



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

OSTEONECROSIS MANDIBULAR ASOCIADA A
BIFOSFONATOS. REPORTE DE UN CASO TRATADO CON
LÁSER.

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:

KANDY ALINE MADRIGAL ARELLANO

TUTOR: Mtro. ALEJANDRO ALONSO MOCTEZUMA

ASESORA: Dra. ELBA ROSA LEYVA

MÉXICO, Cd. Mx.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Estaré toda la vida agradecida con Dios por bendecirme en cada momento y permitirme ser parte de la máxima casa de estudios, la UNAM, por ser mi guía, darme la fortaleza para seguir avanzando y vivir el gran gozo de lograr esta meta con éxito.

Gracias infinitas a aquellas dos personas que me han dado el amor más puro que puede existir, a mis pilares que han sido el apoyo para lograr todo lo que me proponga, a los que me instruyen y se esfuerzan cada día por mí; MIS PADRES, las personas que más amo y respeto en la vida y a quienes dedico este logro.

Asimismo a Tairi por ayudarme desde siempre y ser un excelente hermano; a toda mi familia que a pesar de estar lejos físicamente, me apoyaban con sus oraciones. También a mi amado Brian, la persona que se convirtió en mi apoyo incondicional y mi compañero fiel, alentándome a dar lo mejor de mí cada día.

Y por último a los doctores que sí se comprometieron verdaderamente a realizar su labor docente con ética y me brindaron el conocimiento.

*Por el camino de la sabiduría te he
Encaminado, y por veredas derechas
Te he hecho andar.
Prov. 4:11*

“Por mi raza, hablará el espíritu”



ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	4
II. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1 Definición.....	5
2.2 Factores de riesgo.....	6
2.3 Epidemiología.....	7
2.4 Patogenia.....	8
2.5 Clasificación de bifosfonatos.....	11
2.6 Clasificación de osteonecrosis.....	12
2.7 Características clínicas y radiográficas.....	13
2.8 Métodos auxiliares de diagnóstico	14
2.9 Tratamientos (conservador, quirúrgico, y laser).....	20
2.10 Láser.....	25
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
IV. OBJETIVO.....	30
V. MÉTODO.....	31
5.1 Presentación del caso.....	31
5.2 Diagnóstico clínico.....	34
5.3 Plan de tratamiento.....	34
5.4 Tratamiento	35
VI. RESULTADOS.....	36
VII. DISCUSIÓN.....	37
VIII. CONCLUSIONES.....	40
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
X. ANEXO 1.....	45
XI. ANEXO 2.....	46



I. INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos en pacientes tratados con enfermedades como mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, osteoporosis, entre otras, ha atraído la atención de médicos y odontólogos debido a que estos fármacos tienen alto efecto antiresorcivo.

La lesión se caracteriza por áreas de exposición de hueso necrótico que dependiendo del estado en el que se encuentre puede permanecer asintomática durante periodos prolongados. Las estrategias de tratamiento de la osteonecrosis mandibular han sido hasta ahora controvertidas; éstas se han basado en brindar una mejor calidad de vida, prevenir nuevas lesiones y retardar la progresión de la enfermedad mediante cicatrización de heridas.

Recientes estudios han demostrado que mediante la implementación de la terapia laser de baja frecuencia, también conocida como fotobioestimulación, se obtienen resultados favorables en los pacientes con osteonecrosis en diferentes etapas.

La terapia láser de baja frecuencia permite la regeneración y remodelación ósea, restauración de la función neural, disminución del dolor y modulación del sistema inmune, esta terapia es un coadyuvante que en conjunto con antibioticoterapia y en ocasiones cirugía se considera un estándar de oro para el manejo de la lesión.

El objetivo de este trabajo es reportar un caso clínico de osteonecrosis en la rama mandibular causada por el consumo de bifosfonato y tratado con antibióticos y terapia láser de bajo nivel.



II. MARCO TEÓRICO

2.1 Definición

En el 2003 por primera vez fueron reportados casos de lesiones orales inusuales en pacientes con mieloma múltiple y enfermedades óseas metastásicas similares a las observadas en la osteomielitis mandibular; un número creciente de publicaciones confirmaron dichas observaciones, esta condición fue nombrada “osteonecrosis mandibular relacionada a bifosfonatos (OMRB)”.¹⁻³

La Sociedad Americana de Investigación de Hueso y Minerales (SAIHM) definió a la osteonecrosis mandibular como *“un área de hueso expuesto en la región maxilofacial que no cicatriza dentro de las 8 semanas posteriores a la identificación, en un paciente que está recibiendo o había estado expuesto a un bifosfonato y que no ha recibido radioterapia en la región craneofacial”*.²

Los bifosfonatos son definidos como *compuestos análogos no metabolizables de pirofosfato y potentes inhibidores de la resorción ósea, causando la apoptosis de osteoclastos; por lo tanto, supresión de la remodelación ósea*.^{1,4,5}

Se caracterizan por tener un potente efecto secundario antiresorcivo el cual es causado por apoptosis osteoclástica, inhibición de la actividad osteoclástica mediada por osteoblastos e inhibición de la angiogénesis, lo que resulta en la inhibición de la remodelación ósea.^{4,6}



2.2 Factores de riesgo

Se han determinado numerosos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de osteonecrosis mandibular, dentro de los cuales existen factores sistémicos y locales; los amonibifosfonatos o denosumab son grandes desencadenantes de OMRB dependiendo la dosis y tiempo de exposición en los pacientes con metástasis ósea o mieloma múltiple provocando alto índice de la enfermedad.^{2,7.}

Entre los factores de riesgo más importantes se encuentran: el uso de bifosfonatos nitrogenados, la administración intravenosa (IV) y el trauma dentoalveolar.⁸ Figura 1

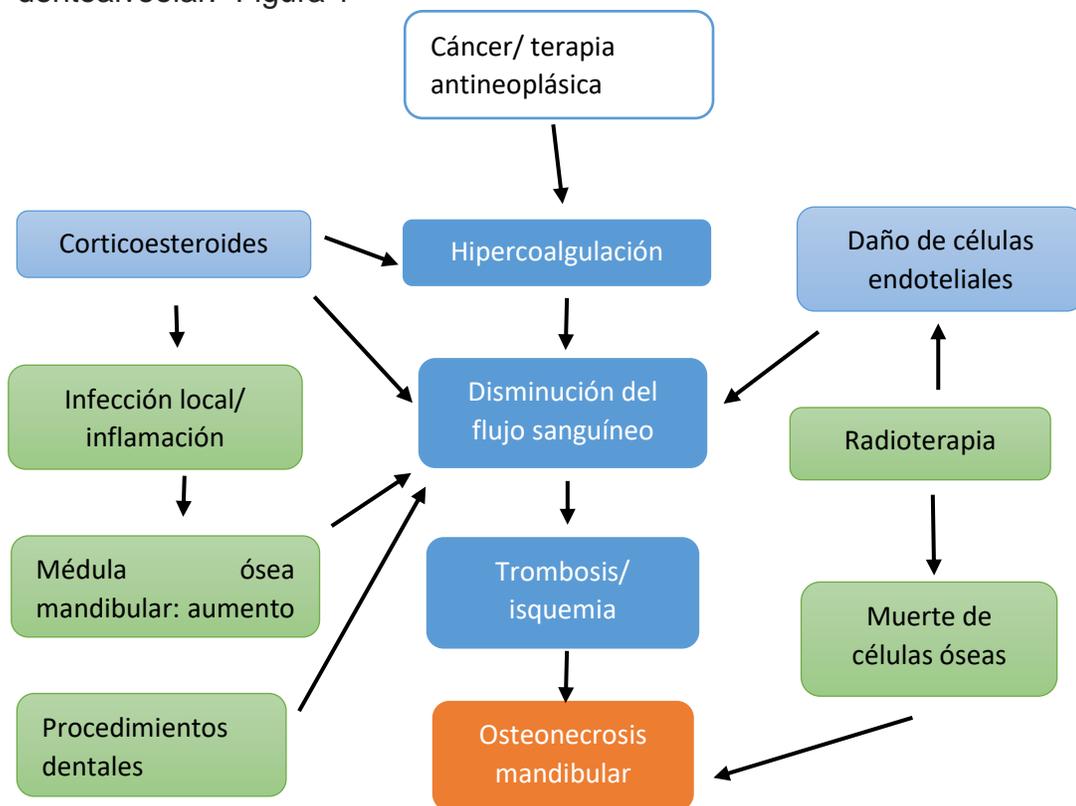


Figura 1 Potenciales mecanismos patógenos para desarrollar osteonecrosis.⁹



Existen otros factores asociados al desarrollo de las lesiones los cuales aún están siendo investigados como: diálisis renal, tercera edad, trombosis, etnia caucásica, obesidad, diabetes, agentes quimioterapéuticos incluyendo ciclofosfamida, eritropoyetina y corticoesteroides, el consumo de tabaco y la susceptibilidad genética presente en el polimorfismos en los genes de farnesil pirofosfato sintasa o citocromo P450 CYP2C8.^{1,3,8.}

