



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

Frecuencia y estadios de osteonecrosis en maxilares relacionada a drogas antirresortivas y a otros factores de riesgo en pacientes con cáncer de mama del Instituto Nacional de Cancerología, 2019.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA

Vianney Noemi Muñoz Hernández

Director: Mtro. Rey Román Cedillo Hernández

Asesora: Mtra. Josefina Morales Vázquez

Asesor: M. en C. Enrique Pérez Guarneros

CDMX

Noviembre 2019



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.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	7
<i>Embriología y formación de los maxilares</i>	
Osteología	
❖ Mandíbula	
❖ Maxilar	
❖ Fisiología ósea	
<i>Osteonecrosis</i>	13
❖ Definición	
❖ Factores de riesgo	
❖ Estados de alarma	
❖ Clasificación	
❖ Localización	
❖ Auxiliares de diagnóstico	
❖ Diagnóstico diferencial	
❖ Tratamiento	
❖ Tratamientos alternativos	
❖ Prevención	
<i>Cáncer</i>	21
❖ Definición	
❖ Estadaje TNM	
❖ Escala de Karnofsky	
<i>Cáncer de mama</i>	24
❖ Definición	
❖ Epidemiología	
❖ Tratamiento	
<i>Drogas antirresortivas</i>	27
❖ Definición	
<i>Bisfosfonatos</i>	
❖ Definición	
❖ Antecedentes	
❖ Tipos	
❖ Vía de administración	
❖ Farmacocinética	
<i>Anticuerpos Monoclonales</i>	30
❖ Definición	

<i>Denosumab</i>	
❖ Definición	
<i>Bevacizumab</i>	
❖ Definición	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
OBJETIVOS	35
❖ <i>General</i>	
❖ <i>Específicos</i>	
MATERIAL Y MÉTODO	37
❖ <i>Tipo de estudio</i>	
❖ <i>Universo</i>	
❖ <i>Muestra</i>	
❖ <i>Criterios de inclusión</i>	
❖ <i>Criterios de exclusión</i>	
❖ <i>Variables</i>	
❖ <i>Instrumento de recolección de datos</i>	40
❖ <i>Técnica</i>	
❖ <i>Diseño estadístico</i>	
BASES ÉTICAS Y LEGALES	47
RESULTADOS	50
DISCUSIÓN	67
CONCLUSIONES	69
PROPUESTAS	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
ANEXOS	81
1. <i>Ficha epidemiológica</i>	

INTRODUCCIÓN

Osteonecrosis es una condición en la que el suministro deficiente de sangre a un área del hueso conduce a la muerte ósea en maxilares también es llamada necrosis aséptica, necrosis avascular o necrosis isquémica.

La osteonecrosis en maxilares se define como hueso necrótico en la región maxilofacial durante al menos ocho semanas en pacientes que han recibido un medicamento antirresortivo para el cáncer de hueso primario o metastásico, la osteoporosis o enfermedad de Paget sin antecedentes de radioterapia en mandíbula.

La primera asociación entre drogas antirresortivas y osteonecrosis en maxilares fue descrita por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en el año 2003 observándose con mayor frecuencia en pacientes que han sido tratados con drogas antirresortivas y puede ocurrir espontáneamente, pero por lo general aumenta el riesgo con procedimientos médicos como cirugías infecciones locales, traumatismos, enfermedades sistémicas, procedimientos odontológicos como exodoncias, colocación de implantes, cirugías periapicales, periodontales , así como malos hábitos de higiene bucal, otro factor de riesgo potencial es la duración y dosificación del tratamiento con estas drogas antirresortivas complicándose cuando hay antecedentes de alcoholismo y tabaquismo. Las drogas antirresortivas más utilizadas en México son los Bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales.

Los Bisfosfonatos (BFs) son análogos estructurales del pirofosfato con un carbono reemplazando el oxígeno central; son completamente resistentes a la hidrólisis, por lo tanto se acumulan en la matriz celular. Su molécula tiene dos cadenas laterales: R1 y R2, que varían su estructura dependiendo del producto. La R1 determina la unión a los cristales de hidroxiapatita del hueso; la R2 determina las propiedades antirresortivas y puede dividirse en dos clases: las que contienen o no el nitrógeno. La cadena que contienen nitrógeno aumenta su potencia y probablemente su toxicidad, siendo asociados a la inducción de osteonecrosis, los anticuerpos monoclonales son un tipo relativamente nuevo de terapia "dirigida" para el cáncer. Los anticuerpos son parte del sistema inmunitario; normalmente, el cuerpo crea anticuerpos en respuesta a un antígeno (como una proteína de un microbio) que

ingresa en el cuerpo; los anticuerpos se unen al antígeno para marcarlo para que el sistema inmunitario del cuerpo lo destruya; los científicos analizan antígenos específicos sobre la superficie de células cancerosas diana para determinar una proteína que corresponda al antígeno. Posteriormente utilizando proteínas de animales y humanos, los científicos trabajan para crear un anticuerpo especial que se adhiera al antígeno diana; un anticuerpo se adherirá a un antígeno que corresponda de la misma manera con que una llave encaja en su cerradura. Esta tecnología permite que el tratamiento se dirija a células específicas, provocando menos toxicidad a las células sanas. La terapia con anticuerpos monoclonales puede usarse sólo en tipos de cáncer en los que se hayan identificado los antígenos y los anticuerpos respectivos entre ellos se encuentran el Denosumab, el Bevacizumab y Sunitinib. El riesgo de osteonecrosis en maxilares es significativamente mayor a 95% para pacientes que reciben medicamentos antirresortivos intravenosos, por el contrario, es menor para pacientes que reciben drogas antirresortivas orales posiblemente por su baja absorción menor al 1%; cada año el riesgo de desarrollar osteonecrosis aumenta el 57% debido a que la acumulación de estas drogas en el cuerpo; el hueso alveolar depende más de la remodelación y renovación osteoclástica que cualquier otro hueso del esqueleto humano, su efecto citotóxico de los antirresortivos sobre los osteoclastos y las células del ligamento periodontal suprimen el recambio óseo, además, existe una alta diversidad de la microbiota bucal siendo el ambiente ideal para una rápida proliferación bacteriana; la primera exposición ósea después de la administración es de aproximadamente 14-36 meses, estudios describen que estos medicamentos dejan de actuar en el organismo once años después por lo que es importante el control odontológico; por este motivo es la importancia de realizar este estudio en el Instituto Nacional de Cancerología.

MARCO TEÓRICO

El tejido óseo, la dentina y el cemento tienen una formación similar en base a fibras colágenas, alcanzando a tener un 60 a 70% de mineral;⁽¹⁾ en cambio, el esmalte tiene una manera muy particular de formarse, pues aquí no hay colágeno preexistente y alcanza a tener un 96% de mineral.⁽²⁾ Para que se forme un tejido duro deben existir los siguientes elementos:

- Células formadoras
- Matriz orgánica
- Fase mineral

Las células del tejido óseo son los osteoblastos, las de la dentina, los odontoblastos, y las del cemento, cementoblastos; estas células son muy parecidas en su función de sintetizar una matriz orgánica; todas tienen un alto desarrollo del retículo rugoso, aparato Golgi (adiciona hidratos de carbono a las proteínas), tienen muchas mitocondrias y vesículas de secreción.⁽³⁾

La matriz orgánica es el colágeno; el colágeno fundamental es el de tipo I, constituido por fibras gruesas.

En la fase mineral los iones inorgánicos fundamentales son calcio y fósforo, ambos se combinan en una entidad cristalina que se denomina hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$; estos cristales son permeables a iones, así se pueden reemplazar los hidroxilos por flúor (fluorapatita), ahora el cristal es más insoluble y más resistente.

La mineralización del esmalte se realiza en base a cristales de hidroxiapatita pero de mucho mayor tamaño.⁽⁴⁾

Osificación de los maxilares.

La osificación de los maxilares se inicia en el día 40 del desarrollo, el primer hueso que empieza a formarse es el maxilar inferior.

La cabeza fetal tiene un soporte esquelético cartilaginoso (condrocráneo); gran parte de este cartílago va a formar parte de la base del cráneo; el cartílago de Meckel (son 2) y la cápsula nasal son los inductores para la osificación de los huesos maxilares (estos cartílagos no se transforman en hueso), sino que sintetizan

citoquinas, que entregan al mesénquima, este posee células indiferenciadas apareciendo osteoblastos y centros de osificación que luego se extienden;⁽⁵⁾ existen 2 tipos de osificación:

1. Osificación primaria membranosa: en el sitio en que se va a formar tejido óseo se diferencian directamente osteoblastos, los que generan tejido óseo.
2. Osificación secundaria o endocondral: presencia previa de cartílago, el que no se transforma en tejido óseo, sino que se mineraliza para destruirse; esto ocurre en la primera etapa; el cartílago puede crecer rápidamente, por lo que la osificación endocondral tiene buen rendimiento y el tejido óseo que se va formando lo va siguiendo, hasta que alcanza el tejido óseo al cartilaginoso.

La formación de los maxilares es por osificación primaria y los cartílagos son inductores; la única zona de los maxilares que tiene osificación secundaria es el cuello y el cóndilo mandibular.⁽⁶⁾

Mandíbula

Aparecen islotes óseos en el primer arco branquial, inducido por el cartílago de Meckel, donde se ubica el agujero mentoniano; este tejido óseo se extiende en la zona hacia atrás, adelante, arriba y abajo, formándose una placa que rodea al que será el conducto mentoniano; tiempo después el tejido óseo ha avanzado hacia arriba, pero solo la tabla ósea externa del cuerpo de la mandíbula; más tarde comienza a formarse tejido óseo en la zona más baja (cara basilar), volviendo hacia arriba, de tal forma que se crea un canal, hasta que aparece una tabla interna; los vasos y nervios estaban ubicados por fuera del cartílago de Meckel; el tejido óseo los envuelve; el canal se llena de tejido óseo y se crea el contorno de un conducto que contiene los vasos y nervios. Los órganos dentarios derivan de zonas de epitelio originando los gérmenes dentarios, los que van quedando en el canal; luego son envueltas por tejido óseo, así se forma el reborde alveolar.⁽⁷⁾

Al tercer mes del desarrollo aparecen tres cartílagos:

1. Cartílago angular: en el ángulo de la mandíbula.
2. Cartílago coronoideo, que dará origen a la apófisis coronoides
3. Cartílago condilar: da origen al cóndilo y cuello condilar.

Estos cartílagos van a dar origen a la rama; el angular y el coronoideo tienen una participación no muy clara: no presentan osificación endocondral y después de un corto tiempo un mes o un mes y medio, desaparecen; su participación no se conoce. Una vez que desaparecen los anteriores, el condilar permanece, crece y presenta osificación endocondral. ⁽⁸⁾

El tejido óseo envuelve al cartílago condilar; el cartílago aumenta cada vez más su tamaño y empieza a mineralizarse, creándose cavidades donde entran vasos sanguíneos y células; al nacimiento tiene medio milímetro y sigue creciendo hasta los 20 años; cada vez se adelgaza un poco más, a los 20-23 años termina su crecimiento y desaparece: el cartílago articular es de tipo fibroso; antes de esto encontramos debajo del fibroso, un cartílago hialino y más abajo el tejido óseo.

El cartílago de Meckel luego que ejerce su efecto inductor se mineraliza para reabsorberse y desaparece; el sector anterior es inductor y desaparece; el tercio posterior forma el hueso martillo y el ligamento estilomaxilar. ⁽⁹⁾

Maxilar superior

Los primeros indicios del desarrollo maxilar acontecen entre los días 42 y 43; el cartílago inductor es la cápsula nasal, que actúan en el mesénquima, apareciendo osteoblastos que generan tejido óseo; en la zona del agujero suborbitario aparecen las primeras plaquitas óseas, el tejido óseo rodea al nervio y se forma un conducto; a partir de este centro de osificación hay avance hacia arriba (piso órbita), adelante y arriba (apófisis ascendente), la zona anterior (espinas nasales) y hacia abajo (para formar reborde y tuberosidad). ⁽¹⁰⁾

Lo que se forma aquí es una placa externa (en la cara interna de los maxilares superiores están los procesos palatinos.), luego gira y ocupa los procesos palatinos;

cuando los procesos palatinos se fusionan en términos de tejido blando, el tejido óseo está próximo a la línea media.

Hacia adelante llega hasta la línea media; dentro de los procesos palatinos se van a generar los gérmenes dentarios; al girar el tejido óseo respeta los lugares de los gérmenes dentarios, quedando las cavidades con los órganos dentarios en desarrollo en cada lugar; finalmente se produce la sutura palatina. ⁽¹¹⁾

Fisiología del hueso

El modelado óseo es el proceso por el cual los huesos cambian su forma general en respuesta a influencias fisiológicas o fuerzas mecánicas, dando lugar a un cambio morfológico. Las poblaciones celulares que participan en este proceso son:

- ❖ Osteoblastos: los cuales son las células especializadas en la síntesis de matriz ósea y son responsables del crecimiento y remodelación del hueso, redondeadas, con el núcleo bien visible situado lejos de la superficie de la matriz ósea. Su forma cambia a columnar, y son más basófilos cuando están sintetizando mucha matriz, mientras que son más aplanados cuando su tasa de síntesis es baja. La actividad de los osteoblastos se ve afectada por la hormona paratiroidea.⁽¹²⁾

- ❖ osteoclastos: son células muy grandes y multinucleadas, presenta una forma muy ondulada, con numerosos y densos pliegues, esta especialización de la superficie del osteoclasto se produce cuando está reabsorbiendo hueso y aquí se localizan numerosas enzimas encargadas de degradar la matriz ósea, ambos ejecutan la remodelación ósea y llevan a cabo secuencialmente la reabsorción de hueso viejo para evitar la acumulación de micro lesiones y generar la formación de nuevo hueso.⁽¹³⁾

- ❖ osteocitos: son el tipo de celular óseo más abundante en el hueso maduro. Se localizan en unas cavidades de la matriz ósea que se denominan lagunas óseas. Tienen aspecto de arañas con largas patas, esas patas corresponden a canales que discurren por la matriz extracelular denominados canalículos óseos, en los cuales se extienden las prolongaciones de los propios osteocitos. Estas prolongaciones se desarrollan durante la diferenciación de osteoblastos a osteocitos y comunican osteocitos vecinos, los osteocitos están rodeados completamente por matriz ósea.⁽¹⁴⁾

El hueso alveolar puede demostrar una mayor tasa de remodelación en comparación con otros huesos en el esqueleto axial o apendicular, lo que puede explicar la predilección de osteonecrosis en las mandíbulas; sin embargo, otros estudios no han podido confirmar las diferencias en el recambio óseo entre la mandíbula y el fémur mediante densitometría ósea, mientras que el maxilar mostró un aumento del recambio óseo: la administración de drogas antirresortivas ya sea Bisfosfonatos , Denosumab, Bevacizumab y sunitinib.⁽¹⁵⁾

El ciclo de remodelación se compone de fases secuenciales:

- I. Activación
- II. Reabsorción
- III. Formación.

