteína morfogenética ósea humana recombinante-2/esponja de colágena acelular (rhBMP-2/ACS; 1 mg/cm de defecto) y PRP o un aspirado de médula ósea. Como alternativa, se puede utilizar un colgajo osteocutáneo vascular libre de peroné, cresta ilíaca o escápula lo mejor es realizar la resección y el desbridamiento de cualquier tejido blando infectado y posponer el injerto

óseo. En tales casos, se puede utilizar la colocación de una placa de titanio de 3 mm de espesor como una “mandíbula artificial” para conservar la continuidad mandibular y satisfacer las necesidades nutricionales del paciente, así como la apariencia, hasta que el tejido haya sanado lo suficiente como para soportar un injerto óseo. (3)

Resección Mandibular

La planificación implica una tomografía computarizada de corte fino para la fabricación de una placa de osteosíntesis de titanio personalizada para ser colocada posterior a la intervención. La tomografía computarizada también se utiliza para determinar la extensión de la enfermedad con miras a identificar márgenes de hueso viable. Dependiendo del estado médico del paciente, la reconstrucción puede limitarse a la placa de osteosíntesis o puede incluir transferencia microquirúrgica de tejido libre. Se logra el cierre primario en doble capa de los márgenes de la herida, incluido el cierre primario de los sitios de extracción en el área quirúrgica. Cuando la reconstrucción involucra solo la placa de osteosíntesis, la abordamos transoralmente, se descubrió que puede realizar una hemimandibulectomía con este método.(5)

Resección del maxilar

Los mismos principios se aplican para el tratamiento de la MRONJ en etapa 3 que afecta al maxilar. Se eliminan todos los secuestros óseos necróticos sueltos y se debrida completamente el área y, cuando es posible, se realiza el cierre primario de la herida. La mayoría de los casos han afectado el maxilar posterior y se ha visto enfermedad unilateral y bilateral. La TC es importante para ayudar a delinear el grado de afectación ósea.(5)

CONCLUSIÓN

La osteonecrosis medicamentosa es una afección asociada a terapias antirresortivas y antiangiogénicas Robert Marx la define como: hueso expuesto que no cicatriza en mandíbula o maxila que está presente durante más de 8 semanas en una persona que recibió un medicamento sistémico que se sabe que causa ONM (osteonecrosis mandibular) en pacientes sin cáncer oral y sin tratamiento de radioterapia. (3)

Hasta el momento las únicas terapias que han dado resultados satisfactorios para tratar la MRONJ es la terapia antimicrobiana ya que el objetivo es regresarle la calidad de vida a los pacientes, evitar que la osteonecrosis siga avanzando y controlar la infección.

Los tratamientos complementarios que se ofrecen en las etapas 0,1 y 2 aún presentan una deficiencia de investigación, puesto que existe poca evidencia que sugiere que el uso de estas terapias, como oxígeno hiperbárico, ozonoterapia, vitamina E y pentoxifilina puedan conducir a la resolución de MRONJ (por sus siglas en inglés Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw). El uso de vitamina E y pentoxifilina se ha informado sólo en estudios de casos. Se observó que la tasa de curación después del desbridamiento quirúrgico con y sin el uso del láser de baja intensidad es indistinto y se necesita más investigación para determinarlo.

En el caso de las etapas 2 y 3, además de los tratamientos quirúrgicos, solo se han ofrecido terapias (complementarias) para favorecer el cierre primario, pero como se mencionó anteriormente aún se requiere investigación para evaluar su eficacia. Además de que las terapias quirúrgicas serán solo indicadas como última opción debido a lo invasivas que pueden llegar a ser.

La teriparatida usada para el tratamiento de osteoporosis se ha mostrado eficaz como complemento para el tratamiento de osteonecrosis, se cree que estimula la función y proliferación de los osteoblastos sin embargo se desconoce la seguridad, los efectos secundarios, la dosis y la duración del tratamiento para MRONJ.