2.3 Epidemiología

Los casos de OMRB se presentan con mayor frecuencia en la mandíbula en un 65%, en maxilar 28.4% y bimaxilar 6.5%. Ésta alta prevalencia en mandíbula se ha atribuido a su tipo de hueso cortical.^{1,2}

Un análisis retrospectivo de 11 casos en el año 2014 realizado en la Universidad de Hacettepe, en Ankara, Turquía, reveló que dentro de las enfermedades sistémicas con trastornos óseos asociados se encuentra con mayor frecuencia el mieloma múltiple, posteriormente el cáncer de próstata y por último el cáncer de mama.⁸

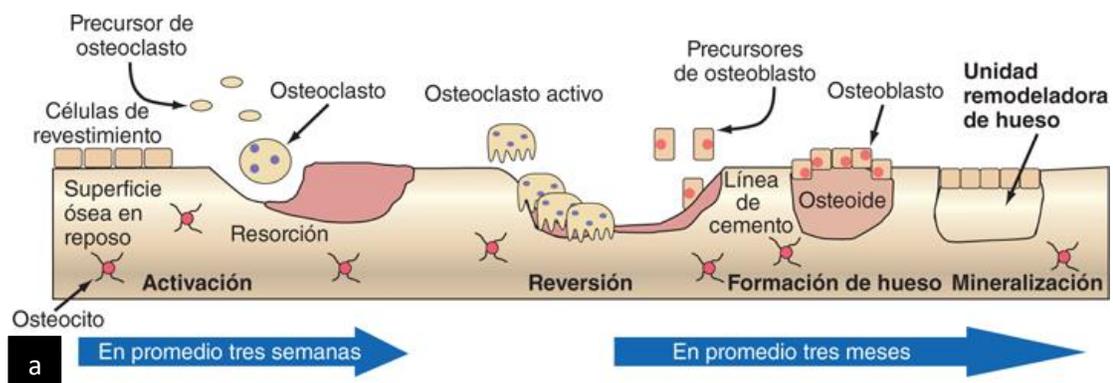
La frecuencia de OMRB en pacientes con osteoporosis con terapia oral o intravenosa de aminobifosfonato se ha estimado entre 0.01% y 0.001%; mientras que aquellos que han recibido bajas dosis de bifosfonato o denosumab reflejan menos de 0.001%. Sin embargo, en pacientes oncológicos con dosis de 4 mg de ácido zoledrónico o 120 mg de denosumab

mensualmente, la prevalencia oscila entre 0% y 0.18%.^{2,7}. Otros estudios mencionan una mayor prevalencia que oscila entre 0.08% hasta 12% en aquellos pacientes que son tratados por mieloma múltiple y metástasis en hueso.¹⁰

2.4 Patogenia

La fisiopatología de la OMRB sigue siendo poco comprendida; sin embargo se considera multifactorial y su principal daño es en el hueso, inhibiendo la remodelación ósea normal por la pérdida de la función osteoclástica y por su alta afinidad a la hidroxiapatita, acumulándose a través del tiempo. ^{1,5,7} Figura 2.

Los bifosfonatos también pueden activar las células T delta gamma y perjudicar la respuesta inmune a la infección.⁷



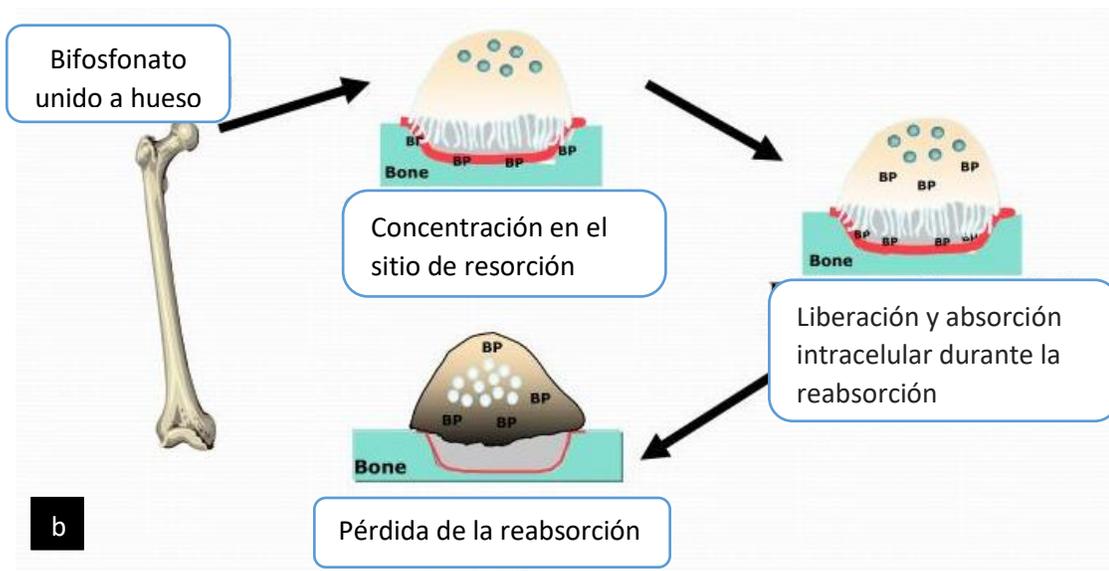


Figura 2 Remodelación ósea. (a) normal (b) alterada por bifosfonatos.

La estructura fosfato-carbono-fosfato (P-C-P) de bifosfonatos tiene la capacidad de unir los iones metálicos divalentes, tales como Ca^{2+} . Por esta razón, los bifosfonatos se eliminan rápidamente de la circulación y se unen a las superficies minerales óseas in vivo en los sitios de remodelación ósea activa, particularmente en las áreas sometidas a reabsorción osteoclástica.¹¹

Los bifosfonatos tienen un efecto altamente selectivo sobre los osteoclastos porque presentan: focalización en hueso, liberación en el sitio de reabsorción ósea e incorporación a los osteoclastos por endocitosis. Sin embargo, pequeñas cantidades de estos fármacos son absorbidas por células vecinas (tales como osteoblastos, células de médula ósea o células tumorales), particularmente con dosis repetidas durante períodos prolongados.¹¹



La inducción de apoptosis de osteoclastos parece ser el mecanismo principal por el cual los bifosfonatos de primera generación inhiben la reabsorción ósea; por ejemplo en el clodronato, existe acumulación del metabolito AppCCl₂p en los osteoclastos in vitro, (figura 3) muy probablemente por la inhibición de las enzimas dependientes de ATP, tales como la adenina nucleótido translocasa, un componente del poro de transición de permeabilidad mitocondrial.¹¹

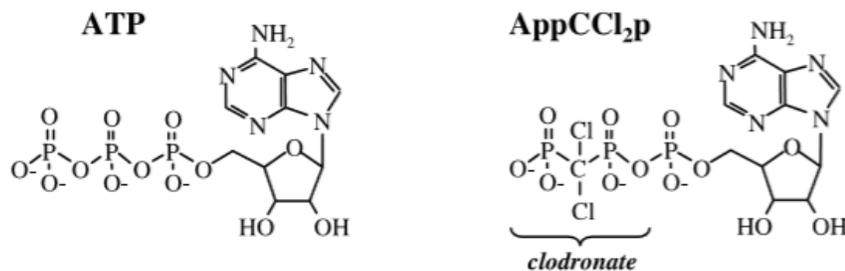


Figura 3 Unión del metabolito AppCCl₂p en el clodronato.

