



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE
OSTEONECROSIS MEDICAMENTOSA. REVISIÓN
MONOGRÁFICA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

JULIA BEATRIZ ROSALES MENDOZA

TUTOR: Esp. IRVING ADONAI ROSAS GARCIA

MÉXICO, Cd. Mx.

2023



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.



DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la vida y a Dios la oportunidad de concluir mis estudios universitarios, coincido con la idea de “Dios sabe porque hace las cosas” y ahora comprendo porque me encuentro en esta hermosa profesión.

Agradezco desde lo más profundo de mi corazón a mi madre, Bertha. Este logro es tuyo mami, sabes que el esfuerzo valió la pena y ahora están los resultados. Todo lo que soy te lo debo a ti y a tus enseñanzas, gracias por creer en mí, motivarme a no rendirme y siempre apoyarme en cada paso de mi vida, sin importar que difícil o complejo este sea. Infinitas gracias por acompañar mi camino.

A ti papá Antonio, muchas gracias por tu apoyo, por enseñarme a no rendirme, guiarme y convertirme en un ser humano comprometido y respetuoso con su profesión y con la vida, este logró también es tuyo.

A mis hermanas y sobrinos, gracias por todo su apoyo, su comprensión, por creer y confiar en mí, así como cada muestra de cariño que me mostraron a lo largo del camino.

A ti Molly, por soñar, esforzarte y no rendirte.

Agradezco a mi tutor, el doctor Irving Rosas su total apoyo en este último paso de mi formación profesional, gracias por el tiempo y la dedicación que mostró siempre con la investigación. Gracias por brindarme su amistad, los consejos y los aprendizajes. Es un gran docente, un admirable profesional y ser humano.

Agradezco a la doctora Adriana Peniche su apoyo y amistad, gracias por las enseñanzas y consejos que dejó en mi vida profesional y personal. Es una gran profesionalista, que me inspira y motiva a ser mejor cada día.



PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE OSTEONECROSIS MEDICAMENTOSA



Igualmente, agradezco a la doctora Blanca Hernández por acompañarme como mi tutora académica en los últimos años de la carrera y por enseñarme a amar y respetar la Odontopediatría.

Muchas gracias al doctor Gustavo Olguín, agradezco el compartir conmigo su conocimiento, consejos y aprendizajes. Es el mejor guía que he tenido en mi formación profesional.

Muchas gracias May, por tu amistad, por apoyarme y motivarme en los momentos difíciles, por ser mi soporte en la carrera.

Gracias a todas las amistades que me dieron su apoyo a lo largo de la carrera, Ivonne, Ángelica, Levi, Lesly y Ángel.

Gracias a cada paciente que confió en mi profesionalismo y puso en mis manos su salud oral. Sin ellos mi aprendizaje y formación sería imposible.

Agradezco a la Facultad de Odontología por permitirme formarme profesional, académica y personalmente dentro de sus aulas, por brindarme el conocimiento y las herramientas para la vida y por conocer personas admirables que me inspiran a ser mejor profesional cada día.

Finalmente agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México la oportunidad que me brindó de estudiar una carrera universitaria, es un orgullo pertenecer a tan gran noble institución.

“The life is a journey, not a destination”

Por mi raza hablará el espíritu
Ciudad de México, 14 abril 2023



ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivo General.....	3
Objetivos Específicos.....	3
Capítulo 1. Antecedentes.....	4
1.1 La Historia de la Primera Epidemia o Epidemia “Phossy Jaw”.....	4
1.2 Pamidronato y Zoledronato: Una Epidemia Creciente.....	7
1.3 Denosumab y el Descubrimiento de otros Medicamentos	
Inductores de Osteonecrosis Maxilar Medicamentosa.....	8
Capítulo 2. Tejido Óseo.....	11
2.1 Tipos de Tejido Óseo.....	11
2.2 Biología Ósea.....	13
2.3 Sistema RANKL/RANK/OPG.....	21
2.4 Unidad Metabólica del Hueso.....	22
2.5 Remodelado Óseo.....	23
Capítulo 3. Osteonecrosis Maxilar Relacionada con Medicamentos.....	25
3.1 Definición.....	25
3.2 Clasificación.....	26
3.3 Fisiopatología.....	30
3.4 Factores de Riesgo.....	32
Capítulo 4. Medicamentos asociados a Osteonecrosis	
Maxilar Medicamentosa.....	37
4.1 Antirresortivos.....	37
4.1.1 Bifosfonatos.....	37