Activación

La fusión de células de revestimiento de la superficie del hueso con las múltiples células mononucleares secretadas en la circulación por medio de la Interleucina-1; la Interleucina-6 y el receptor activador ligando Kappa-B (RANKL), forma los osteoclastos multinucleado.⁽¹⁶⁾

Reabsorción

La reabsorción ósea mediada por osteoclastos tarda aproximadamente de 2 a 4 semanas durante cada ciclo de remodelación; la formación de osteoclastos, la activación, y reabsorción están regulados por la relación de la activación a la respuesta de la hormona parotídea y del receptor ligando Kappa-B (RANKL); lo que resulta en la liberación de ácido clorhídrico a (pH ácido <1) que produce desmineralización de los cristales de hidroxapatita y descomposición del componente orgánico de la matriz (99% colágeno) a través de la enzima colagenasa, que da lugar a las lagunas de Howship en la superficie del hueso trabecular y a los canales de Havers en el hueso cortical.⁽¹⁷⁾

Formación

La liberación del ácido insoluble en las proteínas formadoras de hueso y los factores de crecimiento similares a la insulina 1/2 (ILG1/ILG2), son liberados por los osteoclastos que promueven la diferenciación y proliferación de las células madre locales en osteoblastos; estos osteoblastos recién diferenciados formarán una nueva matriz orgánica de colágeno, y secretarán sustancia osteoide; posteriormente, estos osteoblastos maduros quedan sepultados dentro de la matriz mineralizada y se convertirán en osteocitos o células óseas de revestimiento con capacidad de diferenciación por activación de la hormona paratiroidea o estímulos mecánicos; el mantenimiento de la función del tejido óseo requiere de una correcta integración de densidad y calidad ósea.⁽¹⁸⁾

La formación de hueso tarda aproximadamente de 4 a 6 meses y está siendo controlado por los osteoblastos que desarrollan la osteoprotegerina (OPG). La OPG, es una proteína inhibidora de la función de los osteoclastos, la cual está en continua competición con las proteínas estimulantes de los osteoclastos conocidos RANKL para evitar la unión con el receptor de membrana (RANK) del osteoclasto, evitando la resorción ósea y manteniendo el equilibrio óseo.⁽¹⁹⁾

Osteonecrosis

Definición

Osteonecrosis también llamada necrosis aséptica, necrosis avascular, y necrosis isquémica se define como hueso necrótico en la región maxilofacial durante al menos ocho semanas en pacientes que recibían un medicamento antirresortivo para el cáncer de hueso primario o metastásico, la osteoporosis o enfermedad de Paget sin antecedentes de radioterapia en mandíbula.⁽²⁰⁾

Etiología

Puede ser ocasionada al uso de medicamentos esteroides por largo tiempo, abuso de alcohol, lesiones en las articulaciones y determinadas enfermedades, como el cáncer y la artritis; también se puede presentar en algún momento después de un tratamiento para el cáncer que incluya Bisfosfonatos de tercera generación o anticuerpos monoclonales como Denosumab, Bevacizumab, sunitinib.

La historia de la enfermedad, típicamente comienza con una alveolitis postexodoncia (aunque hay casos espontáneos) refractaria a tratamiento, que progresa hacia una osteomielitis, con sequestros óseos, exposición ósea, inflamación y supuración.⁽²¹⁾ (ver figura No. 1)

Figura No 1. Osteonecrosis



Fuente: Cortesía Muñoz HVN, Paciente del Instituto Nacional de Cancerología.

Factores de riesgo

Existen otros factores de riesgo que la desencadenan como

A. Cirugías

Exodoncias, implantes, cirugía periapical y periodontal; las drogas antirresortivas inhiben la migración y proliferación de células epiteliales, disminuyendo proceso de cicatrización aumentando el riesgo de infección bacteriana; la activación del remodelado óseo es esencial para la cicatrización.

B. Infección local

Las enfermedades inflamatorias inducen remodelado óseo continuo; el 84% de los pacientes con osteonecrosis inducida por drogas antirresortivas, presentan: 47% periodontitis activa, 29% caries dental, 13% absceso dental, 11% tratamiento endodóntico defectuoso.

C. Historia de trauma en cavidad bucal

La oclusión causa tensión y compresión de las fibras del ligamento periodontal; la lámina dura establece un hueso más denso que es capaz de soportar la tensión, sin embargo, las drogas antirresortivas previenen la reabsorción lo que resulta en una hipermineralización de la lámina dura con hueso no remodelado.

D. Sistémicos

Pacientes con cáncer; tienen mayor riesgo debido a que reciben tratamientos que afectan su sistema inmune, además están frecuentemente administrados con drogas antirresortivas para el tratamiento de complicaciones óseas incluyendo metástasis óseas, dolor óseo e hipercalcemia. La diabetes y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) disminuyen el sistema inmune, aumentando la incidencia de osteonecrosis asociada a medicamentos.

E. Fármacos o también llamadas drogas antirresortivas; Bisfosfonatos de segunda y tercera generación, Denosumab, Bevacizumab, Sunitinib.

F. Otros factores de riesgo

La mala higiene bucal, el tabaquismo y alcohol no solo aumentan la incidencia, sino que también exacerba las condiciones. ⁽²²⁾

Estados de alarma

Existen estados de alarma para diagnosticar oportunamente la osteonecrosis y así poder establecer un plan de tratamiento. ⁽²³⁾ (ver tabla No.1)

Tabla No 1. Estados de alarma de la osteonecrosis en maxilares.

<i>Estadio 0</i>	No hay apariencia de exposición/necrosis del hueso- pequeñas lesiones osteolíticas en la radiografía.
<i>Estadio 1</i>	Exposición hueso de un cuadrante o menos, sin osteolisis más allá del alveolo-asintomático, no hay presencia de infección.
<i>Estadio 2</i>	Exposición hueso de un cuadrante o menos, sin osteolisis más allá del alveolo-asintomático, no hay presencia de infección.
<i>Estadio 3</i>	Extensión de exposición de hueso más allá del alveolo, fractura patológica, fistula sub cutánea.

Fuente: Ruggiero SL y Col.American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillo Fac Surg 2014;72:1938-56.

Nueva clasificación de estadios de osteonecrosis

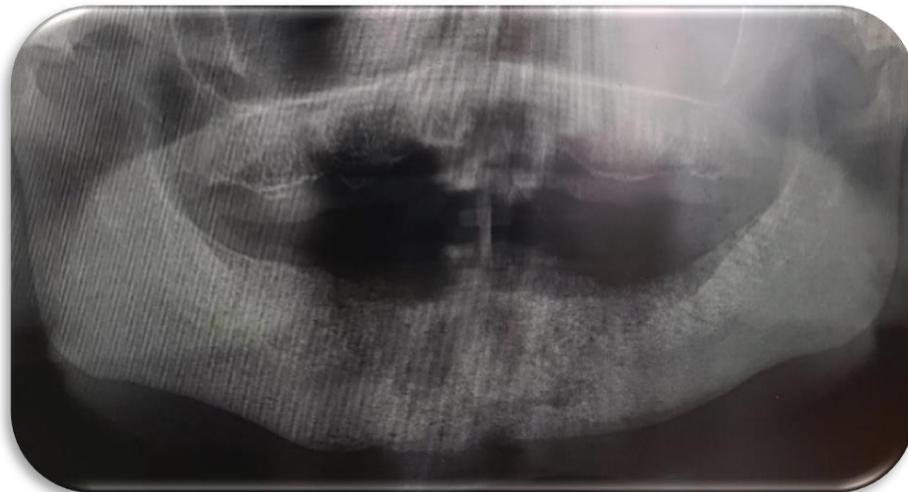
Existe una nueva clasificación propuesta por Ruggiero y Drew en el año 2008 (Ver tabla No. 2) que sirva de estadiaje y oriente el tratamiento.⁽²⁴⁾

Tabla No.2 Nueva clasificación estadios de osteonecrosis propuesta por Ruggiero y Drew, 2008.

<i>Estadio 1</i>	Exposición ósea, hueso necrótico, asintomático. No hay evidencias clínicas de infección. (ver figura No.2)
<i>Estadio 2</i>	Exposición ósea hueso necrótico, dolor e infección de los tejidos blandos /hueso.(ver figura No.3)
<i>Estadio 3</i>	Exposición ósea, hueso necrótico, dolor, infección. Más de uno o más de estos signos: fractura patológica, fistula extra oral u osteolitis que se extiende al borde inferior. (ver figura No.4)

Fuente: Ruggiero SL, y Col.American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillo Fac Surg 2014;72:1938-5

Figura No. 2 osteonecrosis: estadio 1



Fuente: cortesía Muñoz HVN, paciente de Instituto Nacional de Cancerología

Figura No.3 Osteonecrosis: estadio 2



Fuente: cortesía Muñoz HVN, paciente de Instituto Nacional de Cancerología.

Figura No.4 osteonecrosis: estadio 3



Fuente: cortesía Muñoz HVN, paciente de Instituto Nacional de Cancerología

Localización

Esta es más frecuente en la mandíbula que en el maxilar superior, prevaleciendo en áreas posteriores; la lesión suele desencadenarse posterior a un procedimiento odontológico invasivo, proceso infeccioso, o lesión mucosa que genere una exposición ósea; siendo un 1% su porcentaje promedio de aparición espontánea; la presencia de la lesión en ambos maxilares simultáneamente es aún más infrecuente.⁽²⁵⁾

Auxiliares de diagnóstico

1. Estudios histopatológico del hueso expuesto.
2. Biopsia.
3. Cultivo y antibiograma.
4. Estudios radiográficos (ortopantomografía y tomografía computarizada).

La ortopantomografía generalmente muestra áreas de radiolucidez (osteolisis) y radiopacidad (osteoclerosis) mal definidas; también, secuestros óseos, esclerosis o pérdida de la lámina dura o ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal. Otro tipo de estudio imagenológico como la tomografía computarizada (TAC), pueden revelar con mayor claridad el estado de destrucción del hueso cortical buco-lingual, y cuando la lesión es indetectable clínicamente puede ser útil para el diagnóstico de estado temprano de osteonecrosis.

Con frecuencia se realizan biopsias para descartar metástasis óseas mandibulares o tumores maxilares óseos primarios.⁽²⁶⁾

Diagnóstico diferencial

Las enfermedades asociadas con exposición de hueso sin historia son diagnósticos diferenciales para osteonecrosis.

- Alveolitis o alveolo seco
- Gingivitis
- Lesiones periapicales
- Tumores y metástasis de tumor primario a la mandíbula.

Tratamiento

El tratamiento va a depender del estadio, como se muestra en la siguiente tabla.
(ver tabla No. 3)

Tabla No. 3 Tratamiento para pacientes con osteonecrosis en maxilares relacionada a drogas antirresortivas.

<i>Estadio 0</i>	No hay tratamiento indicado Reforzar la educación e instrucción en higiene bucal, así como eliminar cualquier causa inflamatoria dental.
<i>Estadio 1</i>	Enjuague bucal (clorhexidina al 0.12%, 3 veces al día). Seguimiento clínico.
<i>Estadio 2</i>	Enjuague bucal (0.12% de clorhexidina, 3 veces al día) Tratamiento sistémico con antibióticos. <ul style="list-style-type: none">• Penicilina 500mg/4 veces al día continuo o hasta que el dolor e infección es controlado.• Alérgicos a penicilina o no responde a esta: Doxiciclina una vez al día 100mg continuo o hasta que el dolor e infección es controlado Levofloxacin 500mg una vez al día durante la fase sintomática. Azitromicina 500mg una vez al día durante la fase sintomática. Educación e instrucción en higiene bucal. <i>No se recomienda realizar desbridamiento por el riesgo de exposición hueso.</i>
<i>Estadio 3</i>	Igual manejo del estadio 2. Es necesario recesión ósea (alveolectomía) o en casos muy extremos mandibulectomía.

Fuente: Ruggiero SL,y Col. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillo Fac Surg 2014;72:1938-5

Tratamientos alternativos

Otros tratamientos incluyen ozonoterapia y oxigenoterapia hiperbárica.

La Sociedad Española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM) recomienda suspender la ingesta del fármaco tres meses antes, hasta tres meses después del tratamiento, con el aval del médico tratante; estos tiempos se basan en datos de un análisis sanguíneo en el cual se investiga un marcador bioquímico, como es la concentración del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX).

Este telopéptido es “cortado” de la molécula de colágeno por los osteoclastos durante la reabsorción ósea, de modo que su nivel en sangre sería proporcional al grado de actividad reabsortiva osteoclástica. ⁽²⁷⁾

Prevención

Las intervenciones pueden abarcar exodoncias, cirugía periodontal, terapia endodóntica, control de caries, restauraciones y prótesis; una vez realizado alguno de estos procedimientos, se debe esperar un mes de cicatrización antes de iniciar la prescripción de cualquier droga antirresortiva.

Antes la administración de estos fármacos se debe realizar

1. Examen radiográfico (panorámica y periapical completo)
2. Instrucción y motivación en higiene bucal.
3. Control de la caries –restauraciones.
4. Tratamiento endodóntico no quirúrgico si es necesario.
5. Si los órganos dentarios no son restaurables por caries el tratamiento endodóntico y amputación de la corona es la mejor opción.
6. Si el órgano dentario presenta movilidad grado 1 y 2 realizar ferulización.

Si la movilidad es mayor a 3 existe una alta posibilidad de que la osteonecrosis está presente y el absceso y granulación está tapando el hueso expuesto; en este caso la exodoncia y terapia antibiótica es el único recurso. ⁽²⁸⁾

Cáncer

Definición

La palabra cáncer se emplea para referirse a un grupo de enfermedades distintas con más de 1000 variantes histopatológicas que comparten como característica común una proliferación anormal y descontrolada de células que invaden tejidos y órganos próximos y distantes y que, si no son tratadas a tiempo, ocasionan la muerte de los individuos en cuyo seno se desarrollan; también se define como masa de tejido de crecimiento anárquico, que no obedece a las leyes de regulación celular y que si se le extirpa incompletamente tiende a recidivar y da metástasis con una frecuencia muy elevada.⁽²⁹⁾

Estadaje

El sistema tamaño, diseminación y metástasis (**TNM**) es un sistema que se usa para describir la cantidad de cáncer y su diseminación en el cuerpo de un paciente. La letra **T** describe el tamaño del tumor y la diseminación del cáncer al tejido cercano; la letra **N** describe la diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos y la letra **M** describe las metástasis diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo.

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) crearon este sistema y se encargan de actualizarlo (ver tabla No.4); además, se pueden formular decisiones terapéuticas, en parte de acuerdo a su categoría, respecto a su clasificación linfonodal, presencia de RH en el tejido tumoral, condición menopáusica y estado general de la paciente.⁽³⁰⁾

Tabla No.4 Estatificación TNM (AJCC)

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de un tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor < 2 cm en su dimensión mayor.
T2	Tumor > 2 cm, pero < 4 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor > 4 en su mayor dimensión.
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada.
T4b	Enfermedad local muy avanzada.

Tabla No.4 Estatificación TNM (AJCC)

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis axilares homolaterales móviles palpables.
N2	Metástasis axilares homolaterales fijas o metástasis en mama interna homolaterales detectables por estudios de imágenes o detectables por examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares.
N2a	Metástasis en linfonodos axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis en mama interna homolateral detectables por estudios de imágenes ó examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de linfonodos metastásicos axilares.
N3	Metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su mayor dimensión.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Fuente: cancer staging manual. 6th edition. american joint committee on cancer. 2016 2. TNM: our language of cancer. f. l. greene. cáncer j clin 2004. may-jun; 54(3):129-30.

Escala de Karnofsky

La escala de Karnofsky es una escala funcional que ayuda a evaluar la capacidad del paciente con cáncer para realizar sus actividades de la vida cotidiana, ampliamente utilizada, que ha mostrado ser útil para predecir la evolución en pacientes oncológicos y geriátricos (ver tabla No.6); teóricamente, es una herramienta de valoración funcional podría predecir la mortalidad en pacientes con nutrición enteral domiciliaria. ⁽³¹⁾

Tabla No. 6 Escala de Karnofsky

PUNTUACIÓN	SITUACIÓN CLÍNICO- FUNCIONAL
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible
0	Muerte

Fuente : Karnofsky DA, y Col. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1948; 1: 634-6456.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres en todo el mundo, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos; se estima que en 2004 murieron 519 000 y aunque este cáncer está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, el 69% de las defunciones por esa causa se registran en los países en desarrollo, en México se reportaron 291 637 muertes por cáncer de mama en el año 2015. ⁽³²⁾

La incidencia varía mucho en todo el mundo, con tasas normalizadas por edad de hasta 99,4 por 100 000 en América del Norte.