Los bifosfonatos nitrogenados (BN), presentan mayor potencia en la inhibición y reabsorción ósea in vivo que los bifosfonatos que no contienen nitrógeno y no se metabolizan a análogos tóxicos de ATP; en su lugar, actúan inhibiendo el difosfato de farnesil (DF) sintasa, una enzima clave de la vía del mevalonato ésta es inhibida por las concentraciones nanomolares de BN ejemplo de esto son el ácido zoledrónico y el minodronato estructuralmente similares, que inhiben potentemente la DF sintasa incluso a concentraciones picomolares.¹¹



Estos estudios sugieren de manera importante que el DF sintasa es el blanco farmacológico de los BN en osteoclastos in vivo y ayudan a explicar la relación entre la estructura de bifosfonato y el potencial antirresortivo.¹¹

2.5 Clasificación de bifosfonatos

Según la estructura molecular, los bifosfonatos pueden dividirse en primera, segunda y tercera generación, caracterizadas por:

- ✓ 1^{ra} generación: no contienen nitrógeno
- ✓ 2^{da} y 3^{ra} generación :contienen nitrógeno⁶

La diferencia entre los de segunda y tercera generación radica en que la tercera generación tiene sustitutos en el segmento de la molécula de nitrógeno. Figura 4

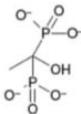
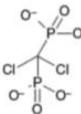
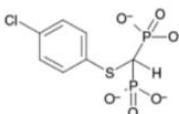
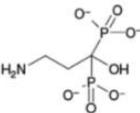
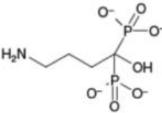
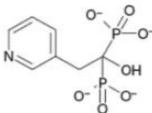
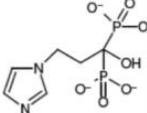
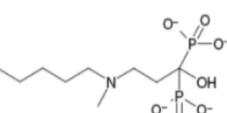
1ra Generación	 Etidronato	 Clodronato	 Tiludronato
2da Generación	 Pamidronato	 Alendronato	
3ra Generación	 Risendronato	 Zolendronato	 Ibandronato

Figura 4 Estructura molecular de los bifosfonatos¹²



A pesar de esto, los bifosfonatos que contienen y no contienen nitrógeno causan la muerte celular de los osteoclastos.⁶ Los que contienen nitrógeno son los más potentes y se administran por vía intravenosa; los que no tienen nitrógeno son menos potentes y se administran por vía oral.⁵ Tabla 1

Tabla 1 Clasificación de bifosfonatos según la generación.⁹

Generación	Bifosfonatos
1 ^{ra}	<ul style="list-style-type: none">• Clodronato• Etidronato• Tiludronto
2 ^{da}	<ul style="list-style-type: none">• Pamidronato• Aledronato
3 ^{ra}	<ul style="list-style-type: none">• Ibandronato• Risedronato• Zoledronato

2.6 Clasificación de osteonecrosis

The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) en el 2006 describió las etapas de la enfermedad para la evaluación de OMRB (tabla 2)^{1-3,5}.



Tabla 2 Clasificación de osteonecrosis según la etapa por la AAOMS.

ETAPA	DESCRIPCIÓN
Riesgo categórico	Ausencia de exposición ósea en pacientes tratados con bifosfonatos orales o intravenosos.
Etapa 0	Ausencia de osteonecrosis aparente y presencia de signos y síntomas clínicos inespecíficos o hallazgos clínicos y radiográficos.
Etapa 1	Presencia de hueso necrótico expuesto en paciente asintomático y ausencia de infección.
Etapa 2	Presencia de hueso necrótico expuesto e infección, con dolor y eritema en el área afectada, con o sin secreción purulenta.
Etapa 3	Presencia de hueso necrótico expuesto e infección, además de uno o más de los siguientes: osteonecrosis que se extiende más allá del hueso alveolar, dando lugar a fractura patológica, fístulas extraorales, comunicación oroantral, oronasal, u osteolisis que se extiende hacia el borde inferior mandibular o el suelo sinusal.

2.7 Características clínicas y radiológicas

Las áreas de hueso expuesto y necrótico en la OMRB pueden permanecer asintomáticas durante periodos prolongados de semanas, meses o incluso



años. La sintomatología inicia con la inflamación de los tejidos circundantes. La OMRB presenta las siguientes características: dolor, movilidad dentaria, edema de la mucosa, eritema, ulceración, parestesia o incluso anestesia de la rama mandibular asociada al nervio trigémino.²

Se ha inferido que la evolución de la enfermedad puede determinarse por la presencia de hueso necrótico expuesto, osteoesclerosis localizada o difusa, engrosamiento de la lámina dura y mala consolidación ósea en un sitio de extracción previo.²

La microflora bacteriana y los leucocitos polimorfonucleares han sido observados en la OMRB, encontrándose en estrecha asociación con la resorción osteoclástica activa en la superficie ósea, contribuyendo directamente a la necrosis ósea. Los microorganismos más comunes en colonizar en zonas de ostenonecrosis son *Eikenella* y *Moraxella*, y debido a la exposición de la enfermedad al medio bucal, *Candida albicans* o *Actinomyces*.^{2, 9} Los traumatismos y enfermedades preexistentes, pueden dañar aún más la integridad de la mucosa oral y aumentar el riesgo de infección.²

2.8 Métodos auxiliares de diagnóstico

Incluyen desde radiografías simples, tomografía computarizada, resonancia magnética (IRM) e imágenes funcionales con gammagrafía ósea y tomografía por emisión de positrones (PET).²

Los hallazgos radiográficos típicos de OMRB en las radiografías intraorales y panorámicas son: aumento de la densidad trabecular, consolidación

incompleta de los alveolos postextracción, formación de secuestros, engrosamiento del canal mandibular y formación de hueso periosteal y son un auxiliar de diagnóstico para el seguimiento de los pacientes con OMRB.²
Figura 5 y 6

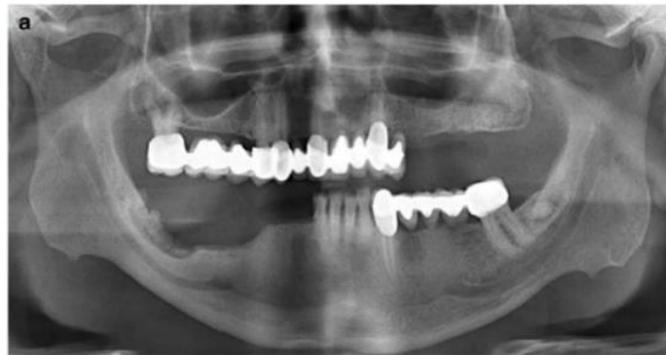


Figura 5 Radiografía panorámica mostrando secuestro óseo en región mandibular derecha.⁸



Figura 6 (a) radiografía panorámica de zona de osteólisis. (b) radiografía periapical mostrando zona de osteólisis con mayor detalle que la ortopantomografía.⁵

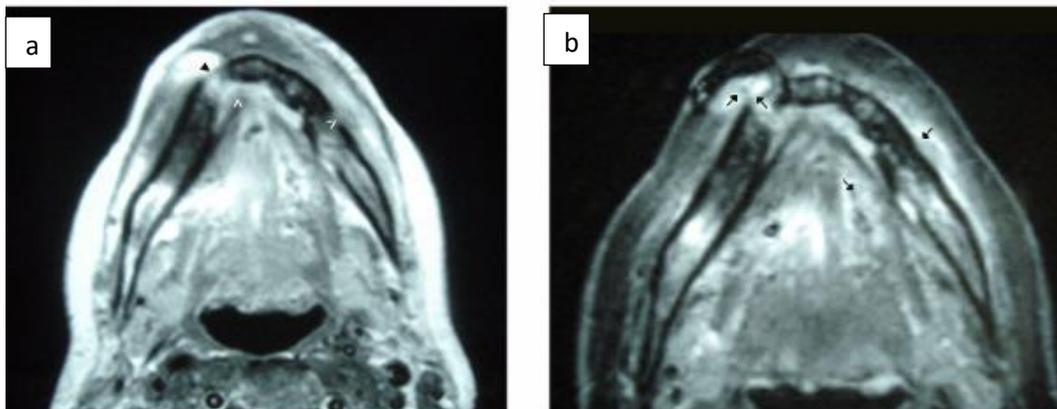


Los hallazgos en la tomografía computarizada (CT) no son específicos y pueden incluir áreas de esclerosis focal, lámina dura engrosada y formación de sequestros.² Figura 7



Figura 7 Tomografía computarizada en corte transversal mostrando lesión necrótica en mandíbula⁸.