4.2 Antiangiogénicos.....	42
4.3 Denosumab.....	45
Capítulo 5. Prevención del Desarrollo de Osteonecrosis Medicamentosa....	46
5.1 Prevención de la Osteonecrosis Medicamentosa previo al Tratamiento Antirresortivo.....	46
5.2 Prevención de la Osteonecrosis Medicamentosa durante el Tratamiento Antirresortivo.....	49
5.3 Estudio Diagnóstico Predictivo de Osteonecrosi Medicamentosa: Telopéptido-C.....	54
Capítulo 6. Protocolos de Tratamiento de Osteonecrosis Medicamentosa....	55
6.1 Terapia No Quirúrgica.....	55
6.1.1 Terapia con Antibiótico y Antiséptico.....	56
6.1.2 Terapia con Ozono (Ozonoterapia).....	57
6.1.3 Terapia con Cámara Hiperbárica (Oxigenoterapia Hiperbárica).....	59
6.1.4 Terapia con PENTO (PEntoxifilina y TOcoferol).....	61
6.1.5 Terapia con Teriparatida.....	64
6.2 Terapia Quirúrgica.....	66
6.2.1 Cirugía por Resección Marginal.....	66
6.2.1.1 Secuestrectomía y Desbridamiento.....	66
6.2. 1.2 Adyuvantes de la Terapia Quirúrgica Conservadora.....	68
6.2.2 Tratamiento por Resección Segmentaria.....	73
6.2.2.1 Maxilectomía Total.....	73
6.2.2.2 Mandibulectomía Segmentaria.....	76
Conclusiones.....	79
Referencias Bibliográficas.....	81
Referencias Imágenes.....	98



INTRODUCCIÓN

La administración de medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos ha visto aumentar su cifra en los últimos años, así cada vez es mayor el número de pacientes consumidores de estos fármacos entre los que destacan bifosfonatos como alendronato y zoledronato, y antiangiogénicos como el sunitinib, bevacizumab y denosumab, este último con cualidades antirresortivas; todos ellos empleados en el tratamiento de enfermedades óseas como la osteoporosis y el cáncer metastásico en huesos.

A partir del primer reporte de casos sobre la presencia de osteonecrosis asociada con el consumo de bifosfonatos en el año 2003 por Marx y Ruggiero, se ha presentado una mayor cantidad de reportes en revistas científicas sobre el tema, abordando la relación entre el consumo de antirresortivos y antiangiogénicos y la aparición de osteonecrosis.

De investigaciones posteriores se dilucidó el posible mecanismo sobre el cual actúan los bifosfonatos y medicamentos como el denosumab y el sunitinib, descubriendo que en el caso de los primeros su acción se centra en la interrupción en la vía del mevalonato, en cambio el denosumab por interferir en el sistema RANK-RANKL-OPG y el sunitinib inhibiendo la tirosina quinasa.

La osteonecrosis medicamentosa, según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) en su última actualización del 2022, se presenta en pacientes que se encuentran bajo tratamiento actual o previo con terapia antirresortiva, inmunomoduladores o antiangiogénicos; estos pacientes presentan dolor, inflamación y hueso expuesto o hueso que es posible sondear a través de una fístula(s) intraoral (es) o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas, considerando que el paciente no ha sido sometido a radioterapia en los maxilares o ha presentado metástasis ósea en la misma región. Por lo cual su manejo y tratamiento han sido motivos de investigación y desarrollo de terapias favoreciendo su calidad de vida oral y evitando el progreso de la enfermedad.



Diversos autores han propuesto protocolos de atención de osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos (MRONJ), y se han clasificado como quirúrgicos y no quirúrgicos. Como tratamiento no quirúrgico se ha considerado el empleo de terapias como ozono, oxígeno hiperbárico, protocolo PENTO (pentoxifilina y tocoferol) y teriparatida.