Europa oriental, América del Sur, África austral y Asia occidental presentan incidencias moderadas, pero en aumento; la incidencia más baja se da en la mayoría de los países africanos, pero también en ellos se observa un incremento de la incidencia de cáncer de mama.

Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en América del Norte, Suecia y Japón, pasando por un 60% aproximadamente en los países de ingresos medios, hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos bajos.

Las bajas tasas de supervivencia observadas en los países poco desarrollados pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz, que hace que un alto porcentaje de mujeres acudan al médico con la enfermedad ya muy avanzada, pero también por la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento. ⁽³³⁾

Se conocen bien varios factores de riesgo del cáncer de mama; sin embargo en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar factores de riesgo específicos.

Los antecedentes familiares de cáncer de mama multiplican el riesgo por dos o tres; algunas mutaciones, sobre todo en los genes BRCA1, BRCA2 y p53, se asocian a un riesgo muy elevado de ese tipo de cáncer; sin embargo, esas mutaciones son raras y explican solo una pequeña parte de la carga total de cáncer mamario. ⁽³⁴⁾

Los factores reproductivos asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, como una menarca precoz, una menopausia tardía y una edad madura cuando el primer parto figuran entre los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama; las hormonas exógenas también conllevan un mayor riesgo de cáncer de mama, por lo que las usuarias de anticonceptivos orales y de tratamientos de sustitución hormonal tienen más riesgo que las mujeres que no usan esos productos; la lactancia materna tiene un efecto protector. ⁽³⁵⁾

Danaei y Col. Nueva Inglaterra (2005) han calculado la contribución de diversos factores de riesgo modificables, exceptuando los factores reproductivos, a la carga global de cáncer de mama; los autores concluyen que el 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, y la falta de actividad física. ⁽³⁶⁾

Esa proporción fue mayor en los países de ingresos altos 27%, el factor más importante fue el sobrepeso y la obesidad. En los países de ingresos bajos y medios, la proporción de cánceres de mama atribuibles a esos factores de riesgo fue del 18%, y la falta de actividad física fue el factor determinante más importante 10%. ⁽³⁷⁾

La diferente incidencia del cáncer de mama en los países desarrollados y los países en desarrollo puede explicarse en parte por los efectos de la alimentación, unidos a la mayor edad del primer embarazo, el menor número de partos y el acortamiento de la lactancia.

La creciente adopción de modos de vidas occidentales en los países de ingresos bajos y medios es un determinante importante del incremento de la incidencia de cáncer de mama en esos países. ⁽³⁸⁾

Estado clínico del cáncer de mama

Existen estados clínicos del cáncer de mama (ver tabla No.5) estos estadios los determinan los médicos combinando las clasificaciones T, N y M, el grado del tumor y los resultados de las pruebas de ER/PR y HER2. Esta información se utiliza para ayudar a determinar su pronóstico. El enfoque más simple para explicar el estadio del cáncer de mama es usar las clasificaciones T, N y M. Este es el enfoque que se usa a continuación para describir los diferentes estadios. ⁽³⁹⁾

- Estadio 0: describe una enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama.

Estadio IA: el tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos.

- Estadio IIA: no hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares; no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo
- Estadio IIB: el tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.
- Estadio IIIA: el cáncer de cualquier tamaño se ha diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios linfáticos mamaros internos.
- Estadio IIIB: el tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama; es posible que se haya diseminado o no a un máximo de 9 ganglios linfáticos mamaros internos o axilares.
- Estadio IV (metastásico): el tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica.⁽⁴⁰⁾

Tabla No. 5 Estadios clínico de cáncer de mama

ETAPA	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N3	M0
IVb	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: American Joint Committee on Cancer. Breast. In: AJCC Cáncer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:589.

Tratamiento

Para el cáncer de mama la cirugía y la radioterapia representan el estándar de tratamiento para la enfermedad en etapa temprana y en lesiones localmente avanzadas. ⁽⁴¹⁾

El tratamiento específico es dictado por el estadio **TNM**; el tratamiento multidisciplinario es particularmente importante para este sitio por las funciones fisiológicas críticas que se pueden afectar. ⁽⁴²⁾

El concepto de preservación de órganos utilizando quimioterapia en el manejo inicial de estos pacientes ha recibido menor atención en el manejo de estos tumores, porque los resultados funcionales después de la cirugía primaria son frecuentemente buenos debido a los avances en la reconstrucción utilizando técnicas microvasculares; la radioterapia primaria se debe ofrecer a pacientes seleccionados que son médicamente inoperables o rehúsan cirugía; ⁽⁴³⁾ la quimioterapia postoperatoria u hormonoterapia o recesión de márgenes positivos se

recomienda para todos los pacientes con cáncer de mama con factores de riesgo como son pT3 o pT4, N2 o N3, enfermedad ganglionar en niveles IV o V, o invasión perineural o vascular. Otro tipo de tratamiento utilizados son las drogas antirresortivas.⁽⁴⁴⁾

Drogas antirresortivas

Las drogas antirresortivas o agentes antirresortivos actúan sobre los osteoclastos inhibiendo o retrasando el proceso de reabsorción ósea por lo que estabilizan o incluso aumenta discretamente la masa ósea; los más utilizados en México se describen a continuación.⁽⁴⁵⁾

Bifosfonatos

Los bifosfonatos o Bisfosfonatos (BFs), fueron sintetizados en el siglo XIX por químicos alemanes, los cuales buscaban prevenir el depósito industrial de carbonato de calcio en drenajes hidráulicos, se usaron en la industria química desde principios de siglo XX, como agente anticorrosivo y antisarro, por la capacidad de inhibir la formación de depósitos de calcio en varias superficies.⁽⁴⁶⁾

Son análogos no metabolizados del pirofosfato, con afinidad por el tejido óseo. Actúan sobre los osteoclastos (a través de un receptor de membrana o de una enzima intracelular) inhibiendo su quimiotaxis, acortando su vida media, frenando su actividad e induciendo su apoptosis; como consecuencia, detienen la reabsorción ósea.⁽⁴⁷⁾

Antecedentes

En 1960 fue introducido el primer bifosfonato en el mercado con fines terapéuticos. Se observó una gran afinidad de la droga con el tejido óseo, inhibiendo la conversión de fosfato de calcio amorfo a hidroxiapatita, lo cual reducía la velocidad de disolución de los cristales óseos.⁽⁴⁸⁾

En 1990 se introducen en el mercado, como una alternativa a las terapias de reemplazo de hormonas para el tratamiento ciertas patologías osteolíticas; en la actualidad, se indican para el tratamiento de la osteoporosis en las mujeres

posmenopáusicas; como forma de aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis y en osteoporosis inducida por glucocorticoides; son administrados para el tratamiento de la enfermedad de Paget, en la hipercalcemia tumoral maligna, en metástasis óseas y en lesiones osteolíticas del mieloma múltiple.⁽⁴⁹⁾

Más recientemente (2003), se establece una correlación entre el consumo de la droga y la aparición de exposiciones óseas en los maxilares, lesión denominada osteonecrosis de los maxilares inducida por drogas antirresortivas, la OMS lo declara como alerta epidemiológica para los cirujanos maxilofaciales y odontólogos.⁽⁵⁰⁾

Tipos

La importancia de la estructura química radica en la presencia o no de nitrógeno en las cadenas laterales.

Los BFs no nitrógenados, se metabolizan en análogos no hidrozolubles de adenosin trifosfato (ATP), que luego se unen a minerales expuestos en el hueso y son absorbidos por los osteoclastos en la reabsorción del hueso; los análogos de ATP se vuelven citotóxicos a medida que se acumulan estos subproductos, lo que lleva a la disminución de la función mitocondrial induciendo a la apoptosis; de otro lado, los BFs no nitrógenados, aumentan su potencia inhibiendo la enzima farnesil pirofosfato sintasa (FPP) y geranil pirofosfato (GGPP) dos enzimas clave en la vía mevalonato esenciales para la prenilación de proteína.⁽⁵¹⁾ La prenilación de proteínas permite la unión de pequeñas proteínas a la membrana celular y mediante la inhibición de este proceso, los osteoclastos pierden la regulación celular y señalización generándose su apoptosis.⁽⁵²⁾(ver tabla No.7)

Tabla No. 7 Tipos de Bisfosfonatos aprobadas para su uso por la FDA

BISFOSFONATO	INDICACIÓN PRIMARIA	CONTENIDO DE NITRÓGENO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	POTENCIA RELATIVA
Etidonato	Enfermedad de paget	no	300-700mg diarios /6 meses	oral	1
Tiludronato	Enfermedad de paget	no	400 mg diarios /3 mese	oral	50
Alendronato	osteoporosis	si	10mg/dia 70mg /semana	oral	1000
Residronato	Osteoporosis	Si	5 mg /dia 35mg /semana	oral	1000
Ibandronato	Osteoporosis	Si	2.5mg /dia 150mg /3 mes	oral	1000
Pamidronato	Metástasis ósea	Si	90 mg /3 semanas	intravenoso	1000 -5000
Zolendronato	Metástasis ósea	Si	4 mg /3 semana	intravenoso	1000+

Fuente: Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. Int J Dent. 2014;1-9.

Vías de administración

Existen dos vías de administración: vía oral e intravenosa, los BFs más potentes, como el pamidronato y el ácido zoledrónico se administran intravenosamente y están indicados como terapia en caso de fracturas patológicas, hipercalcemias en cáncer metastásico y mieloma múltiple.⁽⁵³⁾

Farmacocinética de los Bifosfonatos

Los BFs orales son absorbidos en el intestino delgado y solo del 1 al 10% están disponibles para el hueso, generando un efecto de goteo en la médula ósea y afectando menos a las células precursoras; por el contrario, los BFs IV son de absorción inmediata al hueso 30-70%, el resto es eliminado por los riñones.⁽⁵⁴⁾

Es una relación de absorción de los BFs IV y orales de 1/0.007, lo que significa que la acumulación y la absorción es 142.8 veces mayor para los BFs-IV que para los BFs-orales en el hueso; su acumulación prolongada aumenta la toxicidad osteoclástica. ⁽⁵⁵⁾

Sus efectos adversos son poco frecuentes y consisten en altos niveles de creatinina, fatiga, artralgia, náuseas, daño en la función renal, hipocalcemia, incremento en el dolor óseo y osteonecrosis avascular de los maxilares; aparentemente no involucra otros huesos; los síntomas generalmente incluyen dificultad para comer y hablar, inflamación, dolor, sangrado, parestesia del labio inferior, además de pérdida y movilidad dental. ⁽⁵⁶⁾

Anticuerpos monoclonales.

Son un tipo relativamente nuevo de terapia "dirigida" para el cáncer; los anticuerpos son parte del sistema inmunitario; normalmente, el cuerpo crea anticuerpos en respuesta a un antígeno (como una proteína de un microbio) que ingresa en el cuerpo; los anticuerpos se unen al antígeno para marcarlo para que el sistema inmunitario del cuerpo lo destruya; los científicos analizan antígenos específicos sobre la superficie de células cancerosas diana para determinar una proteína que corresponda al antígeno; luego, utilizando proteínas de animales y humanos, los científicos trabajan para crear un anticuerpo especial que se adhiera al antígeno diana, esta tecnología permite que el tratamiento se dirija a células específicas, provocando menos toxicidad a las células sanas; la terapia con anticuerpos monoclonales puede usarse sólo en tipos de cáncer en los que se hayan identificado los antígenos y los anticuerpos respectivos. ⁽⁵⁷⁾

Bevacizumab

Bevacizumab se dirige a una proteína llamada factor de crecimiento endotelial vascular. Esta es una proteína que ayuda a las células cancerosas a desarrollar un nuevo suministro de sangre; bloquea la proteína y detiene el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos; esto reduce el suministro de oxígeno y nutrientes del cáncer, por

lo que el tumor se reduce o deja de crecer; los medicamentos que interfieren con el crecimiento de los vasos sanguíneos se llaman inhibidores de la angiogénesis o antiangiogénicos.⁽⁵⁸⁾

Vía de administración

Bevacizumab se administra en forma de goteo en una vena (infusión intravenosa). Por lo general, se da una vez cada dos o tres semanas, dependiendo del tipo de cáncer que tenga; la primera infusión se da lentamente durante 90 minutos; si no tiene una reacción a la infusión, la segunda infusión se le dará en 60 minutos. Después de esto, las infusiones suelen tardar 30 minutos, siempre y cuando no haya tenido ninguna reacción.⁽⁵⁹⁾

Efectos secundarios

Manifestaciones en boca y úlceras

Puede tener manifestaciones bucales como úlceras; algunas personas encuentran que chupar hielo puede ser un alivio; beber mucho líquido, y la limpieza de sus órganos dentarios con regularidad y suavemente con un cepillo de dientes suave, puede ayudar a reducir el riesgo de que esto ocurra.⁽⁶⁰⁾

Marca comercial

Avastin[®]

Denosumab

Es un tipo de anticuerpo monoclonal; es un medicamento diseñado para unirse a una proteína o célula específica; en este caso, el objetivo es una proteína llamada RANKL, que es necesaria para la descomposición ósea. Al atacar RANKL, el denosumab inhibe la descomposición ósea.⁽⁶¹⁾

Vías de administración

Su vía de administración es subcutánea, se administra cada 4 semanas, en una dosis de 120 mg; completado de suplementos de calcio y vitamina D para ayudar

con su salud ósea y evitar que sus niveles de calcio en la sangre disminuyan demasiado; la indicación adicional de tomar de 8 a 10 vasos de líquido sin alcohol ni cafeína al día.⁽⁶²⁾

Efectos secundarios

Bajo nivel de calcio en la sangre (hipocalcemia)

Los signos de que los niveles de calcio están bajos incluyen: entumecimiento u hormigueo alrededor de los labios, rigidez muscular, contracciones, espasmos o calambres.

Fatiga y debilidad

Anormalidades en los electrolitos

Afecta los niveles normales de electrolitos (fósforo) en su cuerpo; sus niveles serán monitoreados utilizando análisis de sangre.

Náuseas o vómitos

Estreñimiento

Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)

Los glóbulos rojos son responsables de transportar oxígeno a los tejidos del cuerpo; cuando el recuento de glóbulos rojos es bajo, puede sentirse cansado o débil.

Los efectos secundarios

Reacciones alérgicas

Los signos de una reacción pueden incluir: disminución de la presión arterial, falta de aliento, hinchazón de los labios, sarpullido, picazón y urticaria.⁽⁶³⁾

Osteonecrosis de la mandíbula

Fractura del fémur (hueso del muslo):

Este medicamento puede causar fracturas femorales atípicas (hueso del muslo) con un traumatismo mínimo o ningún traumatismo que contribuya a la fractura; se puede experimentar un dolor nuevo o inusual en los muslos, la cadera o la ingle.⁽⁶⁴⁾

Fractura vertebral (fracturas de huesos en la columna vertebral): es posible que corra un mayor riesgo de sufrir fracturas en la columna vertebral cuando suspenda este

medicamento, especialmente si tiene antecedentes de osteoporosis u otras fracturas.