La resonancia magnética brinda mejores ventajas porque permite evaluar la médula ósea en la primera etapa de la OMRB, así como cambios de tejidos blandos que rodean la zona osteonecrótica.² Figura 8



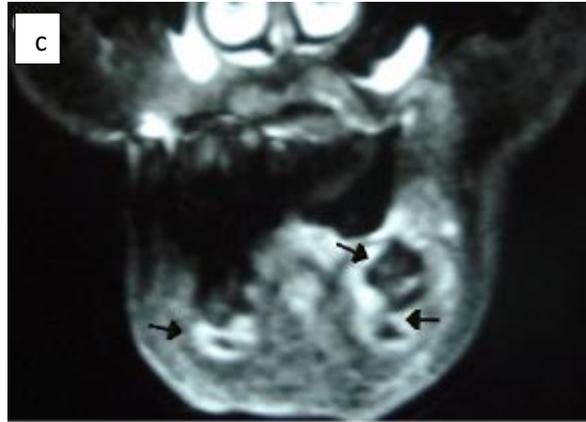


Figura 8 Resonancia magnética (a) Corte axial: se observa un cambio de señal del hueso medular por la osteonecrosis que se extiende hacia las corticales, con afectación de los tejidos blandos adyacentes. (b) Supresión grasa, corte axial: compromiso óseo, afectación de los tejidos blandos con señal hiperintensa. (c) Supresión grasa, corte coronal: se evidencia un aumento de la señal en los tejidos blandos y la mandíbula.¹³

La gammagrafía ósea mediante Tc99m metilen difosfonato (MDP) o hidroximetilen difosfonato (HDP) tiene una alta sensibilidad para detectar la enfermedad temprana, mostrando una mayor absorción de radioisótopos con aumento de la perfusión y aumento de la concentración sanguínea. En el 67,5% de los pacientes con OMRB, se observó una Tc99m-MDP o HDP incrementada en áreas que más tarde desarrollaron osteonecrosis.² Figura 9

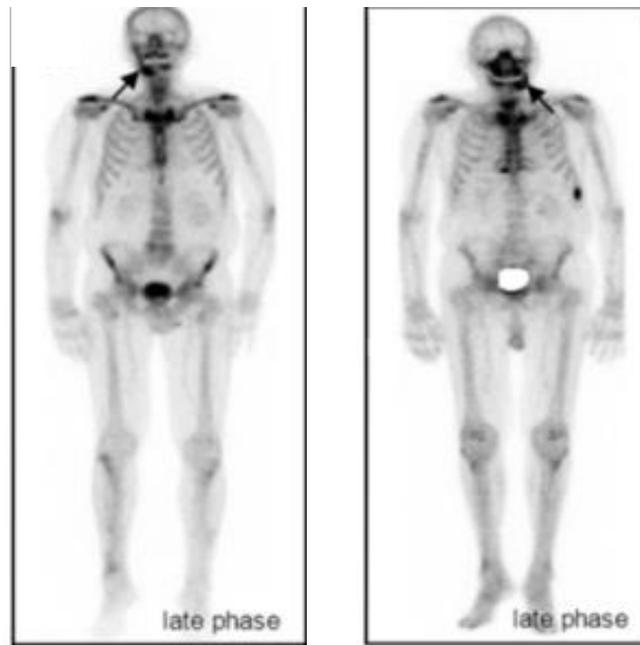


Figura 9 Dos ejemplos de OMRB con diferente patrón de captación en la gammagrafía ósea.¹⁴

La tomografía por emisión de positrones (PET) tiene visibles ventajas sobre la imagen 2D porque permite identificar las características de la arquitectura cortical y trabecular del maxilar y la mandíbula así como la presencia de secuestros e integridad de las estructuras vitales adyacentes. El PET en combinación con el CT puede detectar cambios metabólicos y se ha utilizado para la evaluación de pacientes, usando marcadores de flúor F-18 (NaF) como F-18 fluorodiosoxiglucosa (FDG) y realizar un diagnóstico temprano de OMRB c.^{2,3} Figura 10

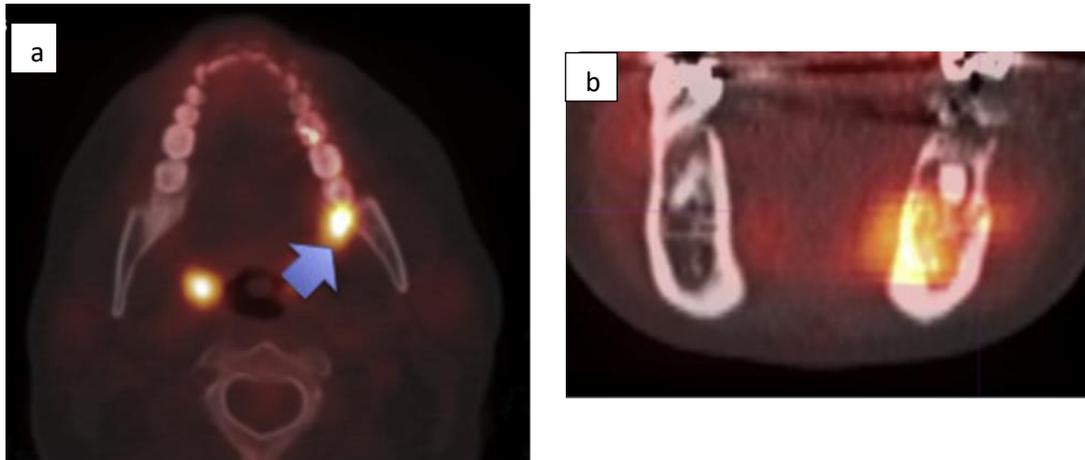


Figura 10 Tomografía por emisión de positrones. (a) Mostrando la captación de fluorodeoxiglucosa localizada en la cresta alveolar lingual izquierda adyacente al diente 17 (flecha). (b) Se muestra la captación de fluorodesoxiglucosa en el aspecto lingual de la mandíbula izquierda debajo del canal mandibular.¹⁵

Marcadores en suero

Los biomarcadores relacionados con la formación de la OMRB, tales como el péptido de enlace cruzado C terminal (CTX), N-telopéptido de colágeno tipo I (NTX) y fosfatasa alcalina específica de hueso (B-AP), se han utilizado.¹⁶ Entre los marcadores, el CTX es el indicador altamente sensible de la resorción ósea y se mide fácilmente mediante el ensayo de inmunoabsorción enzimática. Existen informes que sugieren una relación entre niveles suprimidos de CTX sérico y el riesgo de desarrollo de OMRB.¹⁷

En uno de los primeros informes reportado por Robert E. Marx donde evaluó retrospectivamente a 30 pacientes de OMRB que recibieron bifosfonatos oral



e informó que los valores de suero de menos de 100pg / ml representaban un alto riesgo para el desarrollo de OMRB, valores entre 100 y 150pg / ml mostraron un riesgo moderado y valores mayores de 150pg / ml un riesgo bajo.¹⁷

El tratamiento con bifosfonatos disminuye la liberación de marcadores y es el indicador de la susceptibilidad a OMRB.¹⁰ Por lo que en aquellos pacientes con cáncer de mama y próstata, con administración de ácido zoledrónico, existió un decremento significativo de los niveles de CTX.¹⁷

2.9 Tratamiento

Muchas variables pueden contribuir a la toma de decisiones de tratamiento, incluyendo, edad, sexo, estado de la enfermedad, estadio OMRB, tamaño de la lesión y exposición a medicamentos; por lo que el tratamiento ha sido un reto importante para los cirujanos bucales y maxilofaciales, patólogos y oncólogos.^{1,2.}

Conservador

La prevención y el tratamiento de cualquier enfermedad en la cavidad oral antes del comienzo de la terapia con bifosfonatos debe ser la terapéutica primordial.³



Para determinar una correcta antibioticoterapia deben ser recolectadas muestras para cultivos de cada paciente, éstos deben incluir la evaluación de especies aerobias, anaerobias, virales y fúngicas. El tipo de cultivo que se va a recolectar para la prueba dependerá de los tipos específicos de microorganismos. Existen terapias antimicrobianas han sido recomendadas.

