



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
OSTEONECROSIS MANDIBULAR ASOCIADA A
CONSUMO DE MEDICAMENTOS EN PACIENTE CON
OSTEOPENIA.
PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO.

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:

ESMERALDA CORTÉS MENDOZA

TUTORA: Mtra. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESOR: Mtro. MAURICIO ANTONIO VELASCO TIZCAREÑO



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.



Quiero agradecer a la vida así como al ser que en todos los momentos siempre presenta una nueva oportunidad para crecer como persona y brinda nuevos aprendizajes a pesar de cualquier circunstancia. A mi mamá, que ha sido la mejor madre y padre a la vez todos los días desde que tengo memoria y que siempre me ha brindado su apoyo y amor; a mi papá que el mucho o poco tiempo que estuvo conmigo me dió el mejor amor que un padre puede darle a su hija y porque sé que siempre estará conmigo esté donde esté; a mis hermanas Laura y Carolina que siempre están cuando las necesito y por enseñarme que todos los objetivos se pueden lograr en la vida sea cual sea la prueba por la que se esté atravesando, con fe, esfuerzo, dedicación y confianza.

Gracias al Dr. Velasco por compartir una parte de su conocimiento conmigo y darme su apoyo en la realización de este trabajo que es un paso para llegar a futuros objetivos y por las oportunidades y confianza que me ha brindado.

Gracias a la Dra. Rocío Fernández por darme su orientación y tiempo en la dirección de esta tesina.

A mis mejores amigas Scarlett, Melissa, Frida, Alejandra y Fernanda que son como una segunda familia para mí y a todos mis amigos a lo largo de la carrera de los cuales aprendí diferentes cosas sin importar la etapa en la que los conocí.

Y finalmente, gracias a mi increíble Universidad por permitirme ser parte de ella. Es un orgullo formar parte de la comunidad universitaria.

¡Orgullosamente UNAM!



ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	6
II. MARCO TEÓRICO.....	8
2.1 DEFINICIÓN DE OSTEONECROSIS.....	8
2.2 TEJIDO ÓSEO.....	9
2.2.1 Matiz ósea extracelular.....	10
2.3 CÉLULAS ÓSEAS.....	12
2.3.1 Células osteoprogenitoras.....	12
2.3.2 Osteocitos.....	13
2.3.3 Osteoclastos.....	13
2.3.4 Osteoblastos.....	14
2.3.5 Células de revestimiento.....	14
2.4 MODELADO Y REMODELADO.....	15
2.5 HUESO ALVEOLAR.....	16
2.6 CICATRIZACIÓN ÓSEA.....	18
2.7 CICATRIZACIÓN ALVEOLAR.....	20
2.8 HIPÓTESIS SOBRE LA PATOFISIOLOGÍA DE LA OSTEONECROSIS MANDIBULAR.....	24



2.8.1 Inhibición del remodelado óseo.....	24
2.8.2 Inflamación e infección.....	24
2.8.3 Inhibición de la angiogénesis.....	25
2.8.4 Toxicidad del tejido blando.....	25
2.8.5 Disfunción inmunitaria innata o adquirida.....	25
2.9 MEDICAMENTOS RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE LA NECROSIS.....	26
2.9.1 Medicamentos antiangiogénicos.....	27
2.9.2 Medicamentos antirresortivos.....	29
2.9.3 Antibiótico antineoplásico.....	33
2.10 DIAGNÓSTICO DE LA OSTEONECROSIS.....	34
2.10.1 Etapas según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales.....	35
2.10.2 Diagnóstico histopatológico.....	39
2.11 TRATAMIENTO.....	40
2.11.1 Objetivos del tratamiento.....	40
2.11.2 Estrategias de tratamiento en etapas específicas según La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales....	42
2.11.3 Tratamientos conservadores.....	44
2.11.4 Tratamientos invasivos.....	46



2.12 MARCADORES SEROLÓGICOS.....	49
2.13 OSTEOPENIA.....	50
III OBJETIVO.....	52
IV MÉTODO.....	52
4.1 PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO.....	52
4.2 FASE PREQUIRÚRGICA.....	53
4.3 FASE QUIRÚRGICA.....	54
V RESULTADOS.....	57
CONCLUSIONES.....	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59



I. INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis mandibular asociada al consumo de medicamentos (MRONJ) es un padecimiento que se caracteriza por la muerte del tejido óseo que comienza a nivel del hueso alveolar maxilar o mandibular y que puede extenderse hasta la parte basal en una etapa avanzada.

Actualmente aún no se tiene clara la patofisiología de la enfermedad pero se han establecido hipótesis para tratar de explicar el origen de la misma, tales hipótesis incluyen a la inhibición del remodelado óseo, algún proceso inflamatorio e infeccioso, la inhibición de la angiogénesis y una disfunción inmunitaria. Aunado a las hipótesis se han encontrado factores tanto locales como sistémicos que se relacionan con la aparición de la necrosis.

Anteriormente se consideraba que los únicos medicamentos relacionados con ella eran los bifosfonatos; sin embargo a partir del 2014 se estableció que otro medicamento antirresortivo (Denosumab) y medicamentos antiangiogénicos también tienen el potencial de generar un desarrollo del padecimiento. Los medicamentos que en la actualidad se han relacionado con el desarrollo de la MRNOJ son: antirresortivos, que incluye a los bifosfonatos y a un anticuerpo monoclonal (Denosumab), antiangiogénicos dentro de los cuales tenemos al bevasizumab, sunitinib, regorafenib y sorafenib y antibióticos, dentro de estos únicamente se han tenido reportes de la doxorubicina. Estos medicamentos son utilizados como tratamiento para la osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, como agentes antineoplásicos para combatir ciertos tipos de cáncer o como coadyuvantes en el tratamiento del mismo.

La necrosis está clasificada en etapas o estadios según la sintomatología del paciente y los hallazgos tanto clínicos e imagenológicos presentes. Según la etapa en la que se encuentre la necrosis, los pacientes referirán diversa sintomatología la cual puede ir desde odontalgia sin razón aparente a un



dolor sordo e irradiado hacia el seno maxilar o a la articulación temporomandibular según el hueso involucrado. Clínicamente puede observarse movilidad dental, presencia de una fístula no asociada a algún padecimiento pulpar o periodontal y en estadios más avanzados el hueso francamente expuesto limitado a una zona o bien involucrando cuerpo y rama mandibular y en maxilar, la zona del seno y región malar.

El diagnóstico de la necrosis también se realiza con base en la clasificación por etapas de la misma, el tratamiento a realizar sigue la misma pauta, este puede ser preventivo, pasando por un tratamiento conservador no quirúrgico hasta llegar a un tratamiento invasivo en el que se realizan procedimientos quirúrgicos con el fin de eliminar el tejido necrótico.

En la actualidad no hay un indicador aceptado en su totalidad que pueda ayudar a establecer el riesgo de desarrollar necrosis pero se ha planteado la utilización del telopéptido c- terminal de colágeno tipo 1 (CTX) como una herramienta de apoyo.



II MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN DE OSTEONECROSIS

El término necrosis ósea también llamada necrosis avascular u osteonecrosis se refiere a la muerte del hueso.¹

La osteonecrosis mandibular es la presencia de hueso expuesto en la cavidad oral durante un período de más de 8 semanas sin rastro de mejoría en pacientes que refieren uso de medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos sin historial de radioterapia.²

Las primeras descripciones de necrosis mandibular fueron publicadas en 2003 por R.E. Marx y se relacionaban en su mayoría a tratamientos intravenosos con bifosfonatos nitrogenados.² Debido a su relación con los bifosfonatos fue denominada como “Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos (BRONJ) en un principio³. Posteriormente en el 2014 la AAOMS recomendó renombrar la entidad como “Osteonecrosis mandibular relacionada a medicamentos” (MROJ) en su publicación “American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update”⁴, dicha recomendación se dió debido al creciente número de casos reportados de necrosis mandibular y maxilar asociada con otras terapias antirresortivas (Denosumab) y antiangiogénicas.⁵

Antes de realizar una descripción más detallada de la osteonecrosis, su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento es importante recordar los aspectos básicos de la biología ósea, los componentes del tejido y funciones del mismo.



2.2 TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo está compuesto en un 60% de sustancias minerales, 20% de agua y 20% de componentes orgánicos⁶, es una forma especializada de tejido conectivo denso el cual contiene células diferentes al tejido conectivo laxo y una matriz extracelular.⁷ Existen dos tipos de hueso, el hueso compacto o cortical y el hueso esponjoso o trabeculado; el tejido compacto es una masa compacta sin espacios visibles y el esponjoso está compuesto por trabéculas que se entrecruzan y forman un reticulado esponjoso en cuyos espacios intercomunicados se encuentra la médula ósea.⁶

Las superficies externas de los huesos están rodeadas por una capa de tejido conectivo denso, el periostio; una delgada membrana interna de tejido conectivo con células abundantes que recubre todas las superficies óseas internas (espacio medular y trabéculas), el endostio.⁷

El hueso cortical contiene a los sistemas de Havers los cuales forman un cilindro en el hueso, en la parte central de cada sistema se encuentra el conducto de Havers cada conducto contiene capilares, fibras nerviosas y tejido conectivo y están rodeados por laminillas compuestas por fibras de colágeno tipo I. Otro sistema de canales conductores de vasos, los conductos de Volkmann, comunican los conductos de Havers entre sí, así como a sus vasos sanguíneos y a los vasos del periostio y de la cavidad medular.⁷

El tejido óseo trabecular está constituido por osteonas trabeculares cuya forma es de un disco plano que están formadas por laminillas constituidas de igual forma por colágeno tipo I.^{6,7}

En éste tejido no hay presencia de conductos de Havers ni de Volkmann y por lo tanto no hay vasos sanguíneos. La nutrición de las células del tejido

ósea trabecular se produce por difusión desde la superficie del endostio a través de canaliculos comunicantes.⁷ Figura 1

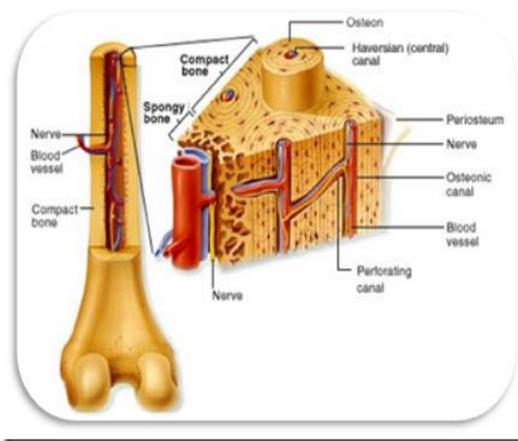


Figura 1 Estructura interna de hueso⁸

2.2.1 Matriz ósea extracelular

La matriz ósea extracelular se compone de una matriz orgánica y una inorgánica. Alrededor del 90% de la matriz orgánica está constituida por colágeno tipo I incluidas en una sustancia fundamental, también contiene pequeñas proporciones de colágeno tipo III y IV.⁶

La matriz inorgánica se compone de sales de calcio, la resistencia a la compresión del tejido óseo se debe al contenido de las sales inorgánicas. Entre los componentes minerales del tejido óseo, el 80% corresponde a cristales de hidroxapatita; el 15% a carbonato de calcio y el 5% a otras sales minerales.⁶