BIBLIOGRAFIA

1. E.W. Odell. Fundamentos de medicina y patología oral. 9a edición. Elsevier, editor. 2018.
2. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Vol. 27, Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 479–87.
3. Marx RE. Inducido por drogas osteonecrosis de la mandíbula. Prevenirlo y tratarlo [Internet]. 2022. Available from: www.onlinedoctranslator.com
4. Dunphy L, Salzano G, Gerber B, Graystone J. Recordatorio de una lección clínica importante Osteonecrosis relacionada con medicamentos (MRONJ) de la mandíbula y el maxilar. 2020; Available from: www.onlinedoctranslator.com
5. Williams WB, O’Ryan F. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Vol. 27, Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 517–25.
6. Woo S-B. Oral pathology: A comprehensive atlas and text. . 2a edición. Elsevier - Health Sciences Division, editor. 2016.
7. Regezi JA SJJR. Oral pathology: Clinical pathologic correlations. Saunders, editor. 2016.
8. Ross MH. Histología texto y atlas correlación con biología molecular y celular. 7 edición. Wolters Kluwer, editor. 2015.
9. Leslie P. Gartner. atlas en color y texto de histología. 3 edición. McGraw Hill, editor. 2008.
10. Gerard J. Tortora. principios de anatomía y fisiología. 11 edición. Médica Panamericana, editor. 2006.
11. Leslie DeLong. patología oral y general en odontología. 2 edición. Wolters Kluwer, editor. 2015.
12. Guerra SO, Gonzalez W. Hipercalcemias de las Neoplasias Malignas. 1982.
13. Ángel Clara-Altamirano M. Manejo con instrumentación 360° de enfermedad ósea metastásica que condiciona inestabilidad en columna cervical. Reporte de un caso clínico [Internet]. Vol. 30, Acta Ortopédica Mexicana. 2016. Available from: www.medigraphic.org.mx/Caso-clinico-Manejo-con-instrumentacion-360-de-enfermedad-osea-metastasica-que-condiciona-inestabilidad-en-columna-cervical-Reporte-de-un-caso-clinico
14. Riva E, Schütz N, Peña C, Ruiz-Argüelles G, Hopkins CR, Bove V, et al. Significant differences in access to tests and treatments for multiple myeloma between public and private systems in Latin America. Results of a Latin American survey. GELAMM (Grupo de Estudio Latino Americano de Mieloma Múltiple). Ann Hematol. 2020 May 1;99(5):1025–30.
15. F. Goker/ E. Grecchi/ L. Francetti / M. Del Fabbro. Tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamento (MRONJ). Una revisión sistemática. Departamento de Ciencias Biomédicas, Quirúrgicas y Dentales, Universidad de Milán, Milán, Italia. 2021;
16. Siddiqi A, Payne AGT, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? Vol. 108, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2009.

17. Rodolfo Rodrigues. VADAMECUM academico de medicamentos. 6 edicion. Mc graw hill, editor. 2013.
18. Mehrotra B. Antiresorptive Therapies for the Treatment of Malignant Osteolytic Bone Disease. Vol. 27, Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 561–6.
19. Yamashita J, McCauley LK, Van Poznak C. Actualizaciones sobre osteonecrosis de la mandíbula. Curr Opin Support Palliat Care. 2010 Sep;4(3):200–6.
20. Sacco R, Woolley J, Patel G, Calasans-Maia MD, Yates J. Systematic review of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients undergoing only antiangiogenic drug therapy: surgery or conservative therapy? Vol. 60, British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. Churchill Livingstone; 2022. p. e216–30.
21. Martin Granados. Tratamiento del cancer oncologia medica, quirurgica y radioterapia. manual moderno, editor. 2016.
22. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. Vol. 27, Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 489–96.
23. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2006 Oct;102(4):433–41.
24. Ruggiero SL, clínico P, Dodson TB, presidente de profesor, Aghaloo T, de Cirugía Oral Maxilofacial P, et al. Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos-Actualización 2022 [Internet]. 2022. Available from: www.onlinedoctranslator.com
25. Van Den Wyngaerta T, Huizingay MT, Vermorkena JB. Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con el uso de bifosfonatos [Internet]. 2007. Available from: www.onlinedoctranslator.com
26. Freiberger J. Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surgery. 2009;
27. Di Fede O et al. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery Versus Combined Protocols. . Int J Environ Res Public Health . 2021;
28. Govaerts D et al. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. . Bone. 2020;
29. Devaraj D y SD. Hyperbaric Oxygen Therapy - Can It Be the New Era in Dentistry?. J Clin Diagn Res. 2014;
30. Re K et al. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in dentistry. . Med Gas Res. 2019;
31. Freiberger J y FJ. Evidence Supporting the Use of Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Osteoradionecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg . 2010;
32. Freiberger J et al. What Is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen as an Adjunct to Surgery and Antibiotics. J Oral Maxillofac Surg. 2012;
33. Di Fede O et al. Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. J Clin Med . 2022;

34. Ripamonti C et al. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. . *Oral Oncol* . 2011;
35. Bocci V. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art. *Arch Med Res*. 2006;
36. Suh Y et al. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res*. 2019;
37. Loncar B et al. Ozone Application in Dentistry. *Arch Med Res*. 2009;
38. Bilimoria R et al. The role of piezoelectric surgery and platelet-rich fibrin in treatment of ORN and MRONJ: a clinical case series. . *J Oral Surg* . 2017;
39. Mauceri R et al. Conservative Surgical Treatment of Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaw with Er,Cr:YSGG Laser and Platelet- Rich Plasma: A Longitudinal Study. *Biomed Res Int*. 2018;
40. Soydan S. y Uckan S. Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw With a Platelet-Rich Fibrin Membrane: Technical Report. . *J Oral Maxillofac Surg* . 2014;
41. Porcaro G et al. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;
42. Patel V, McLeod NMH, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw - A literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;49(4):251–7.