¹⁸ Tabla 3

Tabla 3 Tratamientos farmacológicos recomendados para pacientes con osteonecrosis mandibular.⁹

TRATAMIENTO	DOSIS
ANTIBACTERIANO	
Penicilina VK	500 mg. Cada 6 a 8 horas por 7 a 10 días, luego 2 veces al día para mantenimiento.
Amoxicilina	500 mg. Cada 8 horas por 7 a 10 días, luego 2 veces al día por mantenimiento.
PACIENTES ALÉRGICOS A PENICILINA	
Clindamicina	150 a 300 mg. 4 veces al día.
Vibramicina	100mg. 1 vez al día.
Etilsuccinato de eitromicina	400 mg. 3 veces al día
Azitromicina	500 mg V.O. una vez al día durante el primer día; 250 mg V.O. una vez al día durante el día 2 al 5.
ANTIFÚNGICOS (cuando se requiera)	

Continúa tabla...



Nistatina oral,suspensión	5 a 15 ml. 4 veces al día o 100,000 UI/ml.
Clotrimazol	10 mg. 3 veces al día por 7 a 10 días
Fluconazol	200 mg. Inicialmente, después 100 mg na vez al día.
ANTIVIRALES	
Aciclovir	400 mg. Dos veces al día.
Clorhidrato de valaciclovir	500 mg. A 2 g. dos veces al día.
<ul style="list-style-type: none">• Enjuagues orales con Clorhexidina al 0.12%.	<ul style="list-style-type: none">• en caso de tener exposición ósea

Tabla 3 Tratamientos farmacológicos recomendados para pacientes con osteonecrosis mandibular.⁹

Robert E. Marx recomienda la terapia combinada de Clindamicina 300mg con Metronidazol 500 mg obteniendo resultados favorables; sin embargo, se ha demostrado que con el tratamiento con azitromicina el resultado es mejor.

El objetivo de la terapia con antibióticos es prevenir la infección secundaria de los tejidos blandos, el dolor y la osteomielitis. Según Salvatore Ruggiero y col. 2006, no se ha definido la duración de la terapia con antibióticos y los beneficios de los enjuagues antisépticos orales, pero se ha observado frecuentemente el control del dolor y el control de la enfermedad con esta estrategia técnica. La decisión de tratar con un antibiótico es un juicio clínico que debe ser realizado por un cirujano y todos los pacientes deben ser monitoreados cada 3 meses, pero si los síntomas continúan o empeoran deber ser con mayor frecuencia.⁹



La terapia conservadora consiste en mantener una óptima higiene bucal (cuidado diligente domiciliario y cuidado dental profesional regular), tratamiento dental y periodontal, enjuagues bucales tópicos con antibióticos y terapia antibiótica sistémica.¹⁹

Hoefert y Euffner sugirieron que los antibióticos preoperatorios a largo plazo (23 a 54 días) dieron como resultado una mejor respuesta comparada con antibioticoterapia a corto plazo (1 a 8 días).¹⁹

En 2005, Ficarra y col. propusieron un tratamiento conservador de la OMRB, incluyendo antibióticos orales y antiinflamatorios, enjuagues orales con clorhexidina al 0,12%, desinfección local con povidona yodada en combinación con el debridamiento superficial del secuestro óseo y concluyeron que la OMRB puede ser bien controlado por la terapia antibiótica a largo plazo³.

Dentro de la terapia conservadora es incluido el láser de bajo nivel que es excelente coadyuvante en el mejoramiento de los síntomas de los pacientes.^{1,5}

Aquellos pacientes con osteonecrosis mandibular en etapas 0, 1, y 2 requiere del tratamiento conservador.⁵ Tabla 3 y 4

Quirúrgico

Los estadios 2 y 3 incluyen este tratamiento (tabla 4). Varios autores han reportado mejores resultados con resecciones mayores en comparación con el desbridamiento limitado y / o terapia conservadora.³ Mientras que algunos recomiendan la eliminación del segmento sintomático solamente, causando



mínima alteración de los tejidos blandos, otros abogan por un desbridamiento de tejidos blandos y duros más extenso y un cierre primario de la herida.⁸

El cierre de la herida se puede lograr mediante un colgajo de tejido conectivo, que proporciona una vascularización adecuada, cubierto por un colgajo mucoso. Esto se conoce como "técnica de sutura bicapa". Esta técnica asegura una cobertura segura del hueso por tejido blando disminuyendo el riesgo de una posterior infección del hueso, pero simultáneamente crea una cicatriz que resiste a lesiones traumáticas de la mucosa.³

Martins y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo preliminar de pacientes sometidos a terapia antibiótica más cirugía seguida de terapia láser de bajo nivel y plasma rico en plaquetas aplicado a la herida quirúrgica, y observaron mejoría en la cicatrización.³

Las etapas 2 y 3 incluyen este tratamiento (tabla 4)⁵. Y los beneficios del láser son explicados en los siguientes puntos.

Tabla 4 Tratamiento según el estado de la OMRB

Etapa	Tratamiento
0	Manejo sistémico con antibióticos y/o analgésicos.
1	Enjuagues bucales con antibióticos orales; seguimiento clínico mensual; asesoramiento del paciente y revisión de las indicaciones para la administración de bifosfonatos.
2	Enjuague bucal con antibióticos orales y sistémicos; analgésicos sistémicos, manejo del dolor; Desbridamiento superficial para aliviar el dolor en los tejidos blandos.

Continúa tabla...



3	Enjuague bucal con antibióticos orales; manejo del dolor; Uso de antibióticos sistémicos y analgésicos; Desbridamiento quirúrgico o resección para el alivio a largo plazo del dolor y la infección.
---	--

Tabla 4 Tratamiento según el estado de la OMRB

2.10 Láser

La estimulación por luz o fotobioestimulación por medio del Láser de Baja Frecuencia (LBF) ha sido sugerida como estándar de oro para el tratamiento de la OMRB. Para ésta terapia se han reportado diferentes tipos de fotobioestimuladores en la literatura como: láser de gas de helio-neón (He-Ne), arseniuro de galio (GaAs), granate de aluminio de ytrio dopado con neodimio (Nd / YAG), arseniuro de galioaluminio (GaAlAs), diodélámeros de aluminio-galio-aluminio-fosforo (InGaAlP), láseres térmicos y noablativos de dióxido de carbono (CO₂).^{1, 4,6}

La estimulación con la luz causa reacción gradual en los tejidos, por lo que es denominada fotobioestimulación.^{1, 4,6}

El LBF promueve la proliferación de osteoblastos, la formación de colágena, regeneración ósea e incrementa la síntesis enzimática; se ha demostrado que tiene efectos biológicos que favorecen la cicatrización de heridas, la regeneración nerviosa y la epitelización.^{1, 4,6} El láser también estimula directamente el crecimiento celular mediante la regulación de la expresión de genes específicos, e indirectamente en la regulación de la expresión de los genes relacionados con la síntesis y la reparación del ADN. Se han descrito que 111 genes pueden ser estimulados por la irradiación de luz roja y agrupados en 10 categorías funcionales. La mayoría de estos genes participan



directa o indirectamente regulando la proliferación celular y supresión del proceso apoptótico.^{1,4,6}