La sustancia fundamental está compuesta por tres tipos principales de sustancias: a) glicoproteínas, b) proteínas que contienen ácido gamma carboxi-glutámico y c) proteoglicanos.⁶



a) Glicoproteínas

- Osteopontina: Se localiza específicamente en la matriz extracelular del hueso laminar durante el mecanismo de osificación; su función es similar a la fibronectina como mediador de agregación celular.⁶
- Osteonectina: Glicoproteína ácida que tiene gran afinidad por el colágeno, se trata de una proteína específica del hueso, al unirse a la fibra colágena y al cristal de hidroxapatita proporcionan los núcleos de crecimiento de los cristales.⁶
- Sialoproteína ósea: Su participación exacta en el mecanismo de la mineralización se desconoce aún, se cree que está asociada a la osteopontina y favorece al receptor de la integrina en la superficie celular.⁶
- Proteínas morfogenéticas óseas (BMP): Glicoproteína que promueve la síntesis de DNA y la proliferación celular.⁶

b) Proteínas con ácido gamma carbon-glutámico

- Osteocalcina o proteína GLA ósea: Es secretada por los osteoblastos y se le considera una proteína de enlace del calcio al colágeno. La osteocalcina necesita de cofactores como vitaminas K, B y C para su función.⁶
- Proteína GLA de la matriz: Presente en la matriz ósea en la fase previa a la maduración, su concentración se ve estimulada por la vitamina D al inicio de la mineralización. Se le asocia a la regulación de la homeostasis del calcio.⁶

c) Proteoglicanos

Dentro de los proteoglicanos están los: G.A.G. (condritínsulfato, dermatánsulfato, heparánsulfato y el hialuronano o ácido hialurónico), decorina (PGII), se ha localizado en la matriz extracelular ósea próxima a los tendones) y el biglicano (PGI) este que se ha identificado en la proximidad de las células endoteliales en el proceso de síntesis y depósito de la matriz ósea. La función precisa de cada uno de los proteoglicanos se desconoce pero en conjunto son los encargados de favorecer y controlar el depósito de las sales de calcio.⁶

2.3 CÉLULAS ÓSEAS

Existen 5 tipos de células óseas: las osteoprogenitoras, osteocitos, osteoclastos, osteoblastos y las células de revestimiento óseo. Figura 2

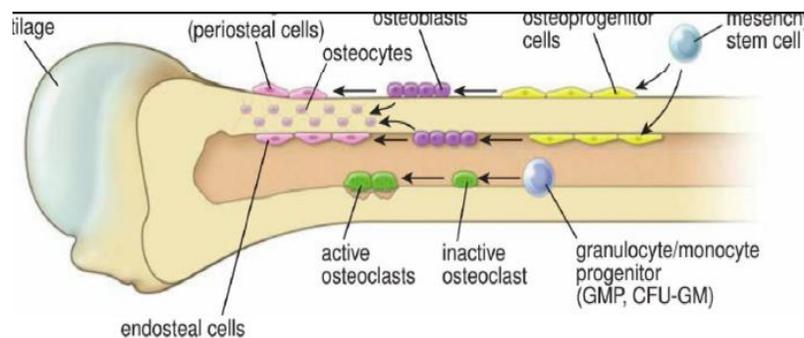


Figura 2 Componentes celulares óseos⁹

2.3.1 Células osteoprogenitoras

Se originan en el mesénquima fetal cerca de los centros de osificación. Son las células madre de los osteoblastos. En la edad adulta la diferenciación a osteoblastos puede observarse en relación con la reparación de fracturas, el modelado y remodelado.



Las células osteoprogenitoras pueden ser de dos tipos: los preosteoblastos y los preosteoclastos. Los preosteoblastos dan origen a los osteoblastos y en ellas se detecta fosfatasa alcalina de forma significativa, enzima con importancia en el proceso de mineralización.⁷

2.3.2 Osteocitos

Se diferencian a partir de los osteoblastos que quedan atrapados en la matriz osteoide. Los osteocitos tienen contacto entre sí mediante unas prolongaciones y con las células de revestimiento óseo, lo que al parecer tiene importancia en el inicio del proceso de remodelado.

Los osteocitos actúan sobre la formación ósea pues producen esclerotina (glucoproteína que inhibe la formación de hueso por los osteoblastos).⁷

2.3.3 Osteoclastos

Las células progenitoras de osteoclastos se diferencian de células madre de granulocitos- macrófagos en la médula ósea que también dan origen a los granulocitos-neutrófilos y los monocitos-macrófagos. Las células progenitoras se diferencian a preosteoclastos y posteriormente a osteoclastos maduros.

Entre otros factores ésta diferenciación es regulada por el sistema RANK (receptor activador del factor nuclear kappa)/ RANKL (ligando de RANK). El receptor RANK se encuentra en la superficie de los osteoclastos y sus precursores, y RANKL es una proteína de superficie que se expresa en la superficie de los osteoblastos y en la médula ósea. RANK es estimulado por la unión a RANKL, lo cual conduce a la diferenciación y la activación de los osteoclastos.⁷

La osteoprotegerina (OPG), proteína sintetizada sobre todo por los osteoblastos también juega un papel importante ya que inhibe la diferenciación y activación de los osteoclastos, dado que puede fijarse a RANKL e impedir así su unión con RANK. Tanto RANK, RANKL Y OPG son proteínas que forman parte de la familia de los factores de necrosis tumoral.



La producción de RANKL por los osteoblastos es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH) y por la vitamina D. Por lo tanto la estimulación de la resorción ósea causada por PTH es indirecta, dado que los osteoblastos poseen receptores de la misma y los osteoclastos no, así como en el caso de la vitamina D. Por su parte, los osteoclastos tienen receptores para calcitonina que por unión a estos receptores, inhibe la actividad osteoclástica.

Los osteoclastos son células encargadas de la degradación ósea y se localizan en cavidades denominadas lagunas de Howship, los lisosomas del osteoclasto contienen sustancias como la catepsina K y la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP), éste es utilizado como marcador específico de los osteoclastos.⁷

Entre el osteoclasto y la superficie del hueso, se encuentra el espacio subosteoclástico, este se encuentra sellado en la periferia por una zona anular, en la zona de sellado al crear un microambiente cerrado se produce el fenómeno de reabsorción.

En la resorción ósea, las enzimas lisosómicas se vacían en el espacio subosteoclástico. Estas enzimas de las cuales destaca la catepsina K, degradan la matriz ósea orgánica mientras que el pH bajo disuelve la matriz ósea inorgánica.⁷

2.3.4 Osteoblastos

Los osteoblastos son las células formadoras de hueso, están encargados de la síntesis, secreción y mineralización de la matriz orgánica (osteóide). Entre las propiedades de los osteoblastos destaca la de poseer receptores para la paratohormona y la vitamina D.⁷

2.3.5 Células de revestimiento

Se originan de los osteoblastos que han finalizado la formación de hueso y se organizan en una capa simple sobre las superficies externas e internas de

hueso donde no hay actividad de osteoblastos ni de osteoclastos. La capa se ubica sobre la matriz osteoide, lo cual es importante para que los osteoclastos inicien el proceso de resorción.⁷

Es necesario que la matriz ósea sea degradada por la enzima colagenasa, secretada por las células de revestimiento óseo activadas ya que la resorción nunca ocurre sobre superficies recubiertas por osteoide u otra matriz ósea no mineralizada.⁷

2.4 MODELADO Y REMODELADO

Por un lado, el modelado óseo es el proceso mediante el cual el hueso en la etapa de crecimiento tiene una formación ósea con predominio de la actividad osteoblástica, es decir aunque también existe actividad osteoclástica éstas no se llevan a cabo proporcionalmente como en el caso del remodelado.⁷

Por lo tanto el predominio de la formación de hueso implica un incremento constante de la masa ósea total durante el período de crecimiento hasta llegar a la masa ósea máxima.⁷

Por el otro lado el remodelado comprende el remplazo del tejido óseo ya formado por tejido nuevo y se caracteriza porque la actividad de los osteoblastos y osteoclastos está acoplada. El remodelado comienza cuando un grupo de preosteoclastos se diferencia a osteoclastos que comienzan la resorción del tejido óseo. Figura 3



Figura 3 Osteoclasto realizando resorción ósea¹⁰



Después de la resorción tiene lugar el crecimiento interno de vasos recién formados tras esta angiogénesis aparecen osteoblastos que depositan tejido óseo.⁷

El acoplamiento de la actividad de los osteoclastos y osteoblastos durante el remodelado implica que la formación de hueso siempre es precedida por resorción ósea y que la resorción siempre es seguida por formación de hueso.⁷

En un individuo adulto, se remodela el hueso trabecular con una frecuencia de 10 veces más que el hueso cortical; el hueso trabecular normal se activa cada 2 ó 3 años. La frecuencia de activación es afectada por factores locales como citocinas y factores de crecimiento secretados y por cargas mecánicas del tejido óseo así como por hormonas circulantes, en especial las tiroideas, la hormona paratiroidea y las sexuales.⁷

El remodelado presenta un lado negativo ya que en el periodo posterior a haber alcanzado la masa ósea máxima, causa una pérdida gradual e irreversible de masa ósea durante el resto de la vida; esto se debe a que en cada unidad de remodelado óseo es mayor la cantidad de hueso reabsorbido que el hueso formado con la consiguiente pérdida de masa ósea. Al principio ésta pérdida ósea es reversible, dado que el tratamiento con medicamentos anabólicos óseos incrementa el espesor de las trábeculas.⁷

2.5 HUESO ALVEOLAR

Las apófisis alveolares, denominadas también procesos alveolares y bordes alveolares, forman parte tanto de la mandíbula como del maxilar.

Los procesos alveolares corresponden a las porciones de la mandíbula y maxilar que rodean y alojan a los órganos dentarios.

Los procesos alveolares se desarrollan al mismo tiempo con la formación de los dientes y adquieren su arquitectura definitiva cuando estos erupcionan,

adaptándose con ellos a los diversos requerimientos funcionales que experimentan durante la vida. Es por eso que se afirma que el hueso o proceso alveolar es una estructura al servicio del diente, pues lo sostiene mientras trabaja y desaparece con él ya que se atrofia cuando el diente es extraído.⁶ Figura 4



Figura 4 Hueso alveolar. Muestra de un esqueleto ¹¹

La función primordial del hueso alveolar es proporcionar a los alveolos para que el diente se aloje y se fije a ellos mediante las fibras periodontales.

El hueso alveolar participa de otras actividades propias del tejido óseo: es un reservorio de Ca y está implicado en los mecanismos de regulación de la calcemia. Sus características morfológicas dependen de: el tamaño y forma de los dientes, del sitio de erupción dental así como de la inclinación de los dientes ya erupcionados.^{6,11}

El hueso alveolar al igual que otros tejidos del organismo frente a un estrés mecánico o después de un micro daño reacciona con una remodelación que sigue las características descritas anteriormente en el remodelado óseo.

La remodelación continua del tejido óseo alveolar es consecuencia de su gran actividad metabólica. Se trata de un tejido óseo muy sensible a las fuerzas que generan presión, las cuales provocan resorción de la matriz y a



las fuerzas que generan tensión la cuales, en cambio estimulan la producción de nuevo tejido óseo.⁶

2.6 CICATRIZACIÓN ÓSEA

Los fenómenos que tienen lugar durante la cicatrización normal de una herida de los tejidos blandos (por ejemplo, inflamación, fibroplasia y remodelación) también se producen durante la reparación de un hueso lesionado. No obstante, a diferencia de los tejidos blandos, los osteoblastos y osteoclastos también están involucrados en la reconstitución y remodelación del tejido osificado dañado. Al formarse material necrótico en el sitio de daño, ocurre una respuesta inflamatoria intensa e inmediata que atrae a linfocitos polimorfonucleares y posteriormente a macrófagos al sitio.³ Las células osteogénicas (osteoblastos), importantes para la cicatrización ósea, derivan de tres posibles fuentes: periostio, endostio y células mesenquimatosas pluripotenciales circulantes. Los osteoclastos, que derivan de células precursoras monocíticas, actúan reabsorbiendo el hueso necrótico, así como el hueso que precisa ser remodelado. Luego, los osteoblastos depositan el osteoide, que si se mantiene inmóvil durante la curación, se suele calcificar.