Problemas en la reproducción

La exposición del feto a este medicamento podría causar anomalías congénitas. ⁽⁶⁵⁾

Marcas comerciales

Prolia[®]

Xgeva[®]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país y en el Instituto Nacional de Cancerología no existen datos suficientes respecto a casos de pacientes con osteonecrosis en los maxilares, la magnitud del problema en los países latinoamericanos es de 2 de cada 7 pacientes padecen osteonecrosis proyectando cifras que van en aumento desde el año 2003. Las repercusiones sobre el sistema estomatognático podrían prevenirse con la intercepción temprana del cirujano dentista realizando un plan de tratamiento antes, durante y después del uso de estos medicamentos comúnmente llamados Bisfosfonatos los cuales son compuestos sintéticos con estructura química similar al pirofosfato inorgánico regulador endógeno del metabolismo óseo, cuya función es inhibir la reabsorción ósea y los anticuerpos monoclonales también conocidos como terapia dirigida son compuestos elaborados en laboratorios de inmunohistoquímica utilizando proteínas de animales y humanos para poder analizar antígenos específicos sobre la superficie de células cancerosas, los más utilizados son el Bevacizumab cuya función es bloquear la proteína y detener el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos esto reduciendo el oxígeno y da como resultado la disminución del crecimiento del tumor; Denosumab es un medicamento cuya función es inhibir la descomposición ósea por lo que es el anticuerpo monoclonal más utilizado en metástasis óseas; cabe destacar que la curación de la osteonecrosis en los maxilares entendida como la desaparición completa de la lesión ósea puede ser difícil, debido a que por la enfermedad de base puede hacer necesaria la continuación del tratamiento con drogas antirresortivas y al extenso y duradero efecto de las mismas.

Con base a lo anterior nos formulamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia y estadios de la osteonecrosis en maxilares relacionada a drogas antirresortivas y otros factores de riesgo en pacientes con cáncer de mama del Instituto Nacional de Cancerología, 2019?

OBJETIVOS

GENERAL

- *Identificar la frecuencia y estadios de la osteonecrosis en maxilares relacionada a drogas antirresortivas y otros factores de riesgo en pacientes con cáncer de mama del Instituto Nacional de Cancerología, 2019.*

ESPECÍFICO

- ♣ Identificar la frecuencia y estadios de osteonecrosis en maxilares por edad.
- ♣ Identificar la frecuencia de estadios de osteonecrosis en los maxilares.
- ♣ Identificar la frecuencia y estadios del sitio de la lesión de osteonecrosis.
- ♣ Identificar la frecuencia y estadios de las complicaciones de la osteonecrosis.
- ♣ Identificar la frecuencia y estadios de osteonecrosis en maxilares por tabaquismo.
- ♣ Identificar la frecuencia y estadios de osteonecrosis en maxilares por alcoholismo.
- ♣ Identificar la frecuencia y estadios de osteonecrosis por exodoncia dental.
- ♣ Identificar la frecuencia y estadios de osteonecrosis por tiempo de realización de la exodoncia dental.
- ♣ Identificar la frecuencia y estadios de osteonecrosis en maxilares por higiene bucal.
- ♣ Identificar la frecuencia y estadios de osteonecrosis en maxilares de acuerdo a drogas antirresortivas.
- ♣ Identificar la frecuencia y estadios de osteonecrosis en maxilares de acuerdo al número de dosis aplicadas de drogas antirresortivas.
- ♣ Identificar el estado clínico del cáncer de mama.
- ♣ Identificar la frecuencia y estadios de osteonecrosis en maxilares de acuerdo a la escala de Karnofsky.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Según Méndez y col. Observacional, retrolectivo, transversal, descriptivo.

Universo

445 historias clínicas del Servicio de Tumores de Mama del Instituto Nacional de Cancerología que sean del año 2000 al año 2018.

Muestra

No se realizó, se tomó todo el universo.

Criterios de inclusión

Historias clínicas completas actualizadas en formato electrónico e impreso.

Historias clínicas que sean de año 2000 al 2018.

Historias clínicas cuyo primario sea cáncer de mama.

Historias clínicas que el tratamiento oncológico incluya drogas antirresortivas.

Criterios de exclusión

Historias clínicas sin auxiliares de diagnóstico.

Historias clínicas que no estén llenas en su totalidad.

Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	18 a 40 años > 40 años	cuantitativa / discontinua
Estadio de la osteonecrosis	Extensión de la osteonecrosis	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3	Cualitativa /ordinal
Sitio de la lesión	Lugar donde se provoca un daño en el cuerpo.	Mandíbula/ maxilar	Cualitativa / nominal
Tabaquismo	Consumo de productos que están hechos total o parcialmente con tabaco, sean para fumar, chupar, masticar o esnifar. Todos contienen nicotina, un ingrediente psicoactivo muy adictivo	Si /no	Cualitativa/ nominal
Alcoholismo	Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este hábito.	Si/no	Cualitativa/ nominal
Exodoncia dental	Es un procedimiento que incorpora la aplicación correcta de principios quirúrgicos, físicos y mecánicos para lograr la remoción de un diente.	SI / NO	Cualitativa/ nominal
Tiempo de la extracción dental	Momento en cual se realizó la extracción dental, tomando como referencia el tratamiento médico.	Antes del tratamiento medico Después del tratamiento médico.	Cualitativo/nominal
Higiene bucal	Es la ausencia de infecciones y llagas bucales, enfermedades periodontales, caries, pérdida de dientes y otras enfermedades y trastornos que limitan en la persona afectada la capacidad de morder, masticar, sonreír y hablar, al tiempo que repercuten en su bienestar psicosocial.	Aceptable Deficiente	Cualitativa/ ordinal

VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN
Droga antirresortiva	Las drogas antirresortivas o agentes antirresortivos actúan sobre los osteoclastos inhibiendo o retrasando el proceso de reabsorción ósea por lo que estabilizan o incluso aumenta discretamente la masa ósea.	Bisfosfonatos Denosumab Bevacizumab	Cualitativo/nominal
Numero de dosis	Total de dosis acumuladas en el organismo	1-6 >7	Cuantitativa / discontinua
Estadio clínico de cáncer de mama	Cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía.	Estadio 0 Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV	Cualitativa/nominal
Escala de Karnofsky	Escala funcional desarrollada en oncología y ampliamente utilizada, que ha mostrado ser útil para predecir la evolución en pacientes oncológicos y geriátricos. Teóricamente, como herramienta de valoración funcional podría predecir la mortalidad en pacientes con nutrición enteral domiciliaria.	<50 riesgo a muerte >60 funcionalidad optima	Cualitativo/nominal
Complicación de la osteonecrosis	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento. La complicación puede deberse a una enfermedad, el procedimiento o el tratamiento, o puede no tener relación con ellos.	Dolor Úlcera Absceso Espícula ósea Fractura	Cualitativa/ ordinal

Instrumento de recolección de datos

Ficha epidemiológica (ver anexo No.1).

Se revisaron los expedientes electrónicos elaborados en el sistema predeterminado llamado INCANet en las computadoras del departamento de cabeza y cuello en el Instituto Nacional de Cancerología.

Técnica

Se tuvo acceso al sistema predeterminado llamado INCANet se seleccionó el apartado expediente electrónico y se realizó la búsqueda de cada historia clínica.

Se corroboró toda la información y los auxiliares de diagnóstico.

Esta información se plasmó en la ficha epidemiológica (ver anexo No. 1) resaltando el dato encontrado con una ``x`` respetando el orden de las variables:

1. Edad se operacionalizó en rangos de:

✚ 18 a 40 años para mujeres adultas jóvenes.

✚ Mayores de 40 años para mujeres adultas.

2. Se identificó el estadio de la osteonecrosis con base a la nueva clasificación de Ruggiero y Drew publicada en el año 2008 de acuerdo a la estructura del expediente clínico del instituto Nacional de Cancerología.

✚ Estadio 1. Exposición ósea, hueso necrótico, asintomático. No hay evidencias clínicas de infección

✚ Estadio 2. Exposición ósea hueso necrótico, dolor e infección de los tejidos blandos/hueso

✚ Estadio 3. Exposición ósea, hueso necrótico, dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fistula extra oral u osteolitis que se extiende al borde inferior. ⁽⁶⁶⁾

3. Se identificó en el expediente clínico el sitio donde se encuentra la lesión de osteonecrosis
 - mandíbula
 - maxilar
4. Se reconoció si el paciente tiene antecedente no patológico de tabaquismo con los valores
 - Sí
 - No
5. Se identificó si el paciente tiene el antecedente no patológico de alcoholismo con los valores
 - Sí
 - No.
6. Se revisó en las notas de evolución del área de bucodentomaxilar uno de los factores de riesgo para la osteonecrosis si al paciente le:
 - Realizaron exodoncias dentales
 - No realizaron exodoncia dentales
7. Se identificó el tiempo de realización de las exodoncias dentales tomando los valores.
 - Fue antes de la primera aplicación de alguna de las drogas antirresortivas.
 - Después del tratamiento médico.
8. Se consultó en las notas de evolución del subdepartamento de cabeza y cuello en el área de dental los antecedentes de hábitos de higiene bucal obteniendo los valores de acuerdo a la estructura del expediente clínico del instituto Nacional de Cancerología:
 - Aceptable: si realizó sus consultas en dicho departamento para realización de saneamiento básico, profilaxis profunda previo a la autorización de alguna droga antirresortiva.

- ✚ Deficiente: si el paciente no acudió a sus consultas previas a la autorización para la aplicación de alguna droga antirresortiva y los odontólogos determinan que esta presente biofiim , cálculos dentarios y caries.

9. Se identificó en el expediente clínico el tipo de droga antirresortiva o agente antirresortivo que actúan sobre los osteoclastos inhibiendo o retrasando el proceso de reabsorción ósea por lo que estabilizan o incluso aumenta discretamente la masa ósea.

Dividiéndolos en dos grandes grupos:

- ✚ Bifosfonatos

Anticuerpos monoclonales

- ✚ Denosumab

- ✚ Bevacizumab

10. En las notas de oncología médica se identificó el total de número de dosis acumuladas de drogas antirresortivas de cada paciente con los valores de acuerdo a la estructura del expediente clínico del instituto Nacional de Cancerología:

- ✚ 1-6

- ✚ mayor a 7

11. Se revisaron las notas de evolución del departamento de tumores de mama para identificar el estado clínico de la paciente de acuerdo a su primario, basado en la clasificación de estadios clínicos para identificar estado clínico del cáncer de mama de acuerdo a la estructura del expediente clínico del instituto Nacional de Cancerología:

- ✚ Estadio 0: describe una enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama.

- ✚ Estadio IA: el tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos
- ✚ Estadio IIA: No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares. No se ha diseminado a partes distantes del cuerpo
- ✚ Estadio IIB: El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.
- ✚ Estadio IIIA: el cáncer de cualquier tamaño se ha diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios linfáticos mamaros internos.
- ✚ Estadio IIIB: el tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama. Es posible que se haya diseminado o no a un máximo de 9 ganglios linfáticos mamaros internos o axilares.
- ✚ Estadio IV (metastásico): el tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica.⁽⁶⁷⁾

12. Se identificó el estado funcionalidad basado en la Escala de Karnofsky con los valores de acuerdo a la estructura de la historia clínica del Instituto Nacional de Cancerología :

- ✚ Mayor de 50 cuyo valor indica una funcionalidad óptima para que el paciente realice sus actividades cotidianas.
- ✚ Menor de 50 valor que indica la incapacidad total del paciente para realizar sus actividades cotidianas ya que requiere asistencia hospitalización y riesgo de muerte.

13. De acuerdo con los antecedentes del expediente clínico en el área de bucodentomaxilar se reconocieron las complicaciones más frecuentes de osteonecrosis confirmando con las notas de evolución del área de infectología.

- a) Dolor: percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo.
- b) Úlcera: lesión abierta de la piel o membrana mucosa con pérdida de sustancia.

- c) Absceso: es una acumulación de material infectado en el centro de un diente debido a una infección bacteriana.
- d) Espícula ósea: pequeñas piezas de hueso muerto que se elevan a la superficie de la cavidad del diente durante las extracciones.
- e) Fractura: rotura violenta de una cosa sólida, especialmente de un hueso del cuerpo.⁽⁶⁸⁾

Al finalizar el llenado de las fichas realice una hoja de tabular en Excel 2017.

Recursos

Humanos

Pasante de servicio social
Vianney Noemí Muñoz Hernández

Director de tesis
Mtro. Rey Román Cedillo Hernández

Asesor de tesis
Mtra. Josefina Morales Vázquez

Asesor de tesis
M. en C. Enrique Pérez Guarneros

Colaborador adscrito del departamento de tumores de mama del Instituto Nacional de Cancerología
Dr. Alberto Alvarado Miranda

Materiales

Equipo y material.

- Computadora
- Plumones.
- Colores.
- Plumas
- Lápices

Físico

Consultorio 113 del departamento de cabeza y cuello del Instituto Nacional de Cancerología.

Financieros

Solventados por la tesista.

Diseño estadístico

1. Recolección de datos
2. Ordenar los datos de acuerdo a las variables.
3. Foliar las fichas epidemiológicas de acuerdo al número de expediente; iniciando por el más antiguo y finalizando con el más actual.
5. Llenado de datos en hojas tabulares de Excel.
6. Estadístico
 - ❖ Frecuencia.
 - ❖ Porcentaje.
7. Elaboración de cuadros y figuras.

BASES ÉTICAS Y LEGALES

En todo trabajo de investigación clínica y biomédica en el que se involucren a seres humanos deben considerarse aspectos éticos y legales los cuales tiene el propósito de salvaguardar la actividad física psicológica y social de las personas considerados en trabajo de investigación.

Para tales efectos se han considerado recomendaciones como las estipuladas en la llamada declaración de Helsinki ; que establece con carácter de obligatorio la formación de comisiones de formación de ética en donde se realice investigación médica, con el fin de asegurar que dichas investigaciones biomédicas se realicen protegiendo la dignidad e integridad de los participantes, desarrollar el campo de la bioética en la Institución donde se realiza, promuevan su resolución; respondan a las necesidades individuales e institucionales relacionadas con temas de ética médica. En toda investigación cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio puede tener. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación; seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito. ⁽⁶⁹⁾

También se tomaran como acciones fundamentales las disposiciones establecidas en La Ley General de Salud para contribuir con la investigación así como para el conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; el conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; la prevención y control de los problemas de salud; al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud y el estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud y a la producción de insumos para la salud.

En toda institución de salud en donde se realice investigación para la salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se conformaran una Comisión de Ética en el caso de que

realicen investigación en seres humanos; una Comisión de Bioseguridad si se desarrolla investigación que involucre la utilización ionizantes y electromagnéticas, isótopos radiactivos, microorganismos patógenos, ácidos nucleicos recombinantes u otros procedimientos análogos que puedan representar riesgo para la salud y una comisión de investigación, cuya integración será obligatoria para las instituciones de atención a la salud y las demás instituciones la conformidad de acuerdo con sus reglamentos internos.⁽⁷⁰⁾

Particularmente el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología

Tiene como objetivos

- Promover y desarrollar estudios clínicos y epidemiológicos, mediante el diseño de protocolos encaminados a generar nuevos conocimientos que contribuyan a la investigación sobre el cáncer en México.
- Contribuir con las actividades de enseñanza de pregrado, postgrado y educación médica continua que se realizan en la Institución, con la finalidad de lograr una educación médica integral.
- Establecer convenios con universidades y otros centros de investigación, nacionales y extranjeros, para el desarrollo de protocolos de investigación.
- Integrar diferentes aspectos éticos y reflexiones morales en la enseñanza y práctica de la medicina y la oncología.
- Sensibilizar a médicos, residentes y demás personal de salud sobre los distintos aspectos morales, culturales y económicos asociados con la enfermedad y sus tratamientos.
- Educar e informar a los pacientes sobre sus derechos y responsabilidades en torno a su enfermedad.
- Proporcionar asesoría a los titulares o responsables del Instituto en la decisión de autorizar el desarrollo de Investigaciones.
- Auxiliar a los investigadores en la planeación, presentación y ejecución de sus proyectos

- Apoyar a otras instituciones que se vean imposibilitadas para integrar sus propias comisiones, en la evaluación de sus proyectos de investigación.

En el ámbito jurídico cumple con todos los requisitos de la legislación mexicana.⁽⁷¹⁾

RESULTADOS

RESULTADOS

El total de historias clínicas registradas en el servicio de tumores de mama en el Instituto Nacional de Cancerología con tratamiento con drogas antirresortivas fueron 445; de las cuales de acuerdo a los criterios de exclusión se eliminaron 61 historias clínicas quedando un total de 384.