Entre los tratamientos quirúrgicos destaca la secuestrectomía y el desbridamiento, los cuales pueden ir acompañados del empleo de láser ablativo como Er:YAG y Er:YSGG y medicación con antibiótico y antiséptico, además del apoyo de guías de fluorescencia y el uso posterior de bioestimulación con láser Nd:YAG; destacan como auxiliares con resultados favorables los concentrados autólogos de plaquetas como el plasma rico en plaquetas (PRP) y la fibrina rica en plaquetas (PRF).

Existen terapéuticas más radicales, como la resección segmentaria, dentro de esta encontramos la maxilectomía y mandibulectomía, ambas presentan un alto índice de éxito.

Hoy en día existen diversas terapias a base de protocolos que favorecen el tratamiento de la osteonecrosis medicamentosa, sin embargo su elección debe realizarse tomando en cuenta los factores sistémicos del paciente y el estadio de la MRONJ, con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente.



OBJETIVO GENERAL

Reportar a través de una revisión monográfica los protocolos actuales de tratamiento de la osteonecrosis medicamentosa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Informar sobre el desarrollo, fisiopatología, factores de riesgo y clasificación de la Osteonecrosis Maxilar Relacionada con Medicamentos (MRONJ).
- Dar a conocer los medicamentos que provocan osteonecrosis maxilar medicamentosa, así como sus mecanismos de acción y relación con el desarrollo de la enfermedad.
- Informar sobre las acciones preventivas para evitar el desarrollo de una osteonecrosis en pacientes con factores de riesgo.
- Mencionar los actuales protocolos de tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos de MRONJ.

CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

Actualmente la literatura científica presenta una gran cantidad de reportes de Osteonecrosis Maxilar Relacionada con Medicamentos (por sus siglas en inglés MRONJ), sin embargo, es importante mencionar que se tiene como precedente una enfermedad que afectó las mandíbulas y maxilares mucho antes que los bifosfonatos y otros medicamentos. ¹

1.1 LA HISTORIA DE LA PRIMERA EPIDEMIA O “PHOSSY JAW”

El título “Segunda Epidemia” de osteonecrosis de los maxilares fue nombrado por el doctor Marx¹ en la introducción del libro de Saverio “Biphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A multidisciplinary Approach”, el término hace referencia a la actual cifra creciente de casos de osteonecrosis maxilar y mandibular medicamentosa y a la considerada la “primera epidemia” causada por vapores de fósforo amarillo y caracterizada por la denominada “mandíbula fosfórica” o “phossy jaw”.¹

Entre los años 1858 a 1906 se tiene comprendido el tiempo de la “primera epidemia”, el origen de ésta se remonta al año de 1832 cuando se descubrió que la incorporación de fósforo amarillo (hoy conocido como fósforo blanco) producía un fósforo fácil de encender.^{1,2} La novedad y la cualidad de estos fósforos llevó a una gran demanda y con ello se crearon una enorme cantidad de fábricas alrededor del mundo.^{1,2}

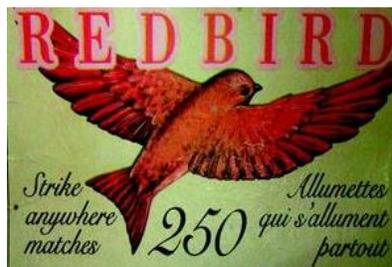


Imagen 1. Caja de fósforos amarillos “Redbird”. (Tomado de Marx “Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Multidisciplinary Approach”)¹



En las fábricas trabajaban hombres, mujeres y niños por jornadas de 10 a 15 horas diarias, estos trabajadores eran llamados “mixers” o “mezcladores” y pasaban sus jornadas de trabajo inhalando vapores que provenían de calderos calientes que contenían fósforo amarillo. En relación a las horas y años que llevaban trabajando en las fábricas e inhalando los vapores del fósforo amarillo los trabajadores presentaron huesos maxilares y mandibulares expuestos que no cicatrizaban, los cuales posteriormente se infectaban y producían fístulas que drenaban. Como consecuencia de la enfermedad, la mandíbula, que era en la mayoría de los casos el hueso más afectado, presentaba un colapso, dando paso a lo que se denominó “Phossy Jaw” o “Mandíbula Fosfórica”, característica de los pacientes afectados.^{1,2}