Es importante mencionar que la respuesta inicial a la cicatrización es regulada por moléculas de señalización como factores de crecimiento y citocinas como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) entre otros. Estas moléculas estimulan la migración, diferenciación y proliferación celular; además los factores de crecimiento actúan como señalizaciones mitogénicas y angiogénicas en etapas tempranas de la cicatrización ósea.¹¹

Los términos primera intención y segunda intención son apropiados para describir la reparación del hueso. Si este se fractura y sus extremos están separados por más de 1 mm, el hueso cura por segunda intención; es decir,



durante la fase fibroblástica de la cicatrización se deposita una gran cantidad de colágeno para rellenar la solución de continuidad ósea. De hecho, los fibroblastos y osteoblastos producen tal cantidad de matriz fibrosa que esta se extiende de forma circunferencial más allá de la zona de fractura para formar lo que se denomina callo óseo. En condiciones normales, el tejido fibroso se osifica, incluido el callo. Durante la fase de remodelación, el hueso que había sido producido de forma desordenada se reabsorbe por los osteoclastos, y los osteoblastos depositan de nuevo hueso destinado a resistir las tensiones de bajo grado que se aplican sobre el nuevo hueso. En ambas situaciones (cicatrización primaria y secundaria) se produce escasa cantidad de tejido fibroso en el foco de fractura, teniendo así lugar una rápida osificación con una mínima formación de callo. La técnica quirúrgica que más se aproxima a la consecución de una curación por primera intención es la reducción anatómica de los focos de una fractura y fijación rígida con placas de los fragmentos óseos, esto minimiza la distancia entre los extremos del hueso fracturado, de forma que la osificación a través del defecto óseo pueda realizarse con mínima formación de tejido fibroso.¹³

Hay dos factores esenciales para una curación correcta del hueso: la vascularización y la inmovilización. El tejido conjuntivo fibroso que se forma en la fractura ósea precisa una elevada vascularización (que aporte sangre y oxígeno al foco de fractura). Si la vascularización o el aporte de oxígeno no son adecuados, se formará cartílago en lugar de hueso. Es más, si la vascularización o el aporte de oxígeno son muy deficientes, no se producirán la condricación ni la osificación del tejido fibroso. Si se aplican sobre el hueso ciclos continuos o repetidos de cierta tensión, se estimula la osteogénesis osteoblástica. El hueso se forma en perpendicular a las líneas de tensión para ayudar a soportar las fuerzas aplicadas sobre él, lo que es la base del concepto de matriz funcional en la remodelación ósea. No obstante, si se aplican fuerzas excesivas o torque sobre el foco de fractura, se

producirá la movilidad de la zona. Esta movilidad dificulta la vascularización de la herida y favorece la formación de cartílago o tejido fibroso en lugar de hueso a lo largo de la línea de fractura; en una fractura contaminada, favorece la infección de la herida.¹³ Figura 5

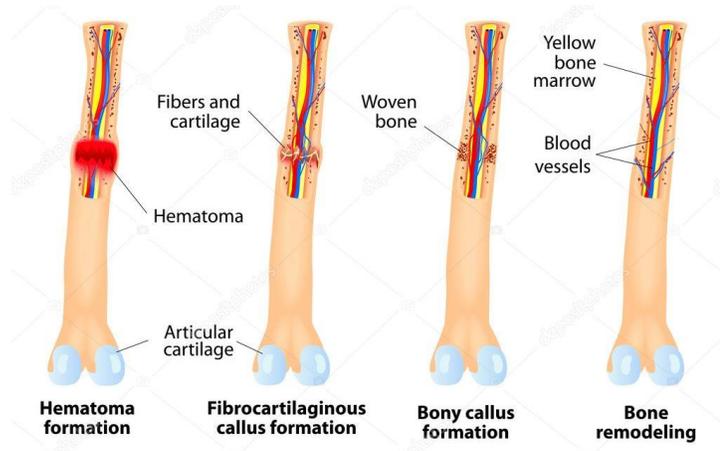


Figura 5 Representación de cicatrización ósea¹²

2.7 Cicatrización alveolar

La extracción dental conlleva un posterior proceso de cicatrización del alveolo que mediante regeneración y reparación ósea. Tras la extracción dental el espacio ocupado por el diente se cubre con un coágulo y posteriormente éste es sustituido por hueso. Las fases de la cicatrización son las siguientes:

1.- Fase inflamatoria: En ella ocurren 2 sucesos, la formación del coágulo sanguíneo y la migración de las células inflamatorias. Inmediatamente tras la extracción dental, se presenta una hemorragia y el alveolo se llena de sangre. Entre el 2° y el 3° día las células inflamatorias migran a la herida para preparar el sitio antes de comenzar la formación de nuevo tejido.^{11, 14}

2.- Formación de tejido de granulación: Durante la primera semana, los leucocitos entran al alveolo para eliminar bacterias y restos de fragmentos



óseos que se han desprendido de los rebordes del área de la lesión. Hay un incremento de capilares y fibroblastos que se forman a partir de células del ligamento periodontal y de los espacios medulares adyacentes; además de la desaparición de dichos fragmentos también se presenta cierta reabsorción de los rebordes alveolares. El coágulo es lentamente remplazado por tejido de granulación que adquiere un aspecto blanquecino y que posteriormente se transformará en tejido fibroso conforme la inflamación va disminuyendo. El tejido de granulación actúa como una matriz para poner en contacto los bordes de la lesión debajo del periostio. Posteriormente se deposita una gran cantidad de colágeno en el sitio del daño. Los fibroblastos y los osteoclastos forman una matriz de tejido fibroso que se extiende más allá de los bordes de la herida y ésta matriz se denomina como callo. Comienzan a aparecer zonas de osificación por la acción de los osteoblastos y además en la superficie comienza la reparación del epitelio mucoso el cual prolifera y cubre todo el defecto apoyándose en la matriz osteoide y conectiva. El epitelio migra sobre el tejido de granulación hasta hacer contactar los bordes y los osteoclastos comienzan a acumularse a lo largo de las crestas alveolares.¹⁴

3.- Formación del callo óseo: Ocurre entre el décimo y el décimo cuarto día después de la extracción, en el hueso alveolar no hay formación de callo cartilaginoso propiamente dicho como ocurre en la cicatrización de otros huesos. El tejido fibroso es remplazado por hueso directamente debido a la deposición de la sustancia producida por los osteoblastos que se va calcificando. La deposición de la sustancia comienza a lo largo del hueso alveolar^{11, 14}

Los fenómenos que se han iniciado en la segunda semana continúan durante la tercera y la cuarta semanas de cicatrización, de modo que la epitelización de la mayoría de los alveolos se produce en ese momento. En la tercera semana en la periferia del alveolo continua la formación de osteoide y hueso inmaduro que con el tiempo va aumentando desde la base a la superficie y



desde la periferia hasta el centro y las crestas alveolares se han redondeado.¹³

El hueso cortical sigue reabsorbiéndose desde la cresta y las paredes del alveolo, y se deposita nuevo hueso trabecular en dicho alveolo. Hasta pasados 4-6 meses desde la extracción no se produce la reabsorción completa del hueso cortical que delimita el alveolo. A medida que el alveolo se rellena de hueso, el epitelio se desplaza hacia la cresta alveolar y, finalmente, se sitúa al mismo nivel que la encía crestal adyacente. Un año después de la extracción, el único remanente visible en el alveolo es un rodete de tejido fibroso (cicatriz) que permanece en el reborde alveolar edéntulo.¹³

Teniendo claros los conceptos básicos tanto de tejido óseo como de hueso alveolar y su fisiología es posible continuar con nuestro tema de estudio, la necrosis ósea y la relación de la misma con diferentes fármacos.

Como se mencionó anteriormente la necrosis ósea relacionada a medicamentos es una condición médica caracterizada por la presencia de hueso expuesto necrótico en la cavidad oral que persiste por más de 8 semanas en pacientes con tratamiento recurrente o previo con medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos y sin previo historial de radiación.¹⁵

Actualmente no hay reportes de la presencia de esta patología en algún otro hueso del cuerpo por lo que podemos decir que se manifiesta únicamente en mandíbula y maxilar. Su origen siempre es en hueso alveolar y puede extenderse a la porción basal del hueso, para explicar el por qué de su origen se han hecho estudios en los cuales se han comparado los rangos de remodelado en diferentes huesos encontrando que las crestas alveolares se remodelan 10 veces más que la tibia, 5 veces más que el hueso a nivel del canal mandibular y 3.5 veces más que en el borde inferior mandibular

concluyendo que el hueso alveolar depende más de la resorción osteoclástica y el remodelado óseo y es el hueso con mayor renovación del esqueleto adulto¹⁶; por lo tanto al verse alterada la fisiología de remodelado óseo por ciertos medicamentos se tiene como resultado la osteonecrosis. Otra hipótesis del porque sólo se presenta en hueso alveolar de mandíbula y maxilar es dada porque estos huesos están bajo un constante micro trauma dado por la masticación.¹⁷

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) agregó a la definición, el hueso que puede ser observado a través de una fístula intra o extraoral. Este agregado a la definición tiene un gran significado clínico ya que no siempre puede ser visto un hueso expuesto franco a pesar de ser necrótico y cumplir con las características radiográficas.¹⁸ Figura 6



Figura 6 Presencia de fístula crónica extraoral⁴

Muchos de los aspectos de la patofisiología de la osteonecrosis aún no son claros ya que ésta es considerada multifactorial.¹⁵ Actualmente hay distintas hipótesis sobre la misma, dichas hipótesis hablan sobre la inhibición del remodelado óseo, la relación de un proceso inflamatorio e infeccioso, la inhibición de la angiogénesis, la toxicidad del tejido blando y una disfunción inmunitaria ya sea innata o adquirida.¹⁸



2.8 HIPÓTESIS SOBRE LA PATOFISIOLOGÍA DE LA OSTEONECROSIS MANDIBULAR

2.8.1 Inhibición del remodelado óseo

La diferenciación osteoclástica y su función juega un rol importante en la cicatrización ósea así como en el remodelado óseo. El hueso alveolar muestra mayor actividad comparado con otros huesos del esqueleto axial o apendicular esto puede explicar la predilección de la osteonecrosis por el hueso maxilar y mandibular debido a que el mecanismo de acción de algunos medicamentos como bifosfonatos y denosumab es la inhibición de la actividad osteoclástica mediante distintas acciones, ésta hipótesis es la más aceptada para explicar la osteonecrosis.¹⁸

2.8.2 Inflamación e infección

A pesar de que es bien sabido que pacientes bajo tratamiento con antirresortivos desarrollan osteonecrosis, hay factores que no deben subestimarse como el hecho de que un evento previo a la aparición de la osteonecrosis es una extracción dental y agregado a eso una inflamación o a una infección periodontal. La inflamación e infección parecen tener un rol posterior a la extracción de dientes con una avanzada enfermedad periodontal o una infección periapical ya que en observaciones histológicas posteriores se encontraron bacterias como actinomicetes lo que lleva a cuestionar si la presencia de bacterias presentes en los procesos infecciosos o inflamatorios indujo a la infección y necrosis ósea o si la necrosis ósea llevó a una colonización bacteriana.¹⁸



2.8.3 Inhibición de la angiogénesis

La angiogénesis involucra la formación de nuevos vasos sanguíneos. El hueso se vuelve necrótico sin el adecuado riego sanguíneo como la mayoría de los tejidos. Actualmente terapias antiangiogénicas son utilizadas para inhibir metástasis y crecimientos tumorales trabajando sobre moléculas de señalización vascular como el factor de crecimiento endotelial.