Es conocido que el láser He-Ne podría inducir la producción de citocinas en queratinocitos cultivados; demostrando un aumento significativo en la producción de IL-1 alfa e IL-8 en animales tratados con este láser en comparación con el grupo control no radiado. Debido a que la IL-1 alfa como la IL-8 causan proliferación de queratinocitos, es posible que estas dos citocinas jueguen un papel en la proliferación de queratinocitos. Se ha informado que el LBF puede aumentar el VEGF (factor de crecimiento endotelial vacular), que es responsable de la neovascularización necesaria para la cicatrización de heridas.^{1,4,6}

El LBF tiene efectos antiinflamatorios porque mejora la acción de los macrófagos produciendo reducción del edema local. El espasmo vascular se ha relacionado con una serie de condiciones dolorosas resultado de la isquemia tisular que se presenta en la OMRB y se ha demostrado que el LBF puede inducir una pronta reducción en la tensión isométrica del músculo liso vascular mediante la liberación de los factores de crecimiento (TGF, PDGF, bFGF, IL6, IL8, L1 α) causando efectos analgésicos por la relajación muscular.^{1,4,6} Así mismo el LBF estimula la producción del factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF), un polipéptido multifuncional que induce la proliferación y diferenciación de fibroblastos, incremento en la síntesis y liberación de endorfinas endógenas, conduciendo a una reducción del dolor.^{4,18}



En estudios recientes se ha observado que favorece la cicatrización después de la cirugía periodontal, minimizando el edema posterior a la cirugía del tercer molar y evitando la mucositis oral inducida.²⁰

Se ha demostrado que la acción del LBF en las células, está mediada por la absorción de la radiación por la enzima citocromo c oxidasa, que participa en la cascada de respiración oxidativa. También se ha sugerido que la estimulación de la proliferación celular por terapia láser de bajo nivel puede atribuirse a la activación de vías de señalización como la de la proteína cinasa activada por mitógenos, que se asocia con un aumento de los receptores, o PI3K / Akt vía que controla la regulación de la expresión génica.^{21, 22.}

La irradiación con láser Nd: YAG ha demostrado tener un efecto antimicrobiano.²²

Estudios in vitro utilizando LBF demostraron efectos benéficos en la promoción de la formación de hueso nuevo. El láser ejerce efectos importantes sobre la proliferación, diferenciación y formación de matriz osteoide en las células osteoblásticas; la microscopía electrónica revela una tendencia a la ampliación del aparato de Golgi en las células tratadas con láser; causando un aumento de la acumulación de calcio y acelera la calcificación in vitro.²¹

La terapia láser de bajo nivel sobre los fibroblastos, estimula la proliferación a dosis bajas (2 J / cm²), mientras que las dosis altas (16 J / cm²) son supresoras.²¹

Las dosis más eficientes de láser administradas en osteoblastos para producir una proliferación y cicatrización aumentada, varían dentro del intervalo de 1 a 120 J / cm².²¹ Tabla 5



Tabla 5 Especificaciones del uso de láser de bajo nivel.⁸

PARÁMETROS	CARACTERÍSTICAS
Longitud de onda	808nm
Modo operativo	Onda continua (CW)
Poder	0.5 W
Tamaño del haz por punto	0.28cm ² (R: 6mm)
Duración (por cm ²)	10s (~3s por Punto, total de ~120s)
Energía por punto	1.4J
Radiación	5J/cm ²
Área radiada	10–12cm ²
Técnica aplicada	Sin contacto a 0.5–1cm de distancia del objetivo.
Número y frecuencia de tratamientos	5 sesiones en los días 1, 3, 5, 7 y 10 de postoperatorio

Se ha informado que la terapia láser puede mejorar la mineralización ósea. El efecto en la regeneración ósea ha sido el foco de atención más reciente, dentro de la odontología. Por estas razones, se puede postular que la bioestimulación con láser puede ser útil en el tratamiento de OMRB.^{1, 20}

En revisiones sistemáticas realizadas en el año 2016 en Brasil se ha descrito a la terapia láser de bajo nivel como el estándar de oro en el manejo de la osteonecrosis mandibular.^{1, 20}



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La terapia láser de bajo nivel ha sido utilizada con resultados favorables, en combinación con terapia antibiótica o terapia conservadora, siendo considerada un “gold estandard” en el manejo de la osteonecrosis mandibular; sin embargo es poco conocida y pobremente utilizada. Un factor que agrava la situación es la falta de claridad y estandarización en el tratamiento de la osteonecrosis mandibular.

A pesar de éste panorama que actualmente existe en el manejo de la osteonecrosis, la terapia láser de bajo nivel ha dado resultados favorables en diferentes estudios, mejorando considerablemente los principales síntomas, debido a que presenta efectos benéficos sobre los osteoblastos, fibroblastos, estimulación de algunos factores de crecimiento como TGF, PDGF, bFGF, IL6, IL8, L1 α y VEGF, así como algunas citocinas. Se presenta un caso del manejo conservador con terapia láser de bajo nivel de un paciente con osteonecrosis mandibular.



IV. OBJETIVO

Aplicación de terapia láser de bajo nivel en osteonecrosis mandibular causada por ácido Zoledrónico, en un paciente de la clínica de medicina y patología bucal de la DEPeI, UNAM.



V. MÉTODO

5.1 Presentación del caso

Paciente masculino de 58 años de edad que acude a la Clínica de Medicina y Patología Bucal de la DEPeI de la Facultad de Odontología, UNAM, refiere que odontólogo general le realizó extracción de 2do molar inferior derecho hace 5 meses; presentando mala cicatrización con hueso expuesto; motivo por el cual el odontólogo en 2 ocasiones intentó el cierre quirúrgico sin éxito. Posterior a esto refiere dolor intenso y aumento de volumen en cara, por lo que fue tratado con múltiples medicamentos.

Medicamentos que consume: Nexium, Riopax, Cortison Decorex 6 mg, sábados y domingos, Xarelto, Talidamida, Nucleo cmp forte y Ácido Zoledrónico IV, 1 vez al mes durante 1 año, hace 6 meses que terminó el tratamiento.

Antecedentes Personales Patológicos: Mieloma múltiple con 18 meses de evolución tratado con Ácido Zoledrónico IV.

Antecedentes personales no patológicos: Niega tabaquismo, alcoholismo, toxicomanías, católico, cuenta con todos los servicios intradomiciliarios, casa propia, zoonosis y hacinamiento negados.

Dentro de los antecedentes heredofamiliares: niega neoplásicos y refiere padres diabéticos.

A la exploración física presenta aumento de volumen difuso, hipertérmico e hiperémico en región maseterina derecha, dolor intenso a la palpación, trismus con apertura interincisal de 20 mm (figura 11).



Intraoralmente presenta borde alveolar edéntulo en zona de dientes 47 y 48 cubierto por encía. En la cara interna de la rama mandibular exposición ósea de aproximadamente 1 cm con secreción purulenta a la compresión de la zona (figura 12).



Figura 11 Asimetría facial por edema en región maseterina.



Figura 12 Exposición ósea, borde irregular y asintomático.

Radiográficamente se observa área radiolúcida que va de la zona del 2do y 3er molar hasta la rama mandibular con un tamaño aproximado de 30 mm x 15 mm, bordes irregulares bien definidos, respetando el canal del nervio dentario inferior; con aumento de densidad en hueso adyacente a la raíz distal del diente 46 (Figura 13).



Figura 13 Radiografía panorámica donde se aprecia la zona de necrosis ósea en el cuerpo mandibular derecho.

Tomográficamente se observa en rama mandibular derecha múltiples zonas hipodensas en relación al hueso sano adyacente, con perforación de corticales y zonas de secuestro óseo (Figura 14).