Imagen 2. Trabajador conocido como “mezclador” que desarrolló “mandíbula fosfórica” o “Phossy Jaw”. (Tomado de Marx “Uncovering the Cause of “Phossy Jaw” Circa 1858 to 1906: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case Files—Case Closed”)²

Para el año 1858 se conoce el primer reporte escrito de esta enfermedad, el reporte fue hecho en Francia, donde se presentaron 60 casos de mandíbula fosfórica, de esta cifra la mitad lamentablemente falleció. Años más tarde, para 1862 un informe del doctor británico Bristowe comentaba la presencia de 61 casos de necrosis mandibular, el doctor señala en su reporte que los pacientes



presentaban de forma consistente un área enrojecida en la encía asociada a una infección dental, posteriormente apareció una úlcera y como tratamiento se realizó extracción del diente causal, sin embargo después de la extracción el alveolo no cicatrizó y la inflamación del área continuaba, esto ocasionó que se presentará un secuestro del hueso, el cual se describe con una apariencia porosa, como de “piedra pómez”.²

Así como el reporte anterior, otros doctores de la época reportaban los casos que llegaban a consulta, tal es el caso del escrito del doctor Smith, quien en 1865 informaba el caso de un hombre de 35 años que se presentó a consulta con gran hinchazón extraoral, zonas ulceradas en el área de la mandíbula donde se observaba un proceso alveolar desdentado y un hueso rugoso y de color obscuro. El tratamiento que el doctor Smith realizó en el paciente fue la extracción de la mandíbula partiéndola en dos por la sínfisis, utilizando el cloroformo como sedante, a pesar del tratamiento radical el paciente falleció semanas más tarde.²

En el tiempo comprendido entre 1863 a 1899 otros doctores reportaron casos similares de osteonecrosis. A pesar de que se conocía la relación entre la inhalación de vapores de fósforo amarillo de los trabajadores de las fábricas y el desarrollo de osteonecrosis maxilar y mandibular, no existían normas que prohibieran el uso de fósforo amarillo en la fabricación de los mismos o sobre las jornadas de trabajo, no fue sino hasta el año de 1906 cuando en la Convención de Berna, en Suiza, se firmó el Convenio de Berna, el cual prohibió la fabricación de cerillos con fósforo amarillo, sin embargo Estados Unidos se negó a firmar el acuerdo y fue hasta el año 1931 cuando se eliminó el fósforo amarillo de los cerillos en este país, concluyendo así con la llamada primera epidemia de osteonecrosis mandibular y maxilar.²

1.2 PAMIDRONATO Y ZOLEDRONATO: UNA EPIDEMIA CRECIENTE

La Osteonecrosis de los Maxilares Relacionada con Medicamentos (MRONJ) se mencionó por primera vez en el año 2001 en un texto perteneciente al libro “Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for the Diagnosis and Treatment” de los autores Marx y Stern.¹ Para el año 2003, uno de los autores del libro antes mencionado, el doctor Marx³ publicó su histórico artículo “Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic” donde reportó 36 casos de osteonecrosis maxilar y mandibular en pacientes que presentaban el común tratamiento con pamidronato o zoledronato en casos de cáncer metastásico y osteoporosis; los pacientes presentaban osteonecrosis en la mandíbula, la maxila o en ambos, donde el inicio de la exposición ósea se relacionaba con la extracción de un diente o de forma espontánea.³ Este artículo ha sido considerado de relevancia en la comunicación y publicación de la osteonecrosis medicamentosa, al ser de los primeros en reportar la relación de la enfermedad con la terapia farmacológica.³

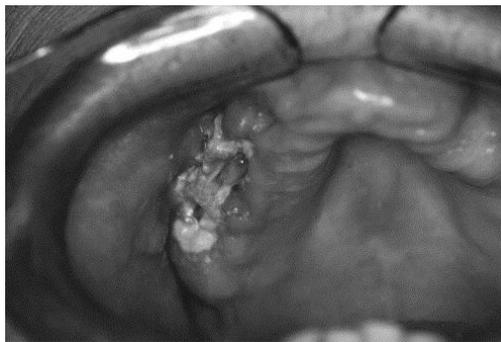


Imagen 3. Osteonecrosis maxilar asociada al consumo de bifosfonatos. (Tomado de Marx “Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) Induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic”)³