Actualmente las nuevas terapias antiangiogénicas que incluyen a los inhibidores de la tirosina kinasa y anticuerpos monoclonales se han asociado con el desarrollo de la osteonecrosis. Por tal motivo la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales modificó el nombre de la enfermedad a osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos. La angiogénesis no se considera el centro del desarrollo de la osteonecrosis sin embargo es considerada un factor relevante en el procesos de la enfermedad.¹⁸

2.8.4 Toxicidad del tejido blando

Una de las primeras hipótesis se refiere a la toxicidad de los tejidos blandos dada por los bifosfonatos ya que según en estudios in vitro se observó que los bifosfonatos en especial los nitrogenados inducían a una apoptosis celular del epitelio oral o a una disminución de la proliferación de las células del mismo. Sin embargo ésta hipótesis es de las menos apoyadas debido a la falta de reportes de toxicidad del tejido con uso de medicamentos como el denosumab.¹⁸

2.8.5 Disfunción inmunitaria innata o adquirida

Debido a que en muchos pacientes con mieloma que reciben terapia con antiangiogénicos y esteroides desarrollan osteonecrosis se piensa que trastornos del sistema inmunitario se relacionan ampliamente con la enfermedad.¹⁸



De igual forma se han encontrado factores relacionados al desarrollo de la osteonecrosis, estos factores se han clasificado como locales y sistémicos, dentro de los locales encontramos el riesgo derivado de una extracción dental, enfermedad periodontal,¹⁹ escasa higiene oral y en los sistémicos los factores incluyen la edad del paciente (es más común en pacientes mayores a 65 años), el uso de corticoesteroides, tratamientos con quimioterapias, consumo de alcohol, drogas, terapia con eritropoyetina, diálisis renales y enfermedades como hipotiroidismo y diabetes, en estudios recientes se ha observado que pacientes con factores de riesgo tienen en común la deficiencia de vitamina D, por lo que puede considerarse también un factor.^{2,19, 20}

2.9 MEDICAMENTOS RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE LA NECROSIS

Un medicamento es: toda sustancia o mezcla de sustancias que, con una forma farmacéutica adecuada, es capaz de curar, aliviar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o modificar un estado corporal.²¹

En el caso de la osteonecrosis asociada a medicamentos, según la definición anterior los medicamentos son utilizados para aliviar ciertas enfermedades metabólicas de hueso como osteoporosis y osteopenia, para controlar posibles complicaciones óseas relacionadas a mieloma múltiple, en cáncer de seno, próstata y en la enfermedad de Paget.^{1,22,23}

Se han identificado diversos grupos de medicamentos que promueven la osteonecrosis, estos grupos incluyen a los bifosfonatos ya sean intravenosos u orales, receptores activadores del factor kappa beta (Rank), inhibidores de ligandos (RANKL) como el denosumab y cualquier inhibidor de la angiogénesis.¹⁷



A continuación se describirá el mecanismo de acción de los diferentes medicamentos relacionados al desarrollo de osteonecrosis mandibular para tener una mejor visión del efecto de los mismos en el desarrollo de la enfermedad.

2.9.1 Medicamentos antiangiogénicos

Para entender el mecanismo de acción de estos medicamentos es necesario conceptualizar que es la angiogénesis de manera breve; la angiogénesis es un proceso que involucra el crecimiento, migración y diferenciación de las células endoteliales para formar nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis influencia favorablemente el crecimiento tumoral y la invasión de vasos al tumor, dando así una metástasis tumoral. La angiogénesis requiere de la unión de moléculas de señalización como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a receptores de las células endoteliales, esta señalización promueve el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.²⁴

Los inhibidores de la angiogénesis interfieren con la formación de los nuevos vasos uniéndose a varias moléculas de señalización, por lo tanto provocan la interrupción de la cascada de señalización angiogénica. Estos nuevos medicamentos han mostrado eficacia en el tratamiento de tumores gastrointestinales, carcinomas de células renales, tumores neuroendócrinos y otras malignidades. Las moléculas sobre las que actúan son: el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), en las familias de sus receptores (VEGFR tipo 1, 2, 3) y en receptores de algunos otros factores como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR-alfa), (PDGFR-beta).²⁴

Dentro de estos medicamentos tenemos:

- a) Bevacizumab: Es una recombinación de anticuerpos monoclonales humanos que bloquea e inhibe la circulación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A inhibiendo así la unión de éste a sus receptores (VEGFR-1) y (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales.) Este medicamento es utilizado en pacientes con metástasis ósea de cáncer de mama, colon y riñón.^{24,25} Figura 7

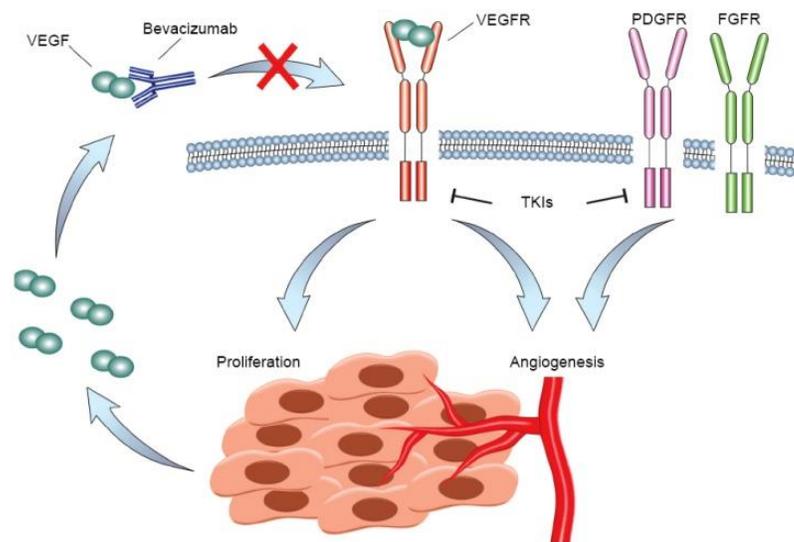


Figura 7 Inhibición de angiogénesis²⁶

- b) Sunitinib: Es un inhibidor de la familia de los receptores de la tirosina quinasa (RTKs) los cuales incluyen al receptor tipo 1 y tipo 2 de el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR-1 Y VEGFR-2) a los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR- alfa y PDGFR-beta), al receptor del factor de células madre (KIT), y al receptor del factor estimulante de las colonias de macrófagos (CSF1R). La inhibición de los RTKs bloquea la traducción de las diferentes señales afectando a diferentes procesos involucrados en el crecimiento tumoral y en la angiogénesis. Las vías



de señalización del VEGF, el bFGF(factor de crecimiento básico de los fibroblastos) y el PDGF tienen un papel crítico en la traducción de señales extracelulares y en la inducción de la angiogénesis.²⁷La osteonecrosis se ha asociado en casos de metástasis óseas de carcinoma de células renales tratados con Sunitinib.²⁴

- c) Regorafenib: Es una molécula inhibidora de la quinasa con una actividad antiangiogénica debido a su actividad sobre el factor receptor de crecimiento vascular endotelial.²⁴
- d) Sorafenib: Es un inhibidor de la tirosina quinasa cuyos objetivos son el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial tipo 1, 2 y 3 VEGFR-1,2,3 así como el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas beta PDGFR- β , los cuales tienen un rol importante en la progresión tumoral y la angiogénesis.^{24, 28}

2.9.2 Medicamentos antirresortivos

a) Bifosfonatos

Los bifosfonatos son un grupo de agentes farmacológicos utilizados como antiosteoclásticos, como agentes antirresortivos en desórdenes relacionados al metabolismo del calcio como osteopenia, osteoporosis, mieloma múltiple y enfermedad de Paget. Los objetivos principales de estos medicamentos es mejorar la morfología ósea, prevenir la destrucción ósea o disminuirla y las fracturas.^{22, 29}

Existen químicamente 2 tipos de bifosfonatos los nitrogenados y los no nitrogenados esto depende de la existencia o ausencia de nitrógeno en su molécula básica. Los bifosfonatos son sustancias que contienen en su molécula dos compuestos los cuales les brindan sus propiedades para poder interactuar con la fisiología ósea, una de ellas realza su afinidad por los cristales de calcio (R1) mientras que la otra que aumenta su potencia y determina su mecanismo de acción (Nitrógeno en R2).²⁹



Clínicamente tanto los bifosfonatos nitrogenados y los no nitrogenados son utilizados como agentes antirresortivos, los bifosfonatos no nitrogenados son menos potentes y son utilizados principalmente para manejo de osteopenia y osteoporosis mientras que los bifosfonatos nitrogenados son más potentes y se utilizan en casos severos de reabsorciones óseas presentes en casos de cáncer.²⁹

Los bifosfonatos actúan sobre los osteoclastos inhibiendo su actividad ya sea por un efecto tóxico directo sobre éstas células (acción de los bifosfonatos no nitrogenados) o alterando su citoesqueleto (acción de los bifosfonatos nitrogenados) Los osteoclastos toman grandes cantidades de bifosfonatos al realizar en el hueso el proceso de resorción. Por un lado aquellos bifosfonatos que no contienen nitrógeno se incorporan al ATP y generan metabolitos los cuales inducen a una apoptosis osteoclástica; mientras que por el otro lado los nitrogenados generan cambios en el citoesqueleto del osteoclasto como modificaciones en su reborde, interrupción en sus anillos de actina, proteína necesaria para que esta célula pueda polarizarse y formar un anillo de sellamiento sobre la superficie ósea y empezar así la resorción ósea y alteraciones en sus vesículas dichos cambios llevan a su inactivación y una potencial apoptosis. Los bifosfonatos también inhiben a la FPP sintetasa, enzima que produce metabolitos los cuales son importantes para la función y supervivencia de los osteoclastos.³⁰

Los bifosfonatos generan también efectos en la estructura y propiedades óseas ya que disminuyen el remodelado óseo con los cual mantienen la microarquitectura trabecular y cortical en periodos pre menopáusicos, disminuyen la porosidad en cortical mejorando la mineralización ósea.³¹ En la actualidad, los bifosfonatos son comúnmente prescritos con el fin de estabilizar la pérdida ósea causada por osteopenia y osteoporosis^{5,32}, inhibiendo la resorción de hueso trabecular por los osteoclastos preservando con esto la densidad ósea; para dicho propósito, los bifosfonatos indicados son los orales, dentro de este grupo está el etidronato, risedronato,



tiludronato y alendronato. Los bifosfonatos más potentes son administrados vía intravenosa y son indicados en caso de metástasis por cáncer de mama y próstata principalmente, para tratar los defectos causados en hueso por mieloma múltiple ya que hay gran resorción ósea y para corregir hipercalcemia severa. Dentro de los bifosfonatos de administración intravenosa se encuentran el pamidronato y zoledronato.³²

A pesar de que pertenecen a una misma familia, los bifosfonatos actúan sobre diferentes moléculas para realizar su función, esto se debe a las modificaciones en las cadenas laterales R1 y R2 ya que tales modificaciones originan compuestos con diferentes características.^{33,34}