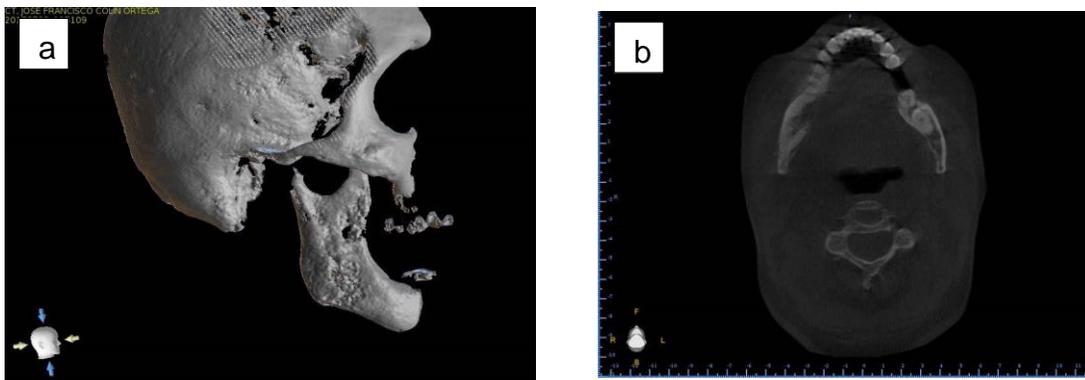


Figura 14 Tomografía computarizada (a) Reconstrucción 3D donde se muestran zonas hipodensas en rama mandibular derecha afectada por osteonecrosis. (b) Corte axial mostrando pérdida de la continuidad y zona hipodensa en la rama mandibular derecha.

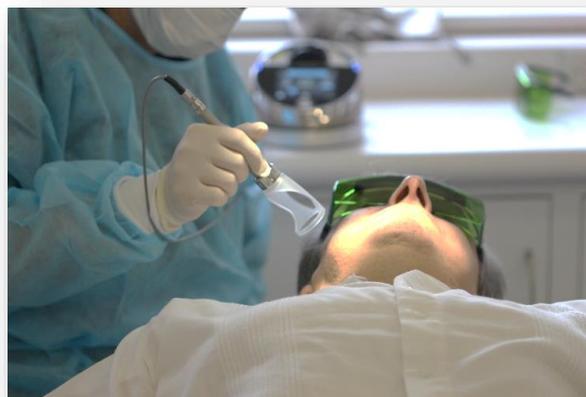


5.2 Diagnóstico clínico

Osteonecrosis mandibular en etapa 3

5.3 Plan de tratamiento

- a. Antibioticoterapia con Amoxicilina 500mg cada 6 horas + Metronidazol 500mg cada 8 horas durante 10 días.
- b. Analgesia con Naproxeno/ Paracetamol 275/300 mg cada 8 horas.
- c. Enjuagues de Clorhexidina 0.12%, 3 veces al día.
- d. Solicitud de C telopéptido en suero.
- e. Mantenimiento penicilina V potásica 400,000 UI cada 6 horas, durante 1 mes.
- f. Terapia láser de baja frecuencia (marca BIOLASE) a dosis de 1 ciclo de 1200 J durante 300 seg. Extraoral y 850 J. durante 212 seg. Intraoral.
- g. Seguimiento clínico y radiográfico.





5.4 Tratamiento

Se administró el tratamiento mencionado presentando resolución completa de la secreción purulenta y disminución parcial del dolor al término del tratamiento, se continuó con analgésicos y la dosis de mantenimiento con penicilina V potásicas con las dosis establecidas previamente, el resultado de la prueba C telopéptido en suero fue de 186 pg/MI. Se inició posterior a esto la terapia laser de bajo nivel de la siguiente forma:

Tabla 6. Tratamiento empleado

SESIÓN	SITIO	CICLOS	TIEMPO	POTENCIA	ENERGÍA
14/08/217	extraoral	1	300 seg.	1200 J.	4.0 W.
	intraoral	2	212 seg.	850 J.	4.0 W.
16/08/2017	extraoral	1	300 seg.	1200 J	4.0 W
	intraoral	2	300 seg.	1200 J.	4.0 W.
18/09/21017	extraoral	1	212 seg.	850 J.	4.0 W.
	intraoral	1	300 seg.	1200 J.	4.0 W.
27/08/2017	extraoral	1	212 seg.	850 J.	4.0 W.
	intraoral	1	212 seg.	850 J.	4.0 W.



VI. RESULTADOS

Se eliminó el proceso infeccioso con la terapia antibiótica seleccionada utilizada. Posterior a la aplicación de la TLBF disminuyó por completo el dolor y la superficie de hueso expuesto se redujo en un 50%.

El paciente presento notable mejoría. A 5 meses de seguimiento no ha presentado dolor, recurrencia de la infección y la zona de exposición ósea se ha mantenido sin cambios.



VII. DISCUSIÓN

La etiopatogenia de la osteonecrosis de los maxilares relacionada a la administración de bifosfonatos en personas con enfermedades neoplásicas, mieloma múltiple, osteoporosis, entre otros padecimientos está condicionada por diferentes factores de riesgo como el tiempo, composición química y la vía de administración; siendo de ésta última la de mayor riesgo para desarrollar esta lesión ^{2, 7,8, 19, 20}, en el presente caso el paciente tuvo un diagnóstico de mieloma múltiple tratado con un bifosfonato nitrogenado vía IV; reafirmando que la vía de administración intravenosa y el tipo de bifosfonato es un factor importante para el desarrollo de la necrosis en los maxilares como también lo consideran Aliya A. K., A. Khan, Marita Luomanen y Matteo Scoletta en sus estudios. ^{2, 7,8, 19, 20}

Antes de administrar terapia con bifosfonatos se debe realizar tratamiento odontológico preventivo, integral y personalizado con cada paciente incluyendo profilaxis, endodoncias, restauración de dientes cariados o fracturados, extracciones de dientes retenidos, entre otros. Todo esto para evitar cualquier enfermedad en la cavidad oral que pueda condicionar a la presencia de hueso expuesto.³

La relación del tipo de bifosfonatos con la osteonecrosis es un tema ampliamente investigado, se ha considerado a los nitrogenados como los de mayor riesgo para desarrollar la lesión como es el caso del ácido zoledrónico capaz de tener un efecto altamente citotóxico en los osteoblastos, caracterizado por una menor viabilidad, producción de proteína total, formación de nódulos minerales, actividad y morfología de la fosfatasa alcalina y expresión génica de Col-I y ALP. ²²



Los métodos auxiliares de diagnóstico son de vital importancia en el manejo de los pacientes, permitiendo ver características de las lesiones con mayor claridad. En nuestro caso se solicitó al paciente una TAC para detectar las zonas de hueso necrótico.^{2,3} La tomografía nos permitió delimitar exactamente la extensión de las zonas de secuestro óseo dentro de la rama mandibular y la severidad de la lesión. También como estudio complementario se solicitó la prueba sérica C-Telopéptido que ha sido hasta la actualidad el indicador más sensible para valorar la resorción ósea. Nuestro paciente presentó valores de 186pg/ml y de acuerdo con lo reportado en su estudio Robert Marx se encontraba en la categoría de riesgo mínimo a desarrollar la OMRB; sin embargo nosotros hicimos esta prueba después de 6 meses de que le realizaron la extracción dental que ocasiono la exposición ósea. Por lo que los valores del C-telopéptido pudieron haber sido más bajos al momento de la extracción dental incrementando de forma importante el riesgo a desarrollar la OMR.¹⁷

El tratamiento coadyuvado de la TLBF rinde resultados capaces de erradicar por completo el dolor. La administración de antibioticoterapia según los resultados obtenidos en los cultivos, permitirán eliminar la infección¹⁸, según Robert Marx el tratamiento debe estar basado en penicilinas sensibles a las bacterias como *Moraxella* y *Eikenella* ; el caso clínico demostró que la aplicación de penicilinas sensibles a los microorganismos mencionados anteriormente resultó en una resolución completa del proceso infeccioso; sin embargo, el dolor desapareció hasta la aplicación de la TLBF y redujo en un 50% la extensión del hueso expuesto. Debido a estos beneficios muchos estudios han introducido la TLBF en el tratamiento conservador y quirúrgico, brindando resultados que favorecen la sintomatología del paciente en más del



50% y presentan resolución completa en algunos de ellos²². Nosotros coincidimos con los resultados de estos estudios y consideramos que el láser tiene un efecto positivo en la OMRB y debe ser considerado como estándar de oro para la disminución del dolor y como un bioestimulador capaz de regenerar células óseas y epiteliales.^{1,4,6}

Es importante considerar que la terapia de bioestimulación debe ser de baja frecuencia, ya que dosis altas pueden afectar negativamente el proceso de regeneración ósea y epitelial como lo menciona Fernanda G. B. y cols en un estudio donde aplicaron diferentes radiaciones sobre osteoblastos cultivados afectados por ac. Zoledrónico; concluyendo que diferentes longitudes de onda, potencia o dosis de energía pueden promover diversas respuestas celulares.²²

Nuestro paciente tuvo un parámetro de irradiación como es mencionado en la literatura, y presentó buena evolución como lo reporta la literatura; eliminando el dolor y reduciendo la zona de hueso expuesto.