Como ya se mencionó anteriormente el total de historias clínicas revisadas para este estudio fueron (384) que representa el 100%; de las cuales (99) 25.79% fueron de 18-40 años de edad y (285) 74.21% mayores de 40 años, como podemos ver el mayor número de expedientes revisados fueron de pacientes mayores de 40 años de edad (Ver cuadro y figura No. 1)

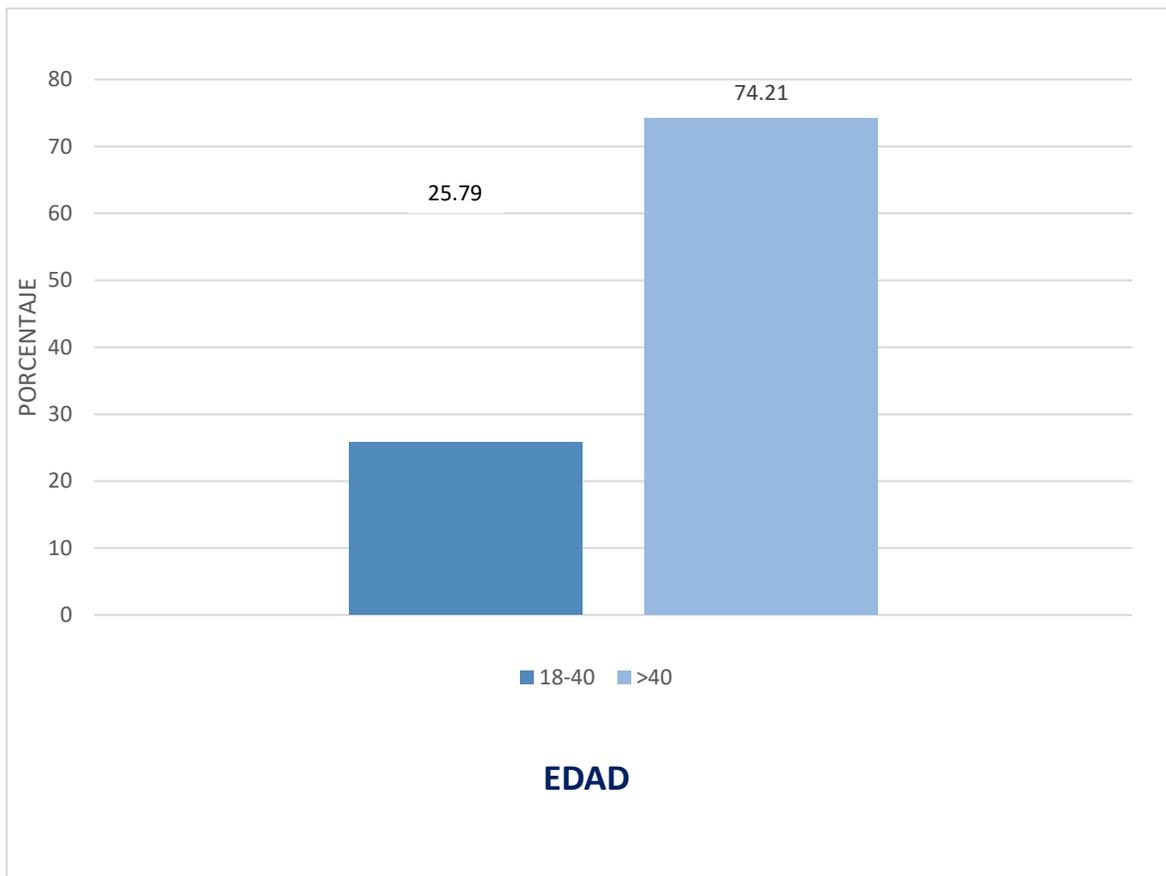
Cuadro No.1 Frecuencia y porcentaje de historias clínicas revisadas del 2000-2019 por edad en el servicio de tumores de mama en el Instituto Nacional de Cancerología.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
18 A 40 AÑOS	99	25.79
MAYORES DE 40 AÑOS	285	74.21
TOTAL	384	100

*FD

*Fuente Directa: Muñoz HVN

Figura No. 1 Porcentaje de historias clínicas revisadas del 2000-2019 por edad en el servicio de tumores de mama en el instituto nacional de cancerología.



*FD

*Fuente Directa: Muñoz HVN

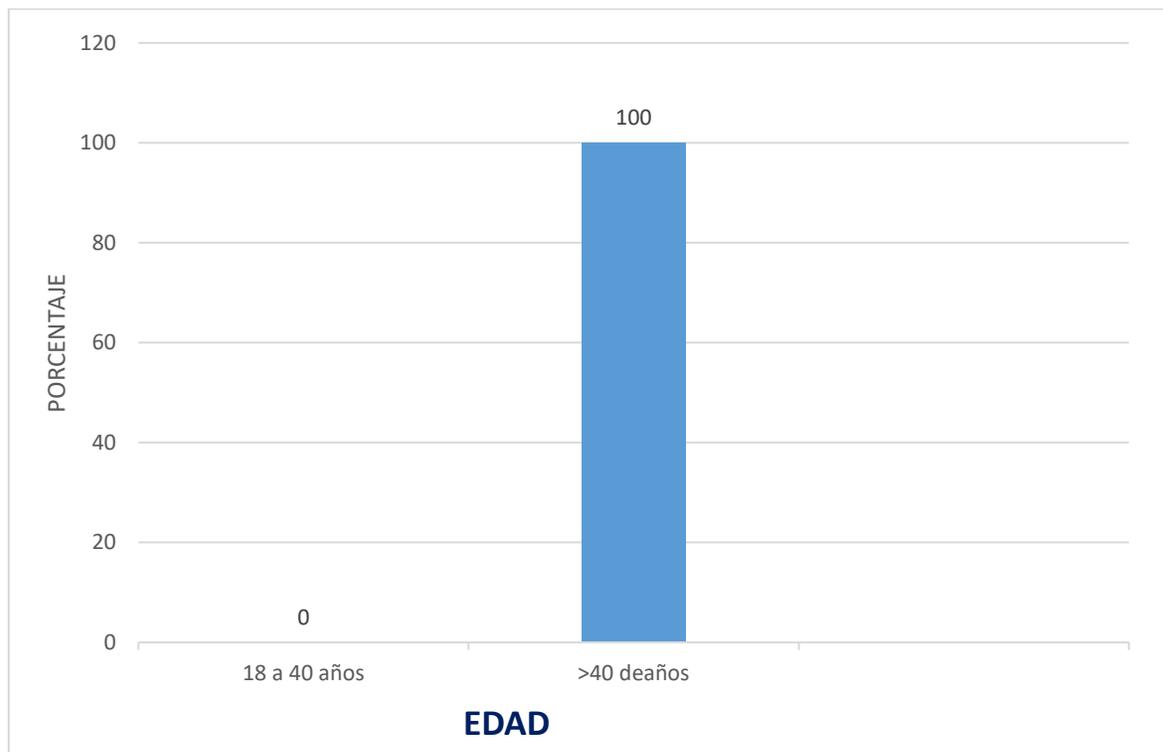
Del total de expedientes revisados se encontraron 15 con osteonecrosis que representa el 100% los cuales todas son mayores de 40 años de edad; cabe mencionar que a partir de este cuadro y figura todo se interpretara con las mayores de 40 años de edad, ya que solo en este grupo de edad se presentó nuestro tema de interés, la osteonecrosis en maxilares. (Ver cuadro y figura No. 2)

Cuadro No.2 Frecuencia y porcentaje de osteonecrosis en maxilares por edad.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
18 A 40 AÑOS	0	0
MAYORES DE 40 AÑOS	15	100
TOTAL	15	100

*FD

Figura No.2 Porcentaje de osteonecrosis en maxilares por edad.



*FD

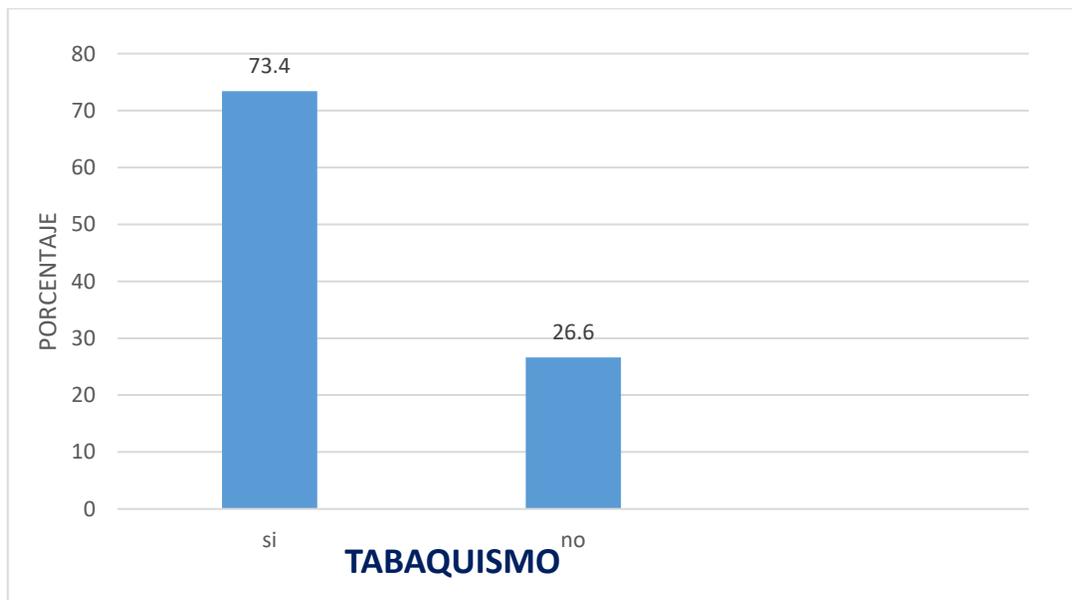
Del total de los expedientes revisados con osteonecrosis en maxilares (11) 73.4% tienen antecedentes de tabaquismo y (4) 26.6 % no tienen antecedentes de tabaquismo, como ver la mayoría presenta antecedentes de tabaquismo. (Ver cuadro y figura No. 3)

Cuadro No.3 Frecuencia y porcentaje de pacientes > 40 años con antecedentes de tabaquismo con osteonecrosis en maxilares.

TABAQUISMO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	11	73.4
NO	4	26.6
TOTAL	15	100

*FD

Figura No. 3 Porcentaje de pacientes >40 años con antecedentes de tabaquismo con osteonecrosis en maxilares.



*FD

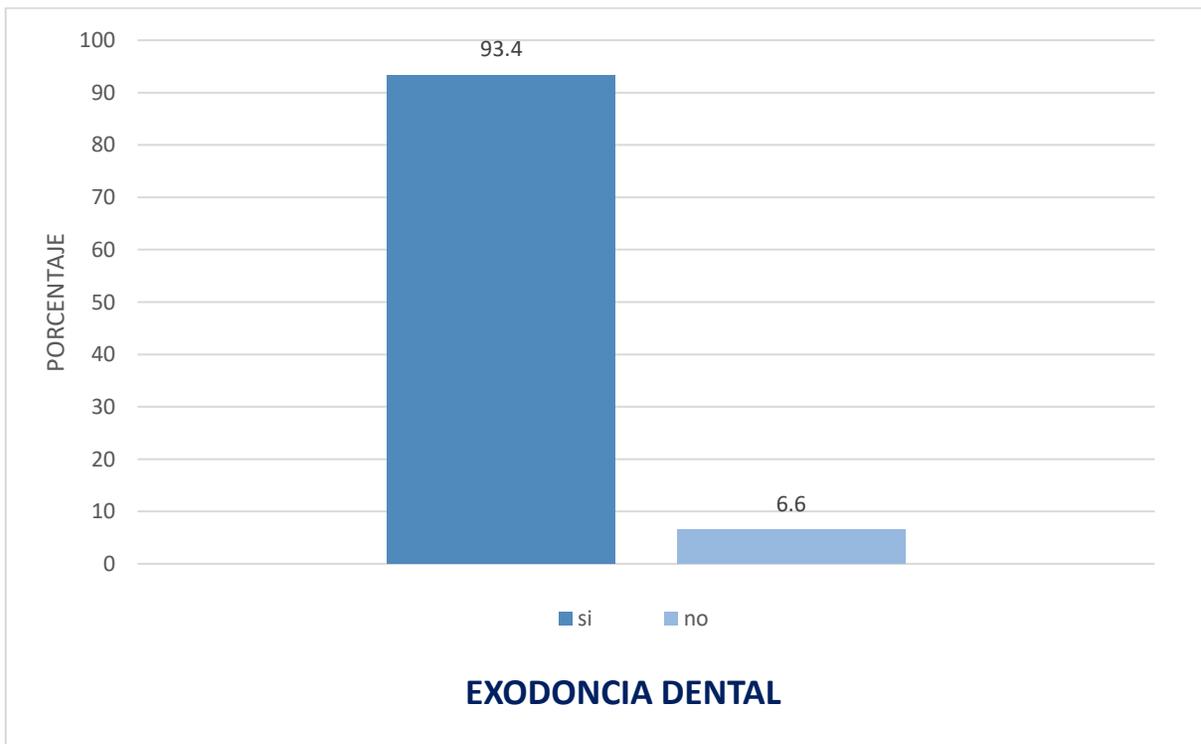
Del total de expedientes revisados con osteonecrosis (14) 93.4% se realizaron extracciones dentales y (1) 6.6% no tienen antecedente de exodoncia como podemos ver la mayoría se realizó exodoncias dentales. (Ver cuadro y figura No. 4)

Cuadro No. 4 Frecuencia y porcentaje de pacientes > 40 años con antecedentes de exodoncia dental con osteonecrosis.

EXODONCIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	14	93.4
NO	1	6.6
TOTAL	15	100

*FD

Figura No. 4 Porcentaje de pacientes > 40 años con antecedentes de exodoncia dental con osteonecrosis.



*FD

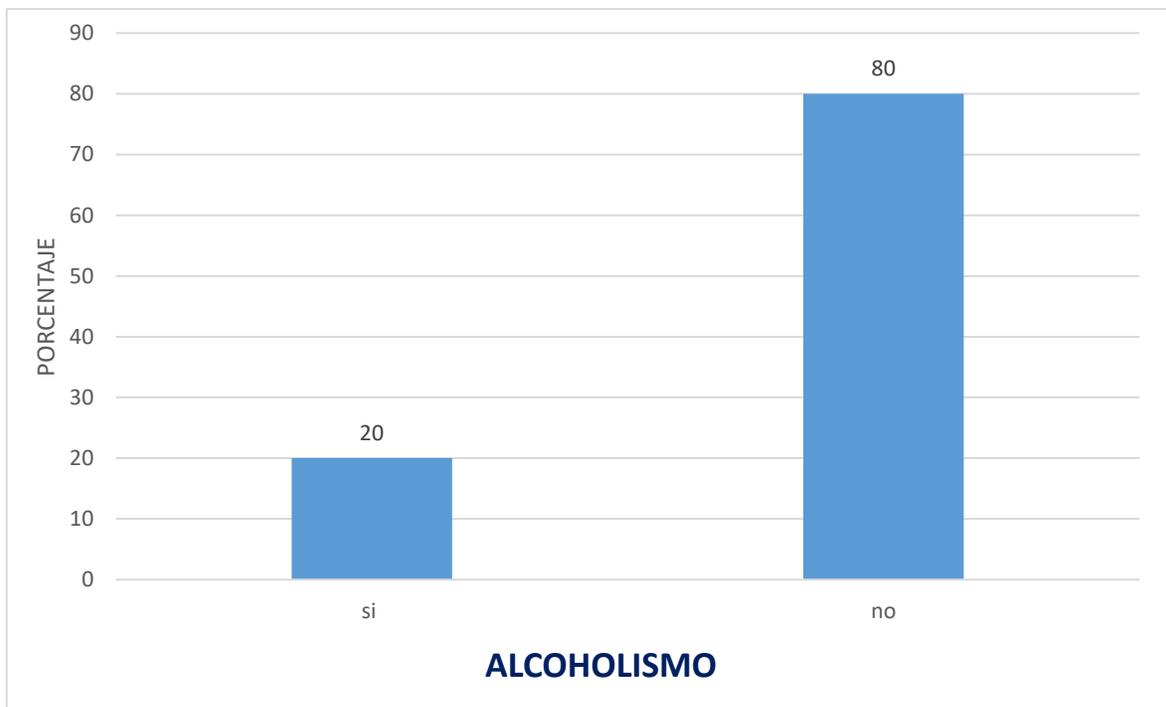
Del total de expedientes revisados con osteonecrosis en los maxilares (12) 80% no tienen antecedente de alcoholismo (3) 20% tienen antecedente de alcoholismo, como podemos ver la mayoría de pacientes no tienen antecedentes de alcoholismo. (Ver cuadro y figura No. 5)

Cuadro No. 5 Frecuencia y Porcentaje de pacientes mayores de 40 años con antecedentes de alcoholismo con osteonecrosis.