El etidronato, previene el crecimiento y disolución de los cristales de hidroxiapatita; tanto el alendronato como el risedronato de manera específica inhiben 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 ya que la GTPasa participa en la regulación de la función, morfología y estructura citoesquelética, así como en la rugosidad de las membranas, transporte de las vesículas y apoptosis de los osteoclastos.^{33,34} El tiludronato inhibe a la bomba de protones del osteoclasto, necesaria para la acidificación de la zona de sellado. La acción del ibandronato sobre el tejido óseo se basa en su afinidad por la hidroxiapatita.³⁰ En las mujeres posmenopáusicas, se reduce la elevada tasa de recambio óseo, lo que significa en promedio, una ganancia neta de masa ósea.³⁵

Por último el zoledronato es un análogo de lípidos fosfatados que tiene alta afinidad por el tejido óseo mineralizado, la inhibición de la velocidad de resorción ósea conduce, de manera indirecta, a la formación de hueso. Al igual que el alendronato y el risedronato inhibe a la enzima responsable de la biosíntesis de lípidos esenciales en el proceso postranscripcional de la proteína GTPasa. Su administración repetida reduce la velocidad de



formación de nuevas unidades remodeladoras de hueso, lo que conduce a un aumento de la masa ósea después de varios meses de tratamiento. Cabe señalar que inhibe la resorción ósea sin alterar la formación, mineralización o las propiedades mecánicas del hueso.³⁶

Tras ser liberados de la superficie ósea principalmente por el proceso de resorción los bifosfonatos son excretados vía renal por lo que al detener la administración médica de los mismos, pequeñas cantidades de ellos pueden ser encontradas en la excreción urinaria después de semanas, meses e incluso años lo que nos indica que son medicamentos de alto flujo de biodisponibilidad; esto quiere decir que los bifosfonatos están presentes en la circulación y disponibles para ser retomados para incorporarse al hueso nuevamente por periodos prolongados de tiempo. Este reciclaje para que se una nuevamente a la superficie mineral ósea ha sido propuesto como la razón de la larga duración de su acción.³⁷

b) Denosumab

Otro agente antirresortivo es el denosumab que está diseñado para inhibir al receptor activador del factor nuclear-ligando kappa B (RANKL) el cual es una proteína que actúa como una señal primaria para la resorción ósea. Este inhibe la función osteoclástica asociada a la resorción ósea. Cuando se administra denosumab por vía subcutánea cada 6 meses, hay una disminución del riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y fracturas de cadera en pacientes con osteoporosis. Los inhibidores de RANKL no se unen al hueso pero sus efectos en la disminución de la actividad osteoclástica ocurre aproximadamente a las 6 horas de su administración subcutánea y los mismos sobre la remodelación ósea se eliminan tras 6 meses después del término del tratamiento aproximadamente.^{24, 38}

El denosumab evita que el RANKL se una a su receptor RANK, inhibiendo de este modo el desarrollo, activación y supervivencia del osteoclasto. Específicamente evita la unión de RANKL que se encuentra en la membrana

celular de los osteoblastos a su activador del receptor constituyente del factor nuclear kappa (RANK) en la membrana de los osteoclastos y precursores de los mismos. El denosumab también imita la función de la OPG la cual tiene un potente efecto antirresortivo; en particular la OPG inhibe la formación de osteoclastos, su unión al hueso, su activación y aumenta su apoptosis. Juntas RANKL y OPG mantienen el balance de la resorción ósea en un estado de salud.

A diferencia de los bifosfonatos el denosumab no se deposita en la superficie mineral del hueso, éste se encuentra en el fluido extracelular y en la sangre circulando.³⁷ Figura 8

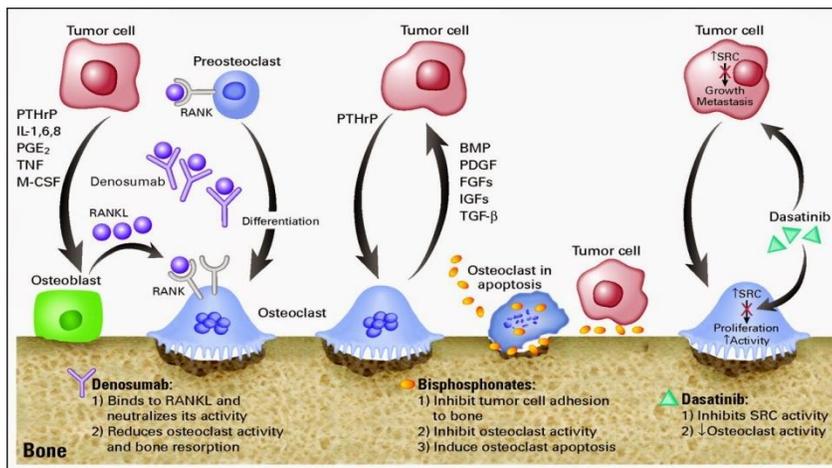


Figura 8 Mecanismos de acción de denosumab y bifosfonatos¹⁶

2.9.3 Antibiótico antineoplásico

Otro medicamento del que existen reportes de necrosis es la doxorubicina, antibiótico antraciclino que ejerce sus efectos sobre las células cancerosas bloqueando la síntesis de ADN).

Las antraciclinas alteran las membranas celulares uniéndose a fosfolípidos e interactúan con las vías de señalización intracelular, contribuyendo al efecto.³⁹



Además se ha observado que la doxorubicina interfiere en la función linfocitaria ocasionando un efecto adverso en el proceso de cicatrización de cualquier tejido pues como bien sabemos los linfocitos están presentes en los primeros días posteriores al daño tisular. La doxorubicina también disminuye la deposición de colágeno en la reparación de heridas; en el caso del tejido óseo sabemos que el colágeno es indispensable para que exista una correcta mineralización del mismo.⁴⁰

Estos son los grupos de medicamentos que tienen relación con el desarrollo de la osteonecrosis mandibular, tras haber explicado cómo funcionan estos medicamentos en el cuerpo humano es posible continuar con la descripción de la de la osteonecrosis pues ahora es más claro el por qué del origen de este trastorno y con estos conceptos es posible entender cómo puede establecerse el diagnóstico de la misma y su tratamiento.

2.10 DIAGNÓSTICO DE LA OSTEONECROSIS

Como en cualquier caso al tratarse de alguna enfermedad para poder establecer su diagnóstico es necesario tener el historial del paciente así como realizar una examinación clínica.

Según el positionalpaper de la AOOMS el diagnóstico depende de los siguientes criterios:

- 1.- Tratamiento con antirresortivos actual o previo (bifosfonatos o denosumab) o con agentes antiangiogénicos.
- 2.- Presencia de hueso espuesto o hueso que puede ser observado a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial en un periodo mayor a 8 semanas.
- 3.- No historial de radiaciones en la mandíbula o alguna enfermedad metastásica en la misma.⁵



A pesar de que el criterio histológico no está incluido en estos puntos, la confirmación histopatológica es de rutina para confirmar el diagnóstico y para excluir alguna posible metástasis cuando el hueso es removido.⁴

Para dirigir las pautas de tratamiento racional y recoger datos para evaluar el pronóstico de los pacientes que tienen terapia antiangiogénica y antirresortiva ya sea intravenosa u oral, el comité de la AOOMS propuso el uso del siguiente sistema de clasificación revisado. Este sistema es útil para poder dar un diagnóstico más específico a cada paciente pues se basa en la severidad de los síntomas y la extensión de los hallazgos clínicos y radiográficos y finalmente esto ayuda a adecuar el tratamiento a cada paciente.

Dentro de los hallazgos más comunes se encuentran el hueso necrótico expuesto, inflamación, exudado, dolor, olor y cambios radiográficos óseos.¹⁸

2.10.1 Etapas según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales

En riesgo

No hay hueso necrótico evidente en pacientes asintomáticos que han sido tratados con terapia antirresortiva o antiangiogénica por vía intravenosa o por vía oral.⁵

Etapas 0 (variante de hueso no expuesto).

Estos pacientes no tienen evidencia clínica de hueso necrótico, pero se presentan con síntomas, hallazgos clínicos y hallazgos radiológicos, tales como los que se enumeran a continuación⁵:

a) Síntomas.

-Odontalgia no explicada por una causa odontogénica.



- Dolor sordo en la mandíbula que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular.
- Dolor en zona del seno maxilar que, puede estar asociado con la inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar.
- Función neurosensorial alterada.

b) Hallazgos clínicos.

- Movilidad dental no explicada por una enfermedad periodontal crónica.
- Fístula que no está asociada con necrosis de la pulpa causada por caries, trauma, o restauraciones.

c) Hallazgos imagenológicos

- Pérdida ósea alveolar o resorción no imputable enfermedad periodontal crónica.
- Cambios en el hueso trabecular, patrón denso y sin hueso nuevo en los alvéolos de extracción.
- Regiones de osteoesclerosis que implican el hueso alveolar o el hueso circundante basilar.
- Ensanchamiento u oscurecimiento del espacio del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis, y la disminución de espacio del ligamento periodontal).

Estos hallazgos no específicos que caracterizan a esta variante no expuesta de la osteonecrosis, puede ocurrir en pacientes con una historia de la etapa 1, 2 o 3 de la enfermedad que han sanado y no tienen evidencia clínica de hueso expuesto.⁵

Etapa 1.

Se define como hueso expuesto y necrótico o una fístula en pacientes asintomáticos y no tienen evidencia de infección, estos pacientes también pueden presentarse con los hallazgos radiográficos mencionados para el

estadio 0, que se localiza en la región del hueso alveolar.⁵ Figura 9



Figura 9 Exposición osea sin presencia de infección¹⁶

Etapa 2.

Se define como hueso necrótico expuesto o con una fístula con evidencia de infección. Estos pacientes son típicamente sintomáticos y también pueden presentar los hallazgos radiográficos mencionados para el estadio 0, que se localizan en la región del hueso alveolar.⁵ Figura 10



Figura 10 Presencia de pus en zona de hueso expuesto⁴¹

Etapa 3.

Se define como hueso expuesto y necrótico o fístulas con evidencia de infección, hay dolor y presencia de inflamación en tejido blando y al menos 1 de los siguientes puntos:

-Hueso necrótico expuesto se extiende más allá de la región del hueso alveolar, es decir, al borde inferior y rama en la mandíbula, seno maxilar, y malar en el maxilar. (Fig. 11)

- Fractura.
- Fístula extraoral.
- Comunicación oroantral o comunicación oronasal.
- Osteólisis extendida hasta el borde inferior del piso mandibular o el seno.⁵

Figura 11



Figura 11 Exposición se extiende a lo largo de hueso mandibular¹⁶

Generalmente las lesiones son asintomáticas por un periodo que puede ir de semanas a meses o eventualmente años y convertirse sintomático debido a una inflamación de tejidos adyacentes. Una vez que los signos y síntomas han aparecido, como ya se ha mencionado incluyen dolor, movilidad dental, ulceraciones y parestesia de las ramas relacionadas a la zona del nervio trigémino pues estas pueden ser comprimidas por la inflamación a su alrededor. Estos acontecimientos pueden ocurrir espontáneamente o seguidos a una exposición ósea.¹⁷

Cómo se menciona en la clasificación de la AAOMS los hallazgos radiográficos es un aumento en la densidad trabecular, el canal mandibular se observa más angosto, el piso del seno maxilar puede tener una discontinuidad y hay formación de secuestros.