Para noviembre del 2005 Marx et al.⁴ reportan la aparición de osteonecrosis de los maxilares debido al consumo de tres bisfosfonatos, el pamidronato (Aredia), zoledronato (Zometa) y alendronato (Fosamax) en 119 pacientes. Los autores mencionan las comorbilidades dentales que presentaban los pacientes, como la periodontitis, además de recomendar que previo al inicio de la terapia con bifosfonatos se debe realizar un tratamiento dental integral dirigido a eliminar infecciones y prevenir tratamientos invasivos, así mismo emiten recomendaciones para la prevención y detección oportuna en casos de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos y el manejo de pacientes con osteonecrosis presente.⁴

Ruggiero y Rosenberg⁵ en el año 2003 reportaron la aparición de 26 casos de osteonecrosis maxilar y mandibular y concluían que podría existir una relación entre los bifosfonatos y la enfermedad.⁵ Posteriormente este autor reportaría en la publicación “Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases” una cifra considerable de casos de osteonecrosis, dejando en claro el creciente aumento de casos y la importancia del manejo de estos.⁶

A partir de las publicaciones de estos autores la literatura sobre el tema ha ido creciendo y en la actualidad numerosas publicaciones reportan la presencia de la enfermedad a nivel mundial.⁷

1.3 DENOSUMAB Y EL DESCUBRIMIENTO DE OTROS MEDICAMENTOS INDUCTORES DE OSTEONECROSIS

En años posteriores a las primeras publicaciones sobre el efecto de los bifosfonatos en el desarrollo de osteonecrosis, se dieron a conocer reportes de la presencia de la enfermedad asociada con el consumo de denosumab, un anticuerpo monoclonal y otros medicamentos antiangiogénicos como el sunitinib.⁸

En mayo del año 2010, Aghaloo et al.⁹ informaron sobre un caso de osteonecrosis en un paciente de 65 años bajo tratamiento con denosumab a causa de un tumor, comentan que para aquella fecha no existían reportes sobre la osteonecrosis maxilar como efecto secundario en el consumo de este medicamento, sin embargo, la presencia de la enfermedad en el paciente y las características del antirresortivo llevó a plantear una relación entre ellos. ⁹



Imagen 4. Osteonecrosis por consumo de denosumab. (Tomado de Aghaloo et al. "Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab")⁴

Posteriormente se reportó la aparición de osteonecrosis ahora asociada con el consumo de otro anticuerpo monoclonal, el bevacizumab, tal como lo reportan en el año 2008 los primeros autores, Estilo et al.¹⁰ en su publicación "Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab" y Greuter et al.¹¹ para el journal Annals of Oncology en "Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw".¹¹

Al año siguiente, en 2009, Brunello et al.¹² reportan el primer caso en la literatura de osteonecrosis mandibular relacionada con el medicamento inhibidor de las quinasas sunitinib en un paciente de 59 años en el artículo "Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma", posteriormente en 2012 Koch et al.¹³ reportan esta asociación de la osteonecrosis con el medicamento antiangiogénico. ¹³



Imagen 5. Osteonecrosis asociada al consumo de sunitinib.
(Tomado de Brunello et al. "Worsening of osteonecrosis of the jaw
during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell
carcinoma")⁵

A partir de la investigación y la comunicación de la presencia de casos de osteonecrosis maxilar asociada con diversos fármacos antiangiogénicos e inhibidores de las quinasas se ha logrado relacionar su consumo con la aparición de la enfermedad, hoy en día la cifra de medicamentos que son causantes de osteonecrosis medicamentosa es larga,¹⁴ pero el conocer la etiología, la prevención y el origen de la enfermedad brinda herramientas importantes e imprescindibles para su tratamiento.¹⁴



CAPÍTULO 2

TEJIDO ÓSEO

2.1 TIPOS DE TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo puede dividirse en dos tipos: el hueso maduro y el hueso inmaduro.¹⁵