ALCOHOLISMO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	3	20
NO	12	80
TOTAL	15	100

*FD

Figura No. 5 Porcentaje de pacientes mayores de 40 años con antecedentes de alcoholismo con osteonecrosis.



*FD

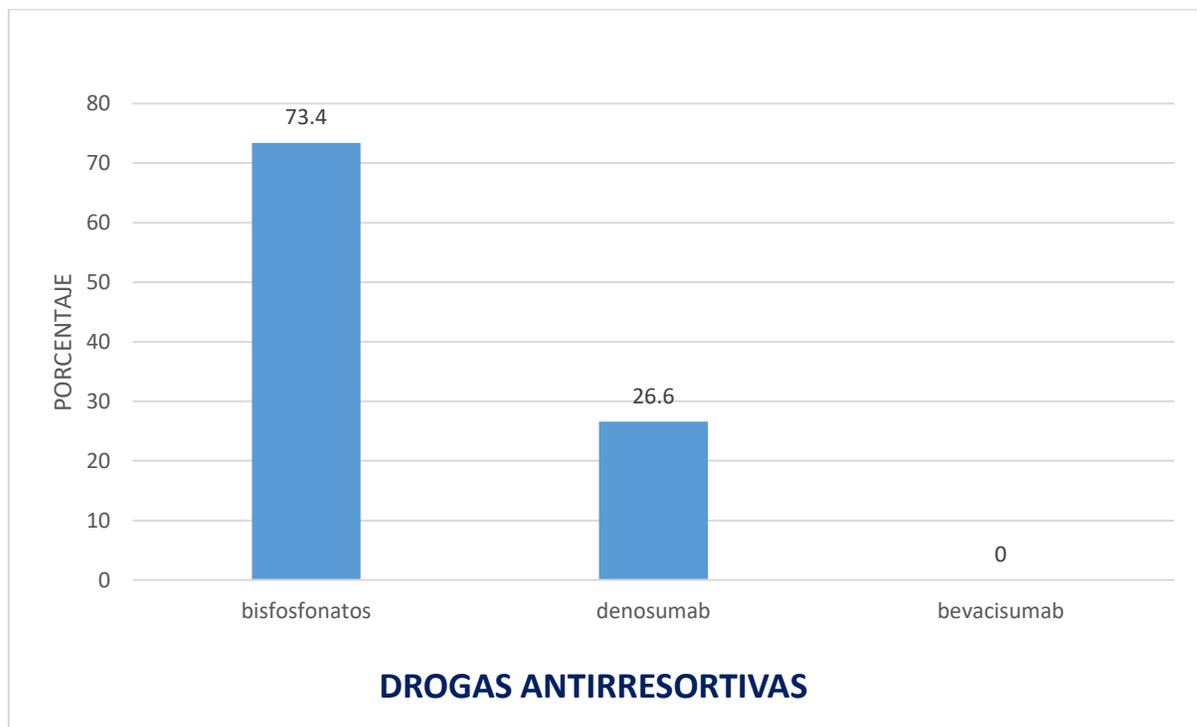
Del total de expedientes revisados con osteonecrosis en los maxilares (11) 73.4% fueron pacientes tratados con Bisfosfonatos, (4) 26.6 con Denosumab y (0) 0% con Bevacizumab, como podemos ver la mayoría de las osteonecrosis tienen antecedente de uso de Bisfosfonatos. (Ver cuadro y figura No. 6)

Cuadro No. 6 Frecuencia y Porcentaje de pacientes >40 años con osteonecrosis con tratamiento de drogas antirresortivas.

DROGA ANTIRRESORTIVA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BISFOSFONATOS	11	73.4
DENOSUMAB	4	26.6
BEVACIZUMAB	0	0
TOTAL	15	100

*FD

Figura No.6 Porcentaje de pacientes >40 años con osteonecrosis con tratamiento de drogas antirresortivas.



*FD

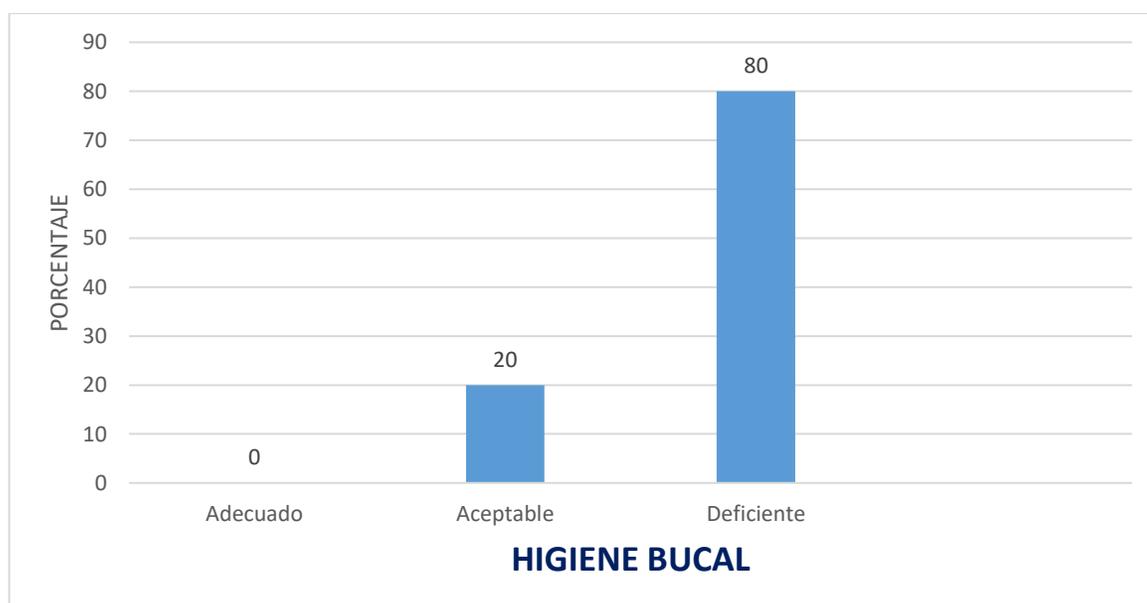
Del total de expedientes revisados con osteonecrosis en los maxilares (2) 20% tienen una higiene bucal aceptable y (13) 80% presentan una deficiente higiene bucal; como podemos ver la mayoría tiene higiene deficiente. (Ver cuadro y figura No. 7)

Cuadro No. 7 Frecuencia y porcentaje de pacientes >40 años con osteonecrosis en maxilares de acuerdo a su higiene bucal.

HIGIENE BUCAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ACEPTABLE	2	20
DEFICIENTE	13	80
TOTAL	15	100

*FD

Figura No. 7 Porcentaje de pacientes >40 años con osteonecrosis en maxilares de acuerdo a su higiene bucal.



*FD

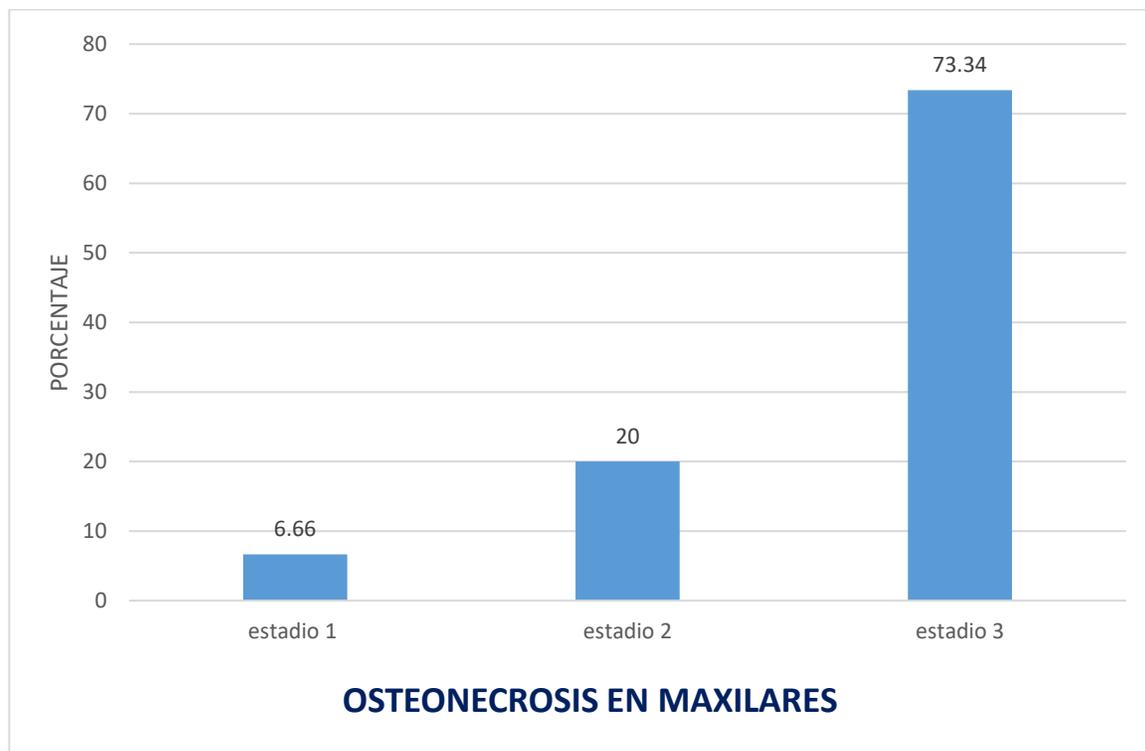
Del total de expedientes revisados con osteonecrosis, el estadio de la osteonecrosis (1) 6.66 % estadio 1, (3) 20% estadio 2 y (11) 73.4 estadio 3, como podemos ver la mayoría de las osteonecrosis en maxilares son estadio 3. (Ver cuadro y figura No. 8)

Cuadro No. 8 Frecuencia y porcentaje de pacientes >40 años de edad con estadios de osteonecrosis en los maxilares.

ESTADIO DE OSTEONECROSIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	1	6.66
II	3	20
III	11	73.34
TOTAL	15	100

*FD

Figura No. 8 Porcentaje de pacientes >40 años de edad con estadios de osteonecrosis en los maxilares.



*FD

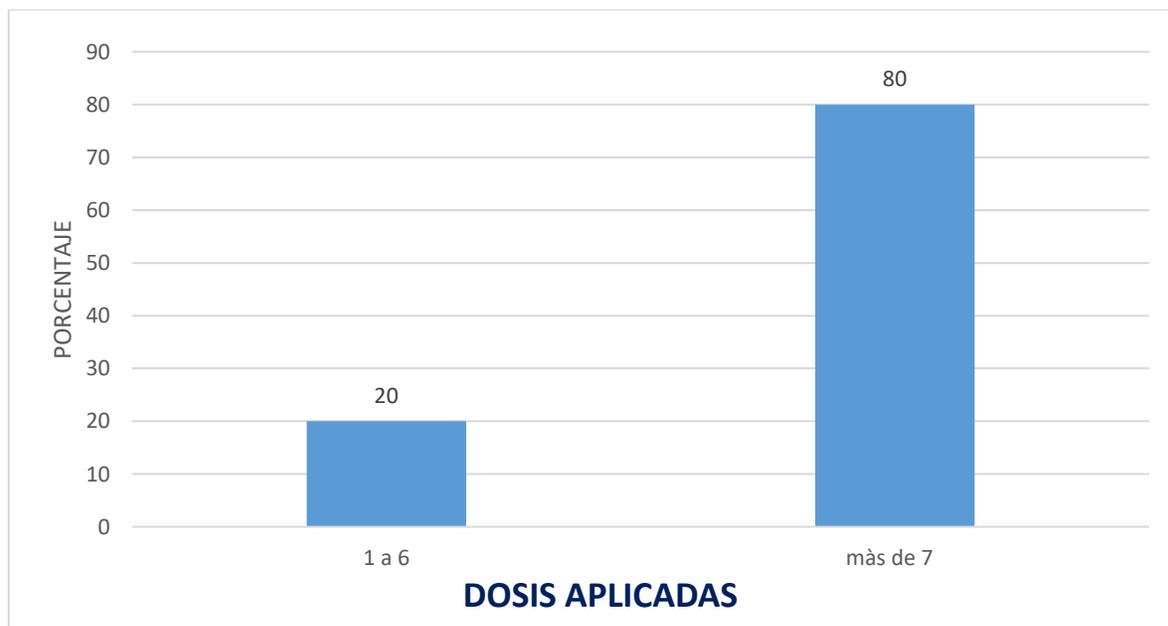
Del total de expedientes revisados con osteonecrosis en los maxilares (3) 20% recibieron de 1-6 aplicaciones de drogas antirresortivas (12) 80% recibieron más de 7 dosis de drogas antirresortivas. Como podemos ver la mayoría de los pacientes con osteonecrosis tienen más de 7 dosis aplicadas de drogas antirresortivas. (Ver cuadro y figura No. 9)

Cuadro No. 9 Frecuencia y Porcentaje de pacientes >40 años de edad con osteonecrosis con su de dosis aplicadas de drogas antirresortivas.

DOSIS APLICADAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1-6	3	20
más de 7	12	80
TOTAL	15	100

*FD

Figura No. 9 Porcentaje de pacientes >40 años de edad con osteonecrosis con su de dosis aplicadas de drogas antirresortivas.