En ocasiones se recomienda el uso de tomografías computarizadas o resonancias magnéticas con el fin de obtener un mejor diagnóstico de la definición de las zonas con osteonecrosis.¹⁷

La tomografía o un conebeam permite mejorar la detección en los cambios óseos, un ejemplo de esto es en las etapas tempranas donde el aumento de

la densidad trabecular no es muy apreciable en una radiografía o en una ortopantomografía. La resonancia magnética es útil para observar los cambios en la médula ósea y muestra los cambios del tejido blando circundante. Los auxiliares de diagnóstico de imagen sirven como un apoyo para la planeación del tratamiento y la cirugía de ser necesaria.¹⁷ Figura 12

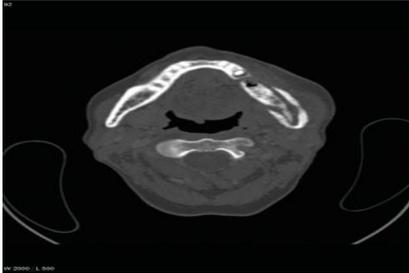


Figura 12 Imagen donde se observa extensión de la lesión en lado derecho⁴

Los diagnósticos clínico y radiográfico en etapas tempranas son usualmente inconclusos por sí solos por lo cual deben complementarse el uno del otro sin dejar de lado el diagnóstico histopatológico, pues existen patologías con las cuales puede llegar a confundirse la osteonecrosis. Los diagnósticos diferenciales de la osteonecrosis incluyen principalmente a la osteomielitis y otras condiciones como la osteítis alveolar, gingivitis o periodontitis así como lesiones periapicales y sinusitis.¹⁷

2.10.2 Diagnóstico histopatológico

Las muestras de áreas activas de osteonecrosis muestran el trabeculado del hueso esclerótico, sin presencia de osteocitos en las lagunas y una frecuente resorción periférica, con ausencia de osteoclastos el hueso necrótico está rodeado generalmente por colonias bacterianas, específicamente por *Actinomyces*.^{2, 42}



2.11 TRATAMIENTO

Se cree que la osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos es una entidad resistente a la terapia, sin embargo la aplicación del tratamiento conservador y/o quirúrgico ha demostrado tener un aumento en el éxito del manejo siempre y cuando se cumplan los parámetros establecidos. La AAOMS en su position paper, también estableció recomendaciones para el tratamiento específico de la osteonecrosis según la etapa en la que se encuentre, con el fin de cumplir ciertos objetivos que se mencionarán a continuación.⁴

2.11.1 Objetivos del tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento para los pacientes en riesgo de desarrollar o que han desarrollado osteonecrosis son:

-Priorización y el apoyo del tratamiento oncológico continuo en pacientes que reciben antiresortivos IV y terapia antiangiogénica.

-Pacientes oncológicos puedan beneficiarse enormemente del efecto terapéutico de la terapia con antiresortivos por el control del dolor óseo y la reducción de la incidencia de otras complicaciones esqueléticas. La clase antiangiogénica de los agentes quimioterápicos han demostrado eficacia en el tratamiento de diferentes tumores malignos con la supervivencia comprobada.⁵

-La preservación de la calidad de vida a través de:

Educación y seguridad del paciente

Prevención a nivel odontológico, conservando los órganos dentarios, manteniendo salud periodontal y evitando tratamientos quirúrgicos en la medida de lo posible.

Los objetivos específicos del tratamiento para los pacientes con diagnóstico de una osteonecrosis ya establecida están dirigidos para disminuir la sintomatología, controlar infección de los tejidos blandos y duros, y para minimizar la progresión o aparición de nuevas áreas con necrosis



ósea. Los pacientes con MRONJ establecida deben evitar procedimientos quirúrgicos dentoalveolares electivos, porque estos sitios quirúrgicos pueden resultar en áreas adicionales de hueso necrótico expuesto.⁵

Independientemente de la etapa de la enfermedad, las áreas de hueso necrótico, que son una fuente constante de irritación de los tejidos y secuestros óseos sueltos deben ser eliminados. La extracción de dientes sintomáticos dentro del hueso necrótico expuesto debe ser considerada, ya que parece poco probable que la extracción exacerbará el proceso necrótico establecido.⁵

2.11.2 Estrategias de tratamiento en etapas específicas según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales

En riesgo

Estos pacientes están en riesgo de desarrollar MRONJ debido a un historial de exposición con un fármaco antirresortivo o un fármaco antiangiogénico. No tienen hueso expuesto y no requieren ningún tratamiento. Sin embargo, estos pacientes deben ser informados de los riesgos de desarrollar MRONJ y de los signos y síntomas de este proceso de la enfermedad.⁵

Etapa 0

Antes de realizar cualquier tratamiento es importante considerar otros diagnósticos con los cuales pudiera ser confundida la MROJ, por ejemplo, enfermedad fibrosea crónica y osteomielitis esclerosante. De ser establecido el diagnóstico de necrosis ósea, estos pacientes deben recibir tratamiento sintomático y el manejo conservador de otros factores locales, tales como caries y enfermedad periodontal. El manejo sistémico puede incluir el uso de medicamentos para dolor crónico y el control de la infección con antibióticos, cuando esté indicado. Estos pacientes requerirán monitoreo cercano dado el potencial de progresión a una etapa superior de la



enfermedad. En los pacientes con signos radiográficos que solo sugieren el estadio 0, el comité recomienda un estrecho seguimiento de la progresión a un estadio superior de la enfermedad.⁵

Etapa 1

Estos pacientes se benefician del tratamiento médico, incluyendo el uso de enjuagues antimicrobianos orales como Clorhexidina al 0,12%. No se requiere tratamiento operatorio inmediato.⁵

Etapa 2

Estos pacientes se benefician de la utilización de los enjuagues antimicrobianos orales, en combinación con terapia antibiótica. Aunque la infección de tejidos blandos y en el hueso local no es considerada la etiología principal de este proceso, la colonización del hueso expuesto es muy común. Muchos microorganismos aislados han sido sensibles al grupo de antibióticos de la penicilina. Las quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina y la eritromicina se han utilizado con éxito en aquellos pacientes que son alérgicos a la penicilina. Las colonias microbianas también deben ser analizadas mediante el uso de un antibiograma y el régimen antibiótico debe ajustarse en consecuencia.⁵

La formación de biopelículas en la superficie del hueso expuesto ha sido reportado en varios informes y puede ser responsable del fracaso de las terapias con antibióticos sistémicos que se describen en algunos casos. En tales casos, la terapia va dirigida a reducir el volumen de hueso necrótico colonizado, la terapia antibiótica puede servir como un complemento.⁵

Etapa 3

Estos pacientes se benefician del desbridamiento o la resección, en combinación con terapia de antibióticos, que puede ofrecer alivio a largo

plazo con resolución de la infección aguda y el dolor. Los pacientes sintomáticos con la etapa 3 de la enfermedad puede requerir resección y reconstrucción inmediata con una placa de reconstrucción o un obturador. El potencial de fracaso de la placa de reconstrucción, debido a los efectos generalizados de la exposición a BP necesita ser reconocido por el médico y el paciente.⁵

Sin importar la etapa de la enfermedad los secuestros de hueso móvil se deben retirar para facilitar la curación de tejido blando. La extracción de dientes sintomáticos dentro del hueso necrótico expuesto como se mencionó anteriormente debe ser considerada debido a que es poco probable que la extracción vaya a exacerbar el proceso necrótico establecido. Un minucioso análisis histológico está indicado para todas las muestras de hueso resecado (especialmente para pacientes con historia de una enfermedad maligna) porque el cáncer metastásico ha sido reportado en dichos especímenes.⁵

En la actualidad aún tras las recomendaciones de la AAOMS existe controversia respecto al manejo de la necrosis pues el protocolo hace énfasis en eliminar principalmente el dolor o inflamación y en reducir la exposición de hueso necrótico dejando en segundo lugar la completa recuperación de las lesiones o eliminación total de la necrosis por lo tanto según las dos posiciones respecto a la MRONJ, por un lado se tiene a los tratamientos conservadores o no quirúrgicos y por el otro a los no conservadores o quirúrgicos.⁴⁴ Figura 14

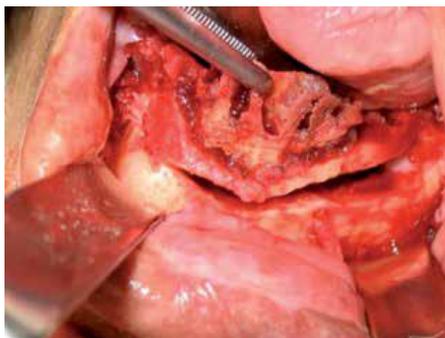


Figura 14 Tratamiento quirúrgico⁴⁵

2.11.3 Tratamientos conservadores

Algunos ejemplos de terapéutica conservadora incluyen el uso de antimicrobianos locales, sistémicos, la interrupción del uso del medicamento de ser posible, terapia con oxígeno hiperbárico, la cual involucra el respirar oxígeno puro en una habitación presurizada terapia con láser de baja intensidad, terapia con ozono para mejorar la cicatrización y recientemente se ha propuesto el uso de plasma rico en plaquetas como complemento así como la utilización de vitamina D.^{19, 46}

- Láser de baja intensidad: El uso de terapia con láser se debe a que en diferentes estudios se han demostrado los beneficios de la terapia con láser de baja intensidad pues promueve la osteogénesis y la proliferación de células como los osteoblastos; también se han demostrado sus efectos los cuales incluyen el alivio del dolor, cicatrización de tejidos y estimulación para la regeneración de nervios.⁴¹ Figura 15



Figura 15 Bioestimulación con láser de baja intensidad⁴⁷

- Plasma rico en plaquetas: Es utilizado con el fin de aumentar la cicatrización postquirúrgica, el plasma es generalmente un gel el cual está formado por una mezcla derivada de la centrifugación de la sangre del individuo. El plasma contiene grandes cantidades de fibrinógeno, plaquetas y factores de crecimiento.⁴⁸ Figura 16



Figura 16 Plasma centrifugado⁴⁹

- Ozonoterapia: La ozonoterapia se emplea como coadyuvante ya que estimula la circulación sanguínea, incrementa el número de células sanguíneas y la concentración de hemoglobina. También estimula gran cantidad de reacciones biológicas como el proceso de oxigenación en los tejidos, el metabolismo del calcio y tiene una acción bactericida.⁵⁰

Cámara hiperbárica: El uso de la cámara hiperbárica se sustenta en que la apoptosis osteoclástica promovida por el nitrógeno de los bifosfonatos puede suprimirse mediante citocinas osteoclastogénicas, conocidas por su sensibilidad al oxígeno. También aumenta los procesos de reparación y regeneración tisular al saturar el plasma sanguíneo con el oxígeno.⁴⁵ Figura 17



Figura 17 Comparación del antes(a) y después de la aplicación del oxígeno dentro de torrente sanguíneo (b)⁵¹

- Vitamina D: El papel fundamental de la vitamina D en la fisiología es la homeostasis del calcio a nivel del sistema esquelético.



Su uso tiene distintos fundamentos, uno de ellos es que los pacientes con deficiencia de vitamina D presentan un aumento en los niveles séricos de CTX (telopéptido C-terminal ligado al colágeno tipo 1) que es un marcador químico del recambio óseo; más adelante se abordará el uso de los marcadores serológicos.