HUESO MADURO

El hueso maduro está formado por osteonas o sistemas de Havers, que son laminillas concéntricas de matriz ósea alrededor de un conducto central conocido como conducto osteonal de Havers el cual contiene el suministro vascular y nervioso de la osteona. Los canalículos con evaginaciones de los osteocitos se disponen en patrón radial con respecto al conducto. Entre las osteonas nuevas podemos encontrar restos de laminillas concéntricas antiguas, también conocidas como laminillas intersticiales, por lo anterior el hueso maduro es conocido como hueso lamelar. El hueso esponjoso maduro del tejido óseo forma cordones o espículas con abundantes espacios medulares de intercomunicación, lo cual lo hace diferente del hueso compacto maduro.¹⁵ Para llevar vasos sanguíneos y nervios al conducto osteonal de Havers y comunicarlos entre sí se encuentran los conductos perforantes de Volkmann formados por hueso lamelar, que corren perpendicular al eje de las osteonas y del hueso, destaca que no se encuentran rodeados por laminillas concéntricas.¹⁵

La irrigación sanguínea se obtiene de la cavidad medular al hueso y después sale a través de las venas del periostio. Los conductos de Volkmann son la entrada para los vasos que atraviesan el tejido óseo compacto, los vasos sanguíneos de menor tamaño se introducen en los conductos de Havers, que tienen una arteriola y una vénula. De los vasos del periostio una menor irrigación nutre la parte más externa del tejido óseo compacto.¹⁵

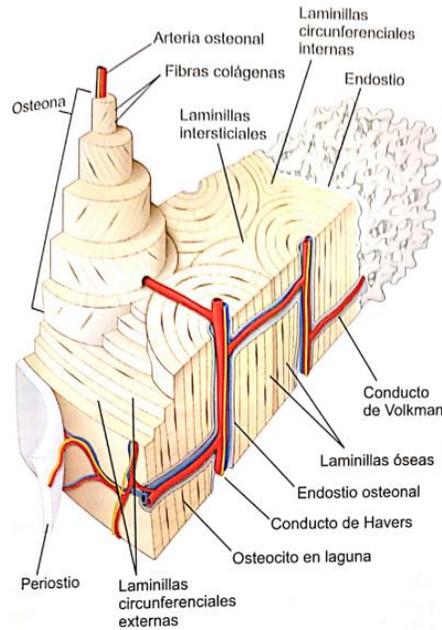


Imagen 6. Esquema del sistema de Havers. (Tomado de Wojciech “Ross Histología. Texto y Atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular”)⁶

HUESO INMADURO

El hueso inmaduro se forma en el esqueleto del feto en el vientre materno. Presenta características diferentes al hueso maduro como hueso no lamelar que se presenta como hueso entretrejido o hueso fasciculado por la disposición entrelazada de las fibras de colágeno, su cantidad de células es mayor y se distribuyen en forma aleatoria, además la matriz posee más sustancia fundamental que en el caso del hueso maduro. Otra característica de este tipo de hueso es que no se mineraliza completamente, mientras que el maduro lo hace de una forma prolongada.¹⁵

En el adulto el hueso que predomina es el hueso maduro, sin embargo, se presenta el hueso inmaduro en zonas donde el hueso se encuentra en remodelación, tal como lo es la cavidad bucal en los alvéolos dentarios y en zonas donde los tendones se insertan.¹⁵

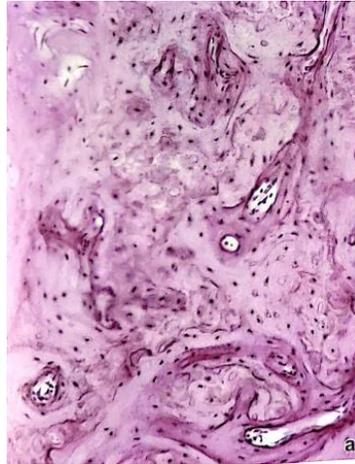


Imagen 7. Corte histológico de hueso inmaduro.
(Tomado de Wojciech "Ross Histología. Texto y Atlas.
Correlación con Biología Molecular y Celular")⁶

2.2 BIOLOGÍA ÓSEA

El tejido óseo es un tejido conjuntivo de gran importancia para el cuerpo humano, ya que brinda soporte, locomoción, protección, almacenaje de minerales y proteínas de la matriz, así como regulación endocrina.^{15,16}

ESTRUCTURA ÓSEA

MATRIZ EXTRACELULAR

La estructura del tejido óseo se encuentra formada por dos componentes, la matriz extracelular y las células óseas. La matriz extracelular se encuentra mineralizada por el fosfato de calcio que se presenta como cristales de hidroxiapatita, así mismo la matriz contiene moléculas de colágeno tipo I y en menor cantidad colágeno tipo V, estas moléculas representan el 90% del contenido de la matriz, convirtiéndose en el principal componente.¹⁵