Se sugieren más estudios que permitan ampliar el conocimiento de la TLBF sobre pacientes con osteonecrosis mandibular.



VIII. CONCLUSIONES

Debido a que la TLBF es de fácil administración, no es invasiva, tiene capacidad clínicamente probada de mejorar la reparación de tejidos, disminuir el dolor y no está asociada con ningún efecto secundario conocido, por lo que debe ser considerada como un estándar de oro cuando se trata a pacientes con lesiones de OMRB.

La utilización de auxiliares de diagnóstico como radiografías, TAC y pruebas séricas como el C- Telopéptido en éstos pacientes permite conocer con mayor exactitud la severidad y extensión de las lesiones, lo que ayuda a establecer una terapia más eficaz que disminuya la morbilidad en estos pacientes.

Es indispensable la prevención y tratamiento de todas las enfermedades de la cavidad oral antes de la administración del bifosfonato. Por lo que debe ser remitido al odontólogo previo a su tratamiento con antiresorcivos.



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. João BBW, Renata SC, Monique EP. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2016; 31:1261–1272.
2. Aliya AK, Archie M, David AH, Dieter F, Laurie KM, Felice O, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2015; 30 (1):3–23.
3. A Spanou, GP Lyritis, E Chronopoulos, S Tournis. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Diseases.* 2015; 21: 927–936.
4. S. Latifyan, M. T. Genot, J. Klastersky. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy. *Support Care Cancer.* 2016, 24:3687–3693.
5. Fabiano LH, Taiana CL, Karin SG, Arley SJ, Lucio SG, Karla FF, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Report of a case using conservative protocol. *Spec Care Dentist.* 2016; 36(1): 43-47.
6. Christian W, Andreas MP, Thomas Z. Effects of a low-level diode laser on oral keratinocytes, oral fibroblasts, endothelial cells and osteoblasts incubated with bisphosphonates: An in vitro study. *biomedical reports.* 2015; 3: 14-18.



7. A. Khan, A. Morrison, A. Cheung, W. Hashem, J. Compston. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. 2016; 27:853–859.
8. Mehmet AA, Ferda T, Emre To, Bahadir K. Low-Level Laser Therapy Supported Surgical Treatment of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws: A Retrospective Analysis of 11 Cases. Photo medicine and Laser Surgery. 2014; 32 (8):468–475.
9. Salvatore R, Julie G, Robert EM, Ana OH, Mark MS, Joseph MH, et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. journal of oncology practic. 2017; 2(1): 7-15.
10. Paolo V, Ilaria G, Elisabett M, Marco M, Maddalena M, Carlo F, et al. Tooth Extractions in High-Risk Patients Under Bisphosphonate Therapy and Previously Affected With Osteonecrosis of the Jaws: Surgical Protocol Supported by Low-Level Laser Therapy. The Journal of Craniofacial Surgery. 2015; 26 (3): 696-699.
11. Anke JR, Keith T, Sharon G, Michael JR. Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates: Current Status. Clin Cancer Res. 2006; 12(20): 6222- 6230.
12. JV Torregrosa, AM Ramos. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología. 2010; 30(3):288-96.



13. Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Saleme DM, Nally C. Oteonrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de un caso. Revista argentina de radiología. 2015; 79 (1): 40-46.
14. Constantin L, Christian L , Christina B, Anja M, Urs MR, Alexander K, et al. Three-Phase Bone Scintigraphy for Imaging Osteoradionecrosis of the Jaw. Clinical Nuclear Medicine. 2014; 39 (1): 21-25.
15. Kenneth EF, Sabrina P, Roy AR, Kent PF, Munir G, King ChCh, et al. Does Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography Facilitate Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.2016: 945- 958.
16. Antonia K, Maria K, Edward C, William F, Michael M, Guy A. Salivary Biomarkers Associated With Bone Deterioration in Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2015; 1-7.
17. Vivek TM, Bryan SM, Pamela JH, David LB, Michaela LT, Karen KS, et al. Serum Markers of Bone Turnover and Angiogenesis in Patients with Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw after Discontinuation of Long-Term Intravenous Bisphosphonate Therapy. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2015: 1-9.
18. Paolo V, Elisabette M, Maddalena M, Marco M, Carlo F, Mauro B, et al. Nd:YAG Laser Biostimulation in the Treatment of



Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Experience in 28 Cases. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2008; 26 (1): 37–46.

19. Marita L, Satu A. Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers Med Sci* 2012; 27:251–255.
20. Matteo S, Paolo GA, Lucia R, Paola D, Marco M. Effect of Low-Level Laser Irradiation on Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: Preliminary Results of a Prospective Study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2010; 8(2):179–184.
21. Jae YL, In RK, Bong SP, Yong DK, In-Kyo Ch, Jae MS, et al. Effect of low-level laser therapy on oral keratinocytes exposed to bisphosphonate. *Lasers Med Sci*. 2015; 30:635–643.
22. Fernanda GB, Ana ST, Diana GS, Vanderlei SB, Josimeri H, Carlos SC. Low-level laser therapy for osteonecrotic lesions: effects on osteoblasts treated with zoledronic acid. *Support Care Cancer*. 2014; 22:2741–2748.
23. Joseph K, Patrisha AO. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) associated with a once- yearly IV infusion of zoledronic acid (Reclast) 5 mg: Two cases and review of the literature. *Quintessence international*. 2014; 45 (8): 685- 690.



XI. ANEXO 2

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA BIOPSIA OSEA O DE PARTES BLANDAS

Usted tiene derecho a conocer el procedimiento al que va a ser sometido y las complicaciones más frecuentes que ocurren. Este documento intenta explicarle todas estas cuestiones; léalo atentamente y consulte con su médico todas las dudas que se le planteen.

Le recordamos que, por imperativo legal, tendrá que firmar, usted o su representante legal, familiar o persona vinculada de hecho, el Consentimiento informado para que podamos realizarle dicho procedimiento/tratamiento.

PACIENTE:

Yo de años de edad, con Historia clínica n° con domicilio en

REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O PERSONA VINCULADA DE HECHO

Yo de años de edad, con domicilio en en calidad de del paciente (Representante legal, familiar o persona vinculada)

DECLARO:

Que el Dr/la Dra Me han explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a realizar el procedimiento/tratamiento quirúrgico de biopsia ósea o de partes blandas y he leído esta información que me ha entregado

PREOPERATORIO:

1. Antes de la cirugía será necesario realizarle algunas pruebas diagnósticas, como analítica, radiografías o electrocardiograma. También le indicaremos desde que hora debe permanecer en ayunas.
2. El propósito principal de la intervención consiste en el estudio anatomopatológico, inmunohistoquímico, bacteriológico y/o citogenético de la lesión.
3. La intervención puede precisar anestesia
4. La intervención consiste en la obtención de una muestra, parcial o global, de la lesión, bien mediante punción, o practicando una incisión.