Otro fundamento es que la forma activa de la vitamina D tiene un papel regulador en la angiogénesis y en la función vascular y en la regulación de la inflamación.¹⁹

2.11.4 Tratamientos invasivos

Dentro de los tratamientos quirúrgicos se encuentran los curetajes o desbridamientos y las resecciones. En ocasiones se lleva a cabo la combinación de tratamientos quirúrgicos con algunos de los llamados conservadores con el fin de tener mejores resultados y evitar recurrencias.^{48,52}

Un protocolo de tratamiento no invasivo incluye la implementación de enjuagues con clorhexidina al .12 % durante 3 semanas, mejorar la higiene bucal, revisiones dentales y el uso de antimicrobianos sistémicos, por ejemplo penicilinas como la amoxicilina combinadas con metronidazol durante 15 días en casos severos, así como 1 mg de ceftriaxona diario por 7 días cada mes.^{43, 53}

El uso de la terapéutica quirúrgica es aceptada en aquellos casos donde hay un tejido necrótico recurrente pues un tejido de esta naturaleza interfiere en el proceso de cicatrización, aunque algunos autores indican que este es el tratamiento que debe utilizarse en cualquier fase pues con el se logra la eliminación total de la MRONJ.^{43, 53} Al realizar un abordaje quirúrgico cabe recalcar que se debe seguir el principio de retirar cuanto sea necesario pero tan poco como sea posible. Siguiendo este principio es que se utilizan dos diferentes abordajes, el desbridamiento y la resección. En el desbridamiento



se realiza un curetaje en el hueso para reducir el tejido necrótico pero no lo elimina completamente. En contraste con la resección se lleva a cabo una remoción del tejido óseo necrótico con un margen de tejido sano basado en cálculos estimados en estudios de imagen preoperatorios. El reto en cualquiera de las dos técnicas es tener el límite exacto del hueso necrótico, el éxito de reconocer este límite dependerá del conocimiento y experiencia del cirujano. El hueso expuesto necrótico es usualmente amarillento y oscuro además, debido al aumento en la porosidad el hueso necrótico suele ser blando y está rodeado por áreas escleróticas las cuales son muy duras y con poca vascularidad. El sangrado óseo es considerado como el indicador de un hueso sano.⁴³ Otra manera de distinguir entre el hueso vital y el no vital es mediante la fluorescencia del hueso, ésta se puede obtener utilizando sustancias como las tetraciclinas y sus derivados pues cuentan con propiedades fluorescentes las cuales bajo una apropiada luminiscencia se iluminan de verde. Debido a su afinidad al calcio, la tetraciclina se incorpora al hueso sobre todo en áreas de remodelado y aposición ósea. El hueso vital es marcado por una fluorescencia verde que puede observarse mediante el uso de una lámpara especial para la luminiscencia. En contraste el hueso necrótico no se marca o demuestra una fluorescencia muy baja; en estudios recientes se ha indicado que incluso sin la aplicación de tetraciclinas el hueso vital tiene cierta fluorescencia por lo tanto el hueso necrótico puede ser distinguido durante la cirugía permitiendo así la remoción completa pero moderada de las zonas de necrosis con lo que se disminuirá la remoción de hueso vital.⁵³

Sin importar la técnica quirúrgica que se elija y se lleve a cabo, deben considerarse las siguientes recomendaciones: Si la necrosis abarca zonas con dientes, estos deben ser extraídos con el fin de remover completamente la misma, tras eliminar las zonas necróticas es importante redondear las espículas óseas así como la cresta alveolar si es que se realiza alguna extracción ya que las zonas afiladas pueden impedir la cicatrización de la



mucosa o lastimarla con lo que se incrementa el riesgo de recurrencia de presentar hueso expuesto. Además, también se debe considerar que al realizar la cirugía, la incisión que se realice debe ser considerando que al suturar la cubierta mucoperióstica del área de hueso expuesta debe quedar libre de tensión. Las dehiscencias de la mucosa así como las fístulas deben ser incluidas en la línea de incisión, posteriormente la mucosa marginal de estas áreas debe eliminarse debido a que la mucosa adyacente a las zonas con necrosis es alterada debido a la infección y es menos útil para la cicatrización. En la mayoría de los casos, los colgajos mucoperiósticos son los más viables para lograr una cubierta mucosa libre de tensión.^{43, 53}

Debido a que el hueso expuesto en la MRONJ es colonizado por bacterias propias de la cavidad oral aún tras la cirugía pudiera presentarse una nueva exposición ósea; por lo tanto es necesario utilizar coadyuvantes de la terapia quirúrgica, los cuales incluyen la utilización de ozonoterapia, láser y una terapia antimicrobiana prolongada ya sea con penicilinas, metronidazol, tetraciclinas o clindamicina si el paciente es alérgico a la penicilina la terapia antimicrobiana se administra anterior al procedimiento quirúrgico y puede continuarse posterior a él. Dentro de los esquemas antibióticos está la administración de al menos 3 ciclos de 1 g. de ceftriaxona diario y 500 mg de metronidazol dos veces al día por 8 días con un periodo de descanso de 10 días entre cada ciclo.^{43, 53} Posterior a la cirugías puede administrarse 1 g. de amoxicilina con ácido clavulánico durante 2 días metronidazol o bien 100 mg por día de doxiciclina durante 1 semana.⁵³

En el caso del láser como tratamiento de soporte la terapia de baja intensidad se realice durante y 2 días después de la cirugía con el fin de obtener una aceleración en la cicatrización tanto de tejidos duros y blandos después del procedimiento quirúrgico ya que éste es capaz de destruir y vaporizar los detritos orgánicos incluyendo la placa microbiana y tiene el potencial de desinfectar el área trabajada; además al ser libre de contacto



directo tiene la ventaja de cortar hueso sin fricción con lo cual se minimiza el trauma y por lo tanto el riesgo de muerte celular y retraso en la cicatrización.⁴¹

En caso de que el paciente esté bajo tratamiento antirresortivo con denosumab se recomienda la interrupción del consumo del medicamento de ser necesaria alguna cirugía debido a que sus efectos desaparecen tras unas semanas del cese del medicamento, el tiempo recomendado entre el alto al consumo del denosumab y el tratamiento quirúrgico es de al menos 3 meses.⁴³

Caso muy diferente es con los bifosfonatos ya que como se ha explicado estos se adhieren al hueso y permanecen por años en él; por lo tanto no hay evidencia de que la pausa en el uso de los mismos, drug holiday, ayude al tratamiento o evite la aparición de zonas necróticas.⁴³

2.12 MARCADORES SEROLÓGICOS

Finalmente es importante mencionar brevemente el uso de marcadores serológicos como el CTX, los niveles de la PTH y el nivel de la fosfatasa alcalina ósea (BAP) como una herramienta para predecir el riesgo de los pacientes para presentar necrosis.

- CTX

Según Marx, este marcador indica el grado de supresión en el recambio óseo y esto a la vez indica el riesgo de desarrollar MRONJ.⁵⁴ Los niveles séricos de CTX mayores a 150 pg/ml se asocian con un riesgo bajo de desarrollo de necrosis, de 100 a 150 pg/ml con un riesgo moderado y los niveles menores a 100 a un elevado riesgo.^{22, 55}



- PTH

La resorción ósea puede medirse mediante los niveles de esta hormona ya que de una manera indirecta promueve la actividad resortiva de los osteoclastos.²²

- BAP

Evalúa la formación ósea pues la fosfatasa alcalina es una enzima que se encuentra presente exclusivamente en los osteoblastos.

El uso de los marcadores serológicos aún es un tema de conflicto pues no se ha establecido que sean una herramienta determinante en el posible desarrollo de una MRON; en los estudios realizados con PTH Y BAP no se ha encontrado una diferencia significativa en cuanto a los niveles aumentados o disminuidos de dichos marcadores que puedan indicar el posible desarrollo de una necrosis. El CTX es el marcador más aceptado para ser utilizado como instrumento de apoyo, sin embargo tampoco se ha logrado establecer como un determinante que ayude a predecir el desarrollo de la enfermedad aunque en un futuro tras más estudios puede llegar a ser considerado.²²

Teniendo clara la importancia del correcto diagnóstico de la necrosis así como su tratamiento, podemos pasar al último punto de estudio que es la osteopenia para poder realizar la descripción del caso clínico.

2.13 OSTEOPENIA

La osteopenia es la disminución de la densidad ósea mayor a lo esperado para la edad, raza y sexo y se produce por una reducción de la formación de hueso o una mineralización ósea inadecuada y generalmente está relacionada a osteoporosis, osteomalacia, a neoplasias como mieloma



múltiple y trastornos endocrinos.^{56, 57} La OMS por su parte propuso el término osteopenia para referirse a valores de densidad ósea entre -1 y -2.5T.⁵⁸



III OBJETIVO

Presentar el caso clínico con el fin de comprender la relación entre el consumo de ciertos medicamentos y el desarrollo de osteonecrosis mandibular o maxilar; así como el diagnóstico de la misma y las posibles alternativas de tratamiento para el manejo de este padecimiento.

IV MÉTODO

4.1 PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 61 años de edad se presenta a la clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología debido a la presencia de un aumento de volumen y dolor en la mandíbula.

Durante la anamnesis la paciente refiere haber cursado con osteopenia motivo por el cual su médico familiar, inició tratamiento farmacológico con ácido alendrónico de 5 mg. vía oral diario durante 3 años.

Además de la osteopenia, no refiere algún otro antecedente personal patológico ni heredofamiliar.

De igual forma indica haber sido sometida a tratamiento odontológico el cual inició con una profilaxis dental, tras la cual comenzó su sintomatología, al no encontrar una causa aparente del dolor y movilidad dental se realizaron extracciones múltiples y posteriormente indica que se le realizaron biopsias sin un diagnóstico concluyente.

4.2 FASE PREQUIRÚRGICA:

A la exploración física se observa una asimetría facial debido a un aumento de volumen, intraoralmente hay un cambio de coloración en reborde alveolar mandibular así como movilidad dental y hueso necrótico expuesto (Figura 18).⁵⁹



Figura 18 a) Cambio de coloración en mucosa



b) Exposición ósea

Radiográficamente se observa una imagen radiolúcida de bordes difusos mal definidos que abarcan toda la mandíbula (Figura 19).⁵⁹



Figura 19 Imagen radiográfica donde se observa claramente zona radiolúcida

Diagnóstico Presuntivo: Osteonecrosis mandibular asociada a consumo de medicamentos en etapa 3.

Tras el diagnóstico clínico y el análisis de los estudios radiográficos, se procede a realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico con un previo manejo farmacológico el cual consistió en la administración de clindamicina de 300 mg vía oral cada 8 horas durante 30 días bajo supervisión médica. La realización de enjuagues con clorhexidina al 0.12% 3 veces al día por 15 días más el uso de pasta dental (Vantal).

4.3 FASE QUIRÚRGICA

El procedimiento consistió en:

- 1) Anestesia local de la zona con mepivacaína al 2% con técnica regional mandibular y puntos locales (Figura 20).⁵⁹



Figura 20 a) Anestesia regional



b) Puntos locales

- 2) Se realiza una incisión y levantamiento de colgajo mediante hoja de bisturí del número 15 y legra de molt para hacer disección de los tejidos cuidando no desgarrarlos para afrontarlos tras tomar la muestra (Figura 21).⁵⁹



Figura 21 Incisión y levantamiento de colgajo

- 3) Se retira el tejido necrótico el cual se envía a estudio histopatológico para confirmación de diagnóstico, durante la eliminación se observan algunas zonas con sangrado (Figura 22).⁵⁹



Fig. 22 a) Eliminación del tejido



b) Cambio de coloración de tejido y sangrado.

- 4) Tras retirar el tejido necrótico y observar la presencia de sangrado; se lava el lecho quirúrgico con abundante suero fisiológico y se procede a afrontar los bordes tanto como el tejido blando lo permite y se manda a estudio histopatológico (Figura 23).⁵⁹

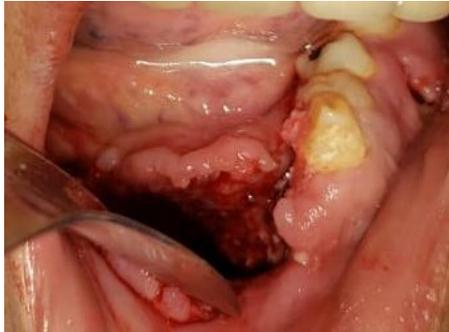


Figura 23 a) Presentación de lecho quirúrgico



b) Lavado de lecho

Posterior al procedimiento quirúrgico, se indica continuar con tratamiento farmacológico hasta completar los 30 días más la aplicación de terapia con láser de baja intensidad y terapias en cámara hiperbárica.