*FD

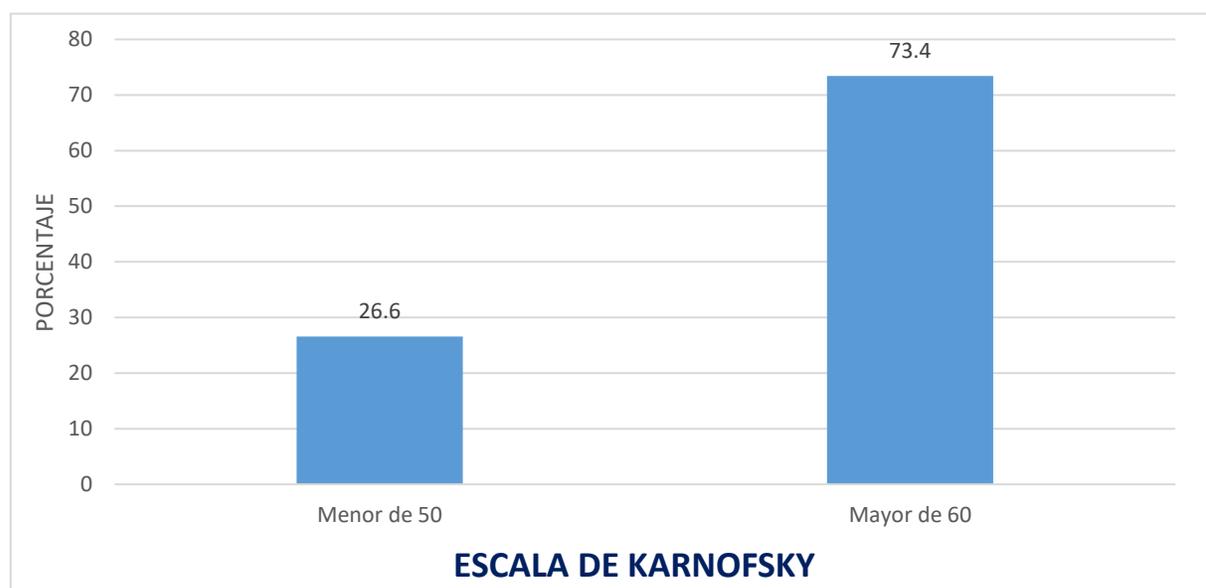
Del total de expedientes revisados con osteonecrosis (4) 26.6% tienen un estado funcional de acuerdo a la escala de Karnofsky menor de 50 (riesgo de muerte) y (11) 73.4 tienen un estado mayor a 60 (funcionalidad optima); como podemos ver la mayoría de los pacientes con osteonecrosis tienen un estado funcional mayor a 60 según la escala de karnofsky (funcionalidad optima). (Ver cuadro y figura No. 10)

Cuadro No. 10 Frecuencia y Porcentaje del nivel de funcionalidad de acuerdo a la escala de Karnofsky >40 años con osteonecrosis.

ESCALA DE KARNOFSKY	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MENOS DE 50	4	26.6
MAYOR DE 60	11	73.4
TOTAL	15	100

*FD

Figura No. 10 Porcentaje del nivel de funcionalidad de acuerdo a la escala de Karnofsky >40 años con osteonecrosis.



*FD

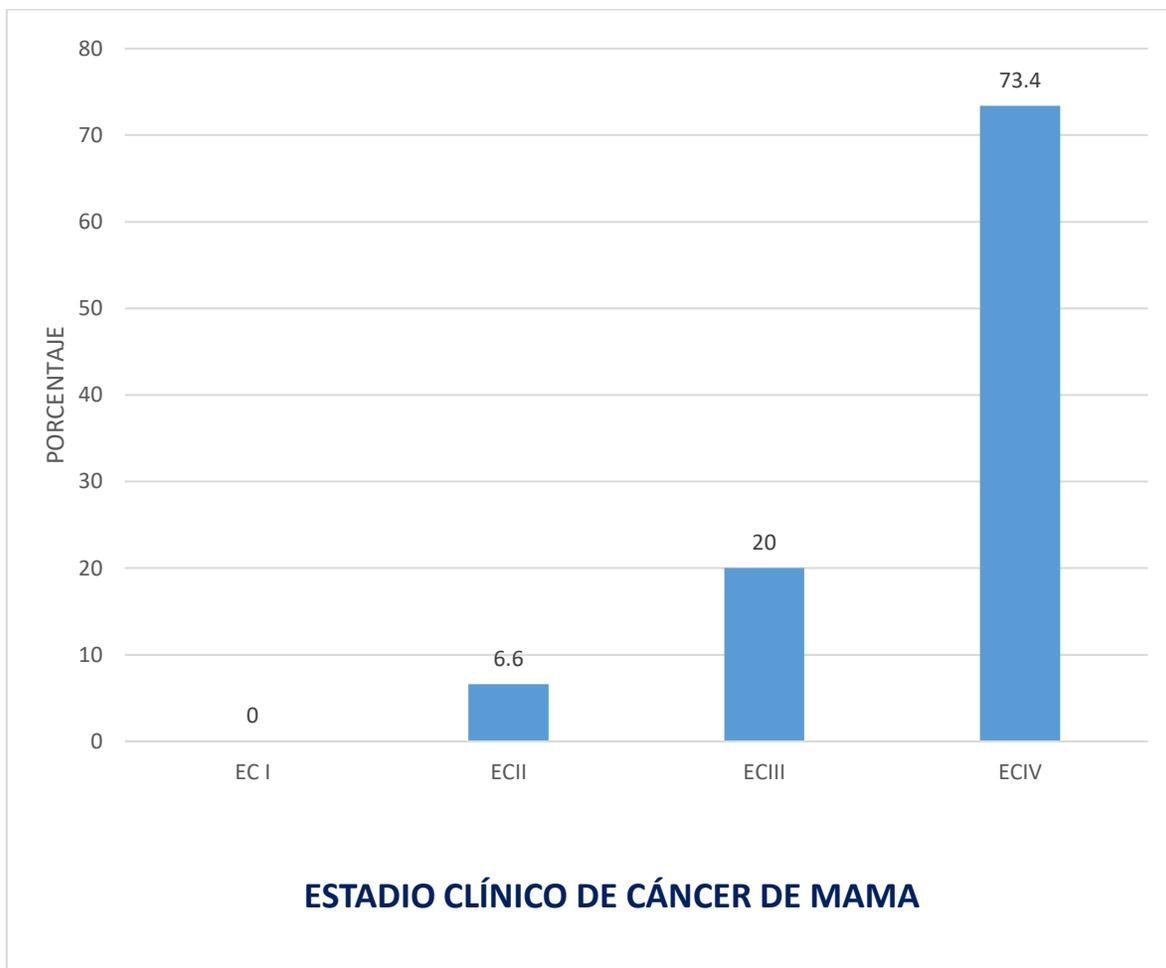
Del total de expedientes revisados con osteonecrosis (0) 0% tienen estadio clínico I de cáncer de mama (1) 6.6% estadio clínico II, (3) 20% estadio III y (11) 73.4% estadio clínico IV, como podemos ver la mayoría de las pacientes con osteonecrosis se encuentran con un estadio clínico IV de cáncer de mama. (Ver cuadro y figura No. 11)

Cuadro No. 11 Frecuencia y Porcentaje de pacientes >40 años con osteonecrosis con su estado estadio clínico de cáncer de mama.

ESTADIO CLÍNICO DE CÁNCER DE MAMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ESTADIO I	0	0
ESTADIO II	1	6.6
ESTADIO III	3	20
ESTADIO IV	11	73.4
TOTAL	15	100

*FD

Figura No. 11 Porcentaje de pacientes >40 años con osteonecrosis con su estadio clínico de cáncer de mama.



*FD

Del total de los expedientes revisados con osteonecrosis las complicaciones que se presentaron fueron 37 que representa el 100% de los cuales (12) 32.44 % presentaron dolor, (5) 13.51 % presentan úlceras, (1) 2.7% se complicaron con abscesos, (12) 32.44% presentaron espícula, y (7) 18.91 tuvieron fractura; como podemos ver la mayoría de las osteonecrosis presentan complicaciones de dolor, espícula ósea y fractura. (Ver cuadro y figura No. 12)

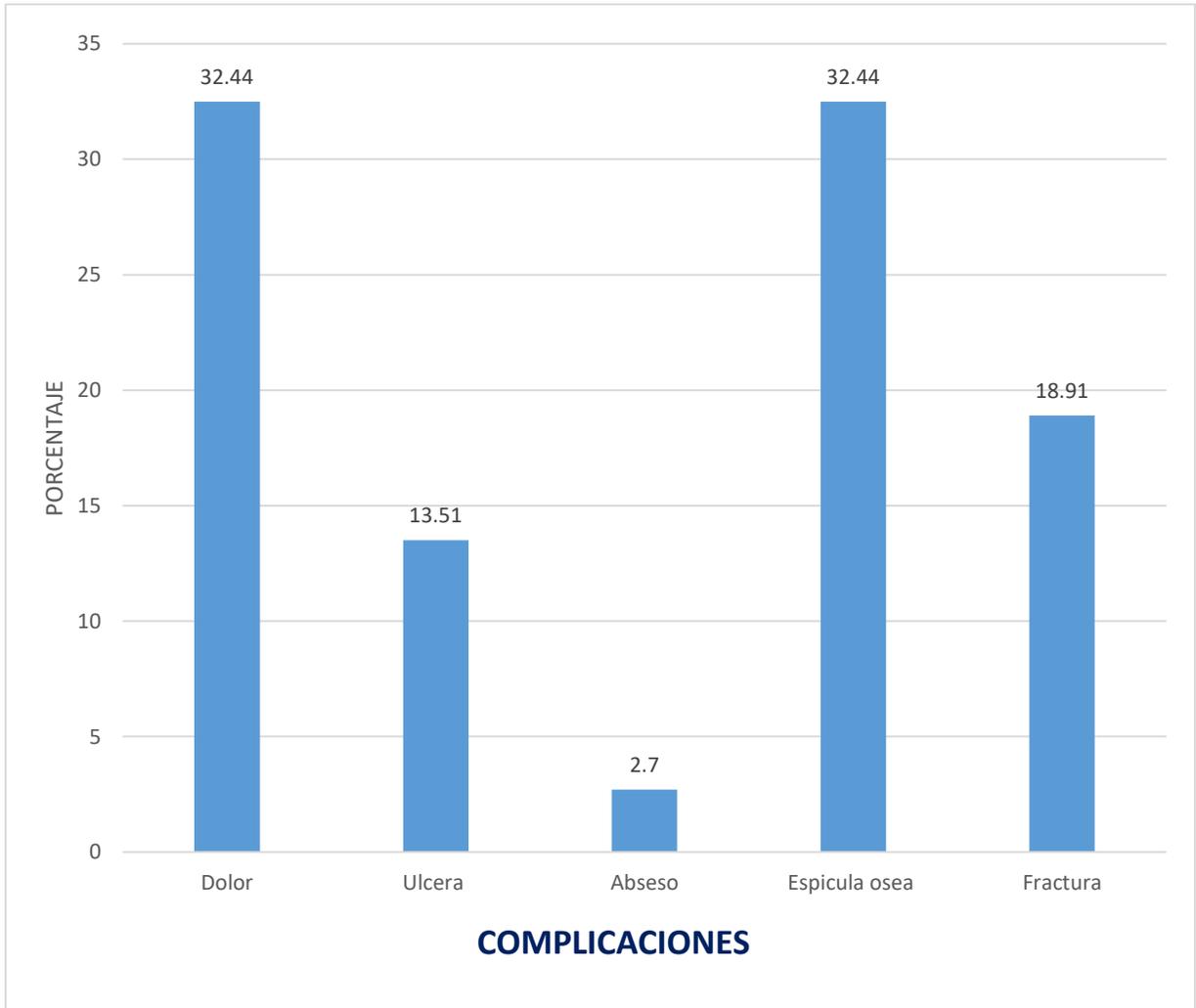
**NOTA: cabe mencionar que cada paciente presento más de una complicación.*

Cuadro No.12 Frecuencia y Porcentaje de pacientes > 40 de edad con osteonecrosis con complicaciones

COMPLICACIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DOLOR	12	32.44
ULCERA	5	13.51
ABSCESO	1	2.7
ESPÍCULA ÓSEA	12	32.44
FRACTURA	7	18.91
TOTAL	37	100

*FD

Figura No. 12 Porcentaje de pacientes > 40 de edad con osteonecrosis con complicaciones.



*FD

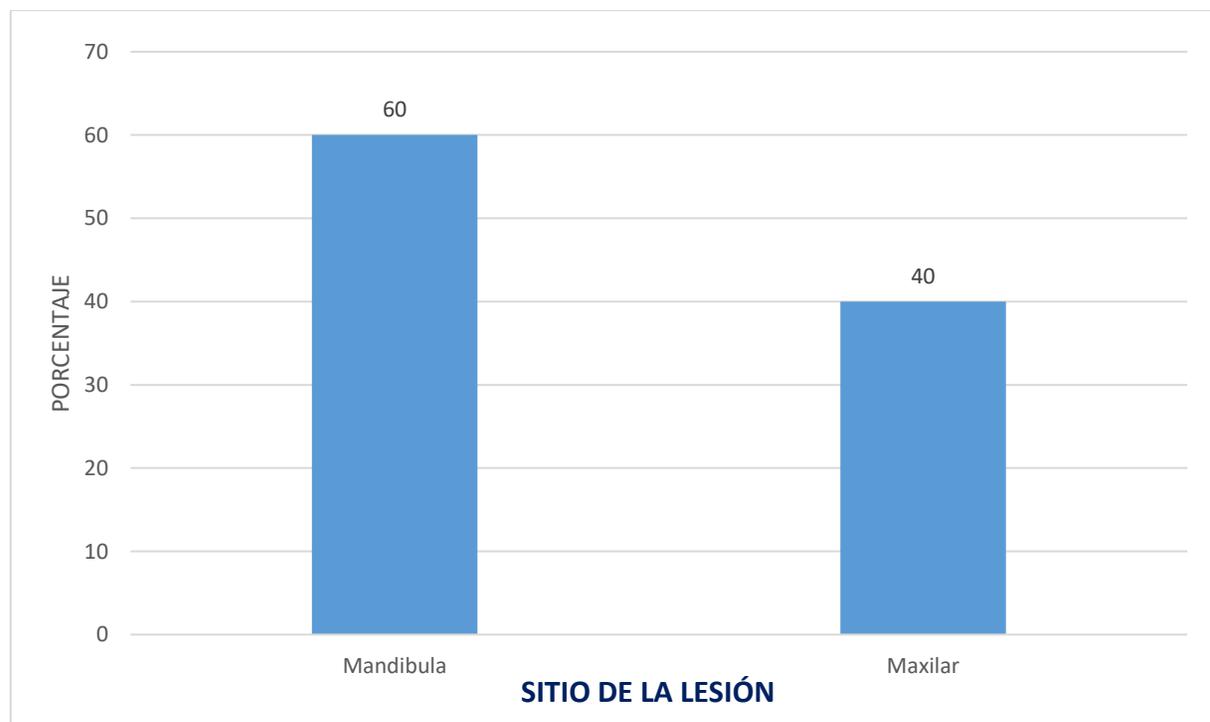
Del total de expedientes revisados con osteonecrosis (9) 60% son lesiones presentes en mandíbula y (6) 40% están presentes en el maxilar; como podemos ver la mayoría de osteonecrosis están presentes en la mandíbula. (Ver cuadro y figura No. 13)

Cuadro No.13 Frecuencia y Porcentaje de pacientes >40 años de edad con osteonecrosis y su sitio de la lesión.

SITIO DE LA LESIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MANDÍBULA	9	60
MAXILAR	6	40
TOTAL	15	100

*FD

Figura No. 13 Porcentaje de pacientes >40 años de edad con osteonecrosis y su sitio de la lesión.