V RESULTADOS

El diagnóstico histopatológico resulta compatible con el diagnóstico presuntivo: Osteonecrosis mandibular asociada a consumo de medicamentos (figura 24).⁵⁹



Figura 24 Muestra obtenida del tejido necrótico

Se cita a la paciente para hacer revisión de la zona donde se realiza lavado con clorhexidina al 0.12%. No se observan datos de infección (Figura 25).⁵⁹



Figura 25 a) Postquirúrgico a 1 semana del procedimiento b) Lavado de la zona



CONCLUSIONES

La osteonecrosis mandibular relacionada al consumo de medicamentos es una entidad de la cual el odontólogo de práctica general debe tener conocimiento para poder prevenirla en la medida de lo posible en aquellos pacientes que consumen los medicamentos relacionados a su aparición mediante la educación y concientización de los mismos respecto al cuidado de la cavidad oral con el fin de evitar la realización de tratamientos invasivos que involucren o conlleven el manejo del tejido óseo.

En aquellos pacientes con una osteonecrosis establecida es importante conocer los síntomas relacionados a la enfermedad, así como sus características clínicas con el fin de evitar su progresión a etapas más avanzadas o futuros tratamientos más invasivos.

Para poder establecer el diagnóstico de la misma o incluso su prevención es necesario contar con los conocimientos necesarios que incluyen los medicamentos que la generan, cómo interactúan los medicamentos con el organismo y los factores de riesgo asociados a ella.

Tras todo lo estudiado, en los pacientes que consumen medicamentos antirresortivos, antiangiogénicos o antineoplásicos, la prevención es el mejor tratamiento en una necrosis pues con ella se evitarán futuras complicaciones que conlleven a tratamientos más invasivos que interfieran con la calidad de vida de los pacientes.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Rosai J. Patología quirúrgica. 10a ed.Venezuela. AMOLCA. 2013. Pp. 2018
- 2.- Qaisi M. Montague L. Bone Margin Analysis for Osteonecrosis and Osteomyelitis of the Jaws. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America 2017; 29; 301-313.
- 3.- Miloro M. Ghali G. Larsen P. Waite P. Peterson's Principles of Oraland Maxillofacial Surgery. 3ªed. China. People's Medical Publishing House-USA. 2011. Pp. 870-873.
- 4.- Mücke T. Krestan C. Mitchell D. et.al. Biphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. SeminMusculoskeletRadiol 2016; 20(03): 305-314.
- 5.- Ruggiero S, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update.J Oral MaxillofacSurg. 2014 Oct; 72(10):1938-56.
- 6.- Gómez M, Campos A. Histología y Embriología bucodental. 2ª ed. España. Editorial Medica Panamericana. 2002. Pp. 314-324.
- 7.- Gartner L, Hiatt J. Texto Atlas de Histología. 3ª ed. China. McGraw-Hill Interamericana. 2008. Pp. 136-151.
- 8.- Currey J. Bones. 1st ed. United States of America. Princeton University Press. 2002. Pp.22



- 9.- Ros P. Histología Texto y Atlas. 6a ed. Ed. Medica panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2012. Pp. 306
- 10.- Marx R. Bone and bone graft healing. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007 Nov; 19(4): 455-66,
- 11.- Araujo M, Cleveson O, Silva M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? Periodontology 2000, 2015; 68: 122–134.
- 12.- Etapas de cicatrización ósea com. Cicatrización en cavidad bucal: Sitio en Internet disponible en: <https://www.istockphoto.com/mx/vector/proceso-de-cicatrizaci%C3%B3n-defectuosa-de-fracturas-%C3%B3seas-gm500406543-42888362>
- 13.- Hupp J, Ellis E, Tucker M. Cirugía oral y maxilofacial contemporánea. 6ª ed. Barcelona, España. Elsevier. 2014. Pp 47-48.
- 14.- Cicatrización alveolar com. Cicatrización del alveolo post-exodoncia. Sitio en Internet. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/6401/1/500500.2012.pdf>.
- 15.- Silva A, André J, Salvado F, Caldas C, Santos N, Capelo A, Palmela P. Relevant Factors for Treatment Outcome and Time to Healing in Medication Related Osteonecrosis of the Jaws – A Retrospective Cohort Study. J Craniomaxillofac Surg. 2017 Oct;45(10):1736-1742.
- 16.- Marx E. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis in the jaw: History, Etiology, Prevention, and Treatment. 2nd ed. Canada. Quintessence books. 2011. Pp. 1- 18.



- 17.- Lorenzo A. Lunghi A. Petreni P. Brugia M. Laffi A. Giommoni E. Marinella M. Mazzoni F. Balestri V. Di Costanzo F. Osteonecrosis of the Jaw and Angiogenesis Inhibitors: A Revival of a Rare but Serious Side Effect. *Current Medicinal Chemistry*, 2017, 24, 3068-3076.
- 18.- Aghaloo T. Hazboun R. Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015; 27(4): 489–496.
- 19.- Lorenzo-Pouso A, Pérez-Sayáns M, García A, Carballo J. Vitamin D Supplementation: Hypothetical effect on medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Hypotheses.* 2018 Jul; 116:79-83.
- 20.- Heim N, Warwas FB, Wilms CT, Reich RH, Martini M. Vitamin D (25-OHD) deficiency may increase the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Dec; 45(12): 2068-2074.
- 21.- Ruíz M, Fernández M. *Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica.* 2º ed. Madrid. Editorial MedicaPanamericana . Pp. 2.
- 22.- Lazarovici T, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, Yahalom R, Taicher S, Yarom N. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Sep; 68(9): 2241-7.
- 23.- Vescovi P. Bisphosphonates and osteonecrosis: an open matter. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012 Sep; 9(3): 142.
- 24.- Antonuzzo L, Lunghi A, Petreni P, Brugia M, Laffi A, Giommoni E, Mela M, Mazzoni F, Balestri V, Costanzo F. Osteonecrosis of the Jaw and Angiogenesis Inhibitors: A Revival of a Rare but Serious Side Effect. *Curr Med Chem.* 2017; 24(28): 3068-3076
- 25.- Santos-Silva AR, Belizário Rosa GA, Castro Júnior Gd, Dias R, Prado A, Brandão T. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab



therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013 Jun; 115(6): e32-6.

26.- Montes M, Garrido O, Anguiano L, Sánchez J, Pérez E, Rodríguez U, Cruz J, Ruiz N. Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab. RevHosp Jua Mex 2013; 80(1): 73-78.

27.- Chow L, Eckhardt S. Sunitinib: From Rational Design to Clinical Efficacy. J Clin Oncol. 2007 Mar 1; 25(7): 884-96.

28.- Cervello M, Bachvarov D, Lampiasi N, Cusimano A, Azzolina A, McCubrey JA, Montalto G, Molecular mechanisms of sorafenib action in liver cancer cells. Cell Cycle. 2012 Aug 1; 11(15): 2843-55.

29.- Dileep S, Saso I, Mark S, Stephen H, Tudor S, Brinzaniuc A, Eugen B, Petcu E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected antiangiogenic side effect. Vasc Cell. 2013; 5: 1.

30.- Hawkins F, Jódar E, Martínez G. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. Es Revista Reemo. 2000. Sep; 9 (5): 169-206

31.- Papapoulos S. Bisphosphonates: how do they work? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct; 22(5): 831-47.

32.- Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment J Oral Maxillofac Surg. 2005 Nov; 63(11): 1567-75.

33.- Ácido alendronico com. Ácido alendronico. Sitio disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90366989>.



34.- Risedronatocom. Risedronato: Antiosteoporósicos. Sitio disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90374811>.

35.- Ibandronatocom. Ibandronato:Vademecum. Sitio disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i041.htm>

36.- Ácido zoledrónicocom. Ácido zoledrónico: Antiosteoporósicos. Sitio disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90366923>

37.- Baron R, Ferrari S, Russell R. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone. 2011 Apr 1; 48(4): 677-92.

38.- O'Halloran M, Boyd N, Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws - the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. Australian Dental Journal, 59(4), 516–519.

39.- Antraciclinascom. Pediamécum: Antraciclinas. Sitio disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Antraciclinas.pdf>

40.- Hayashi M, Morimoto Y, Iida T, Tanaka Y, Sugiyama S. Risk of Delayed Healing of Tooth Extraction Wounds and Osteonecrosis of the Jaw among Patients Treated with Potential Immunosuppressive Drugs: A Retrospective Cohort Study. Tohoku J Exp Med. 2018 Dec;246(4):257-264.

41.- Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, Mandel N, Cetin O, Oncu B. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery. Lasers Med Sci. 2011 Nov; 26(6): 815-23.

42.- Neville D, Damm D, Allen C, Bouquot J. Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd ed. Canada. Elsevier. 2008. Pp. 300- 302.



- 43.- Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Mar;43(2):290-3.
- 44.- PelagiaM, Ioannis M, Efstathios K, Tesseromatis C, Vasileios M, Meletios D, Evangelos T. Conservative Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients. *Int J Dent.* 2014; 2014: 427273.
- 45.- González F, Partida E, Utrera S, Díaz M, Medrano K, Meléndez. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares. Casos clínicos y revisión bibliográfica. *AMCBM.* 2015 Sep-Dic;11(3): 100- 109.
- 46.- Beth N, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication related osteonecrosis of the jaw (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 6; 10: CD012432.
- 47.- Vescovi P, Nammour S. Abordaje quirúrgico odontológico de pacientes tratados con bifosfonatos: la utilidad del láser. *RCOE.* 2014 Dic; 19(14): 303-311.
- 48.- Lee C, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol.* 2007; 33(6): 371-82.
- 49.- Soydan S, Uckan S. Management of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with a platelet rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Feb; 72(2): 322-6.
- 50.- Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg.* 2007 Sep; 18(5): 1071-5.



51.- Oxígenohiperbárico en osteonecrosis com. Ciencia detrás del tratamiento de oxígeno hiperbárico. Sitio disponible en: https://www.oxyhealth.com/Spanish/hyperbaric_therapy.html.

52.- El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw Hypothetical effect on medication-related osteonecrosis of the jaw. J Am Dent Assoc. 2017 Aug; 148(8): 584-594.e2.

53.- Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? Oral Dis. 2018; 24: 238–242.

54.- Friedlander A, Chang T, Hazboun r, Garrett N. High C-Terminal Cross-Linking Telo peptide Levels Are Associated With a Minimal Risk of Osteonecrosis of the Jaws in Patients Taking Oral Bisphosphonates and Having Exodontia. J Oral Maxillofac Surg. 2015 Sep; 73(9): 1735-40.

55.- Dal Prá K, Lemos C, Okamoto R, Soubhia A, Pellizzer E. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2017 Feb; 46(2): 151-156.

56.- Matson C. Fundamentos de fisiopatología. Alteracions de la salud conceptos básicos. 3° ed. Wolters Kluwer health. Pp 1131

57.- DeLong L. Burkhartn. "Patología oral y general en odontología. 2°ed. Editorial Wolters Kluwer health. Philadelphia. Pp 81

58.- Farreras, Rozman, Medicina interna. 17°ed. Elsevier 2012. Pp 378

59.- FD, Fuente directa CMF Velasco T.