*FD

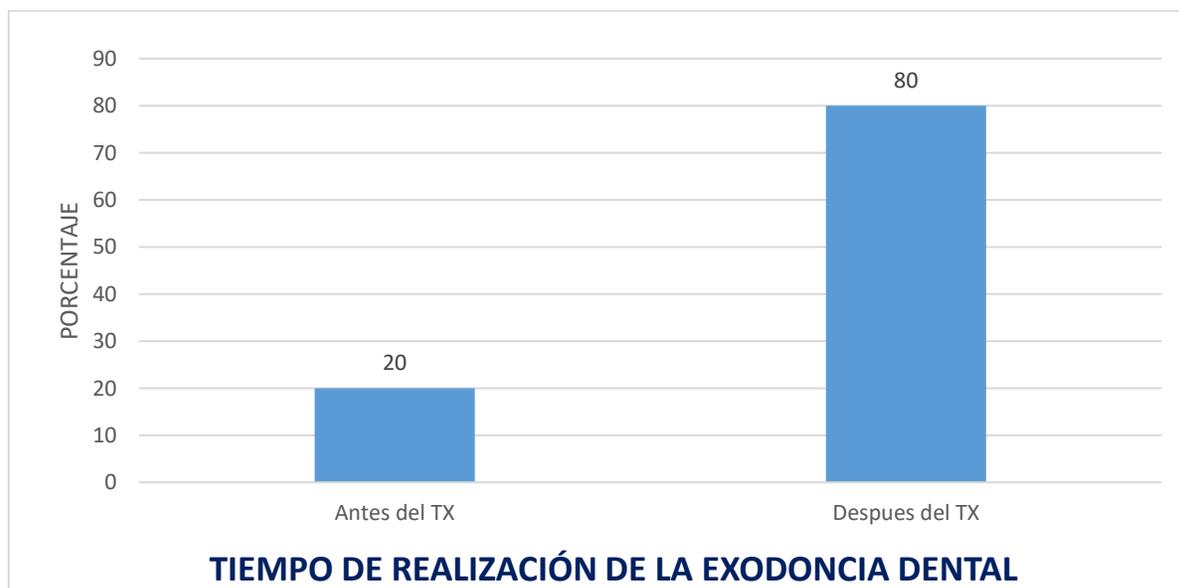
Del total de los expedientes revisados con osteonecrosis (2) 20% representa a los pacientes que se realizaron exodoncias antes de iniciar su tratamiento con drogas antirresortivas y (13) 80% son aquellas que se realizaron exodoncias dentales después de su tratamiento con drogas antirresortivas; como podemos ver la mayoría de los pacientes con osteonecrosis en los maxilares se realizaron exodoncias después de su tratamiento oncológico. (Ver cuadro y figura No. 14)

Cuadro No.14 Frecuencia y Porcentaje de pacientes > 40 años de edad con osteonecrosis según su tiempo de realización de la exodoncia dental.

TIEMPO DE REALIZACIÓN DE LA EXODONCIA DENTAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ANTES DEL TRATAMIENTO	2	20
DESPUÉS DEL TRATAMIENTO	13	80
TOTAL	15	100

*FD

Figura No.14 Porcentaje de pacientes > 40 años de edad con osteonecrosis según su tiempo de realización de la exodoncia dental.



*FD

DISCUSIÓN

Salvatore L. y col. ⁽⁶⁾ (2003) reportó que la osteonecrosis en maxilares se presentó 38% en el maxilar y 63% en la mandíbula dato que coincide en mi estudio, en nuestra población un 40% se presentó en maxilar y 60% en mandíbula lo que indica que la osteonecrosis se presenta más en la mandíbula.

Ruggiero y col. ⁽¹⁴⁾ (2004) reportó que la mayoría de sus pacientes presentó osteonecrosis en los maxilares después de un procedimiento dentoalveolar y 14% fue de manera espontánea, en mi estudio el 93.4% de las osteonecrosis se manifestaron después de una extracción dental dato que coincide con Ruggiero; sin embargo no coincide el 14% que fue de manera espontánea ya que ninguna osteonecrosis en mi estudio se manifestó de esa manera.

Makoto K y col. ⁽⁴⁵⁾ (2010) reportó que el tratamiento a largo plazo con ácido zoledrónico y Denosumab son los factores de riesgo más importante para desarrollar osteonecrosis en los maxilares, dato que coincide con mi estudio porque la droga antirresortivo más utilizada fueron los Bisfosfonatos seguido del anticuerpo monoclonal llamado Denosumab.

Patel y col. ⁽¹⁰⁾ (2015) reportó que existen otros factores de riesgo que influyen como la mala higiene y el estado físico de los pacientes, dato que coincide con mi estudio ya que la mayoría de mi población presentó una higiene deficiente y los pacientes que presentaron una funcionalidad menor de 50 según la escala de Karnofsky fueron aquellos que presentaron más complicaciones en las osteonecrosis.

Higuchi y Col. ⁽⁴⁶⁾ (2018) reportó que en su población de 1441 pacientes, 17 presentaron osteonecrosis en maxilares relacionada a medicamentos con estadio 2 y 3, dato que coincide con mi estudio ya que la mayoría de las osteonecrosis que se presentaron en mi población fueron 15 osteonecrosis estadio 3.

CONCLUSIONES

- ❖ Es fundamental para el odontólogo saber los efectos secundarios de las drogas antirresortivas ya que son utilizados en pacientes con osteopenia, osteoporosis, cáncer de mama, próstata, pulmón, mieloma múltiple, entre otros por lo que la osteonecrosis en maxilares depende del número de dosis y tiempo de aplicación.
- ❖ La incidencia de osteonecrosis en maxilares aumentará en los próximos años ya que la OMS declaró que para el 2035 más del 75 % de la población será diagnosticada con algún tipo de cáncer.
- ❖ La mayor incidencia de osteonecrosis en maxilares relacionada a drogas antirresortivas se presenta en mujeres adultas, después de una exodoncia dental.
- ❖ Existen otros factores de riesgo que influyen para desarrollar para la osteonecrosis como el estado funcional del paciente, antecedentes de tabaco alcoholismo y la mala higiene.
- ❖ El estadio de osteonecrosis en las pacientes con cáncer de mama es el estadio II y III lo cual es alarmante para la sociedad odontológica, ya que no se tiene un tratamiento específico para erradicar esta patología.
- ❖ En la actualidad no existe tratamiento para la osteonecrosis por lo que la meta es la prevención y así ayudar a los pacientes a mejorar su calidad de vida.
- ❖ La prevención con acciones como orientación al paciente en mejorar su higiene bucal, uso de auxiliares de higiene bucal como enjuagues, hilo dental e identificación de factores de riesgo como prótesis mal ajustadas, caries

extensas que sean focos de infección, es el mejor tratamiento para esta enfermedad, con una buena atención médico – odontólogo.

PROPUESTAS

- Este estudio es la base de investigaciones futuras ya incluye un número importante de variables porque es el primer proyecto que se realiza sobre osteonecrosis en maxilares asociado a drogas antirresortivas con la población de cáncer de mama por lo que existen variables que faltan por estudiar como:
 - Lugar de origen de los pacientes
 - Estado actual de los pacientes identificando: si están vivos sin actividad tumoral, vivos con actividad tumoral, muerto con progresión de la enfermedad, muerto sin enfermedad o vivo con metástasis en otro sitio.
 - Clasificación de su tumor de acuerdo la estadificación T,N y M.
 - La prevalencia de procedimientos odontológicos realizados
 - Tiempo de evolución de la osteonecrosis.
 - Tipo de extirpe con más prevalencia en los demás servicios que brinda el Instituto Nacional de Cancerología los cuales pueden ser una gran rama para investigación para las generaciones siguientes.
- Se deben de implementar cursos de actualización a cirujanos dentistas de práctica privada, docentes y personal del área de la salud sobre oncología y farmacología para identificar el manejo del paciente antes durante y después del tratamiento con drogas antirresortivas así como para saber las ventajas, desventajas y efectos secundarios de todos los medicamentos utilizados para el tratamiento oncológico.
- Capacitación de grupos multidisciplinarios para el manejo de los pacientes oncológicos que lleguen a las Clínicas Universitarias para la Atención de la Salud (CUAS) para promover la reducción de la incidencia de osteonecrosis en maxilares.

- Realizar historia clínica completa a todos los pacientes que soliciten atención para su salud e informar sobre los servicios con lo que cuenta el Instituto Nacional de Cancerología para el control y detección temprana del cáncer como los centros estatales oncológicos, el departamento de genética, unidad de prevención de lesiones potencialmente malignas para la captación de pacientes con antecedentes heredofamiliares de cáncer.
- Informar a nuestros pacientes sobre la importancia de realizarse estudios de control cuando cumplan ciertas características propias de la enfermedad o síntomas B los cuales son: sudoración excesiva nocturna, pérdida de peso y fiebre sin razón aparente.
- Hacer la difusión de las campañas existentes en el Instituto Nacional de Cancerología tanto para las extirpes de cavidad bucal como:
 - La campaña ``a pedir de boca una revisión te toca, porque el cáncer aquí también toca``
 - La campaña para cáncer de colon ``prueba FIT``
 - La campaña ``OPUS`` para la prevención de cáncer de próstata
 - ``mi lucha es rosa`` para la prevención de cáncer de mama entre otras.

Cuyo objetivo es la detección temprana de cualquier tipo de cáncer porque como odontólogos somos los que tenemos el primer contacto con los pacientes y por lo tanto tenemos la obligación de estar actualizados en temas oncológicos ya que es la primera causa de muerte en el mundo.

- Realizar campañas informativas y de prevención de cáncer bucal ya que un porcentaje de pacientes oncológicos tienden hacer metástasis en alguna zona de cabeza y cuello.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortés-Motta M, Fernández G R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev. CES Odont 2016; 29(2): 65-77
2. Casal C. Osteonecrosis de maxilares relacionada con el uso de bifosfonatos. ELSEIVER. 2012; 10(1):15-21
3. Jaimes M. Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones Sobre su Tratamiento. Int. J. Morphol.. 20015; 26(3):18-23
4. Marx RE. A Decade of Bisphosphonate Bone Complications: What It Has Taught Us About Bone Physiology. Int J Oral Maxillofac Implants. 2014;29(2): 1-8
5. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. Int J Dent. 2014;1–9
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Bhoomi M, y col. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. J Oral Maxillo Fac Surg.2014;72:1938-56.
7. Prado N, Carrasco E, Prado J. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. Rev ADM.2011; 68(1): 8-16.
8. Subramanian G, Cohen HV, Quek SYP. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 2011;112(6):744–53.
9. Gay E, Herrero FM, Berini A L.Osteoquimionecrosis de los maxilares asociada a la administración de bifosfonatos por vía endovenosa. Avances en Odontoestomatología, 2010; 26(6):301-312.
10. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. Br Dent J. 2015;219:203-207
11. Jung TY. Osteonecrosis of jaw after antiangiogenic agent administration in a renal cell carcinoma patient. Oral Maxillofac Surg Cases. 2017;3:27-33.

12. Zarringhalam P, Brizman E, Shakib K. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with aflibercept. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55:314-315.
13. Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1948; 1: 634-6456.
14. Elia M, Stratton RJ, Holden C, Meadows N, Micklewright A, Russell C, y Col. Committee of the British Artificial Nutrition Survey (BANS). Home enteral tube feeding following cerebrovascular accident. *Clin Nutr* 2001; 20 (1): 27-30.
15. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:589.
16. Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51
17. Paik S. Development and Clinical Utility of a 21-Gene Recurrence Score Prognostic Assay in Patients with Early Breast Cancer Treated with Tamoxifen. *The Oncologist.* 2007;12(6): 631-635.
18. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Bhoomi M, y col. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillo Fac Surg.* 2014;72:1952-56.
19. Burke. Outcome Prediction and the Future of the TNM Staging System. *Journal of the National Cancer Institute.* 2004 Oct 6;96(19):1420-5.
20. Bermudo AL. Atlas de cirugía oral, avances en odontoestomatología, 2004. 111-127.
21. Gay E, Aystes B. Manual de prácticas preclínicas de patología cirugía bucal, Barcelona, signos, año 2000.:230-250
22. Netter. Atlas de anatomía humana. 5ª edic. Barcelona. ed. Elsevier; 2011.:351-365
23. Rouviere H. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. tomo 1. cabeza y cuello. Ed. baily-bailliere. 2005.152-271
24. You TM, Lee KH, Lee SH, Park W. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a case report and management based on pharmacokinetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 120:548-553.

25. Owosho AA, Blanchard A, Levi L. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: a series of thirteen patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016; 44:265-270.
26. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113:e1-e3.
27. Estilo CL, Fornier M, Farooki A. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2008; 26:4037-4038.
28. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrris A. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113:234-238.
29. Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51:e302-e304.
30. Owosho AA, Scordo M, Yom SK. Osteonecrosis of the jaw a new complication related to Ipilimumab. *Oral Oncol.* 2015; 51: e100-e101.
31. Ponzetti A, Pinta F, Spadi R. Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: attention to oral district. *Tumori.* 2016; 102.
32. Mawardi H, Enzinger P, McCleary N. Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-aflibercept. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7:E81-E87.
33. Nicolatou-Galitis O, Galiti D, Moschogianni M. Osteonecrosis of the jaw in a patient with acute myeloid leukemia, who received azacitidine. *J Cancer Metasta Treat.* 2016; 2:220-223.
34. Nicolatou O, Razis E, Galiti D, Vardas E, Tzerbos F, Labropoulos S. Osteonecrosis of the jaw in a patient with chronic myelogenous leukemia receiving imatinib: a case report with clinical implications. *Forum Clin Oncol.* 2013; 4:29-33.
35. Watters AL, Hansen HJ, Williams T. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: long-term followup of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 115:192-200.

36. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol.* 2007;25:4431-4437.
37. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:5132-5139.
38. Norton N, S.Netter. anatomía de cabeza y cuello para odontólogos.ed. ELSEIVER.2007.98-108
39. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 122:455-459.
40. Vescovi P, Meleti M, Merigo E. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18:e680-e685.
41. Vescovi P, Giovannacci I, Merigo E. Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. *J Craniofac Surg.* 2015; 26:69.
42. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65:132.
43. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months followup. *Support Care Cancer.* 2010; 18:449-460.
44. Pautke C, Bauer F, Otto S. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69:84-91.
45. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using

- fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013; 41:694-698.
46. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69:2465-2472.
 47. Mont MA, Pivec R, Banerjee S, Issa K, Elmallah RK, Jones LC. High-dose corticosteroid use and risk of hip osteonecrosis: metaanalysis and systematic literature review. *J Arthroplasty.* 2015; 30:1506-1512, e1505.
 48. Henien M, Carey B, Hullah E, Sproat C, Patel V. Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017; 124:e283-e287.
 49. Pautke C, Bauer F, Otto S. fluorescence guided bone resection in bisphosphonate related osteonecrosis in the jaw: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69:84-91
 50. Angiero F, Sannino C, Borloni R. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er :YAG laser. *Lasers Med Sci.* 2009; 24(6):849-56
 51. Markose G, Mackenzie FR, Curri WJ. Bisphosphonates osteonecrosis: a protocol for surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 47(2):294-7
 52. Corso A, Ferretti E, Lunghi M. Zoledronic acid down-regulates adhesion molecules of bone marrow stromal cells in multiple myeloma: a possible mechanism for its antitumor effect. *Cancer* 2005; 104: 118–25.
 53. Bedogni A, Saia G, Bettini G. Occurrence of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(4):797-804
 54. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M. Systematic review of therapeutic approaches in bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw BRONJ. *Oral Oncol* 2014; 50(11):1049-57

55. Yoneda T, Hagino H. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: position paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017; 35:61.
56. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:61-70.
57. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006; 144:753-761.
58. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007; 41:318-320.
59. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011;48:677-692.
60. Fizazi K, Carducci M, Smith. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011; 377:813-822.
61. Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2016;24:447-455.
62. Saad F, Brown JE, Van Poznak C. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23:1341-1347.
63. Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a metaanalysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol.* 2014;19:403-410.
64. Badros A, Weikel D, Salama A. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 945–52.
65. Kumar SK. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonates therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:767-75

66. Bruggemann M, Caskey HM, Teale C, Waldmann H, Williams GT, Surani MA y col. A repertoire of monoclonal antibodies with human heavy chains from transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 86:6709-13.
67. Yuen, D.L. Kendler, H. Wang, Y. Liu, Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab, 93 2008: 2149-2157
68. Bekker, Holloway, Rasmussen, R. Murphy, S.W. Martin, P.T. Leese. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. J Bone Miner Res, 19: 1059-1066
69. El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. (internet) (20/05/2019). Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
70. Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [internet] [20/05/2019]. Disponible en : http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/helsinki.pdf
71. Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología. [internet] [20/05/2019]. Disponible en: http://www.incan.salud.gob.mx/interna/investigacion/comite-eticaen_investigacion.html