La sustancia fundamental es el otro componente de la matriz extracelular, constituye alrededor del 10% y se encuentra integrada por proteínas no colágenas, las cuales se clasifican en 4 grupos.¹⁵



- Macromoléculas de proteoglicanos. Estas moléculas se encuentran integradas por una proteína central que se une por enlaces covalentes a cadenas laterales de glucosaminoglucanos, tales como hialurano, condroitín sulfato y el queratán sulfato.¹⁵
- Glucoproteínas multiadhesivas. Estas proteínas tienen diferentes actividades, la osteonectina une colágeno y cristales de hidroxiapatita, la doplanina (E11) sólo es producida cuando los osteocitos son estresados de forma mecánica, la proteína de la matriz de la dentina (DMP) ayuda en la mineralización de la matriz, así mismo también se encuentran sialoproteínas como la osteopontina (BSP-1) que ayuda en la adhesión de las células a la matriz y la BSP-2 que favorece la formación de fosfato de calcio.¹⁵
- Proteínas dependientes de vitamina K osteoespecíficas. Entre ellas la osteocalcina que captura el calcio y estimula los osteoclastos en el remodelado óseo, proteína S que se encarga de la eliminación de células que sufren apoptosis y la proteína Gla de la matriz (MGP) que desarrolla calcificaciones vasculares.¹⁵
- Factores de crecimiento y citocinas. Todas ellas son proteínas reguladoras y son el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factor de necrosis tumoral (TNF λ), factor de crecimiento transformante β (TGF- β), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), proteínas morfogénicas óseas (BMP), esclerostina (antagonista de BMP) e interleucinas IL-1 y IL-6. Son de suma importancia las BMP ya que favorecen la diferenciación de células mesenquimatosas en osteoblastos.¹⁵

Además de las proteínas, la matriz ósea se caracteriza por la presencia de lagunas, dentro de las cuales es posible encontrar una célula ósea u osteocito.¹⁵



CÉLULAS ÓSEAS

Dentro del tejido óseo es posible encontrar cinco tipos de células, las cuales se encargan del funcionamiento, desarrollo y mantenimiento del tejido. Las células que integran este tejido son: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos, células de revestimiento óseo y osteoclastos. Todas estas parten de la misma célula básica, exceptuando el osteoclasto, el cual tiene su origen en una línea de células hematopoyéticas.¹⁵

CÉLULAS OSTEOPROGENITORAS

Son células de apariencia plana y escamosa, con un núcleo alargado y ovoide que se derivan de células madre mesenquimatosas y que por factores como fijador central alfa 1 (CBFA1), factor de transcripción 2 relacionado con runt (RUNX2), IGF-1 e IGF-2 se transforman en osteoblastos. Tienen la capacidad de secretar matriz ósea, suelen encontrarse en las superficies externa e interna de los huesos, son las células del periostio que forman la capa interna del mismo y células del endostio que revisten las cavidades medulares, los conductos osteonales de Havers y los conductos de Volkmann.¹⁵

OSTEOBLASTOS

Los osteoblastos son células caracterizadas por su capacidad de formar hueso nuevo,¹⁵ motivo por el cual se conocen como “formadores de hueso”.¹⁶ Su origen está relacionado con células mesenquimales que originan otras células como condrocitos, adipocitos y fibroblastos.¹⁷ Presentan forma cuboide o poliédrica y su distribución es monoestratificada en la superficie ósea. El citoplasma del osteoblasto tiene la cualidad de tener grandes cantidades de RER y ribosomas libres, además en el aparato de Golgi y el citoplasma están presentes grandes cantidades de vesículas que contienen precursores de la matriz.¹⁵ Su tiempo de vida va de meses hasta un año.¹⁶

Sus principales funciones son secretar colágeno tipo I y proteínas de la matriz ósea, formando éstas últimas la matriz osteoide. Entre las proteínas que secretan encontramos la osteocalcina y la osteonectina, que son fijadoras de calcio; sialoproteínas óseas (BSP 1 (osteopontina) y BSP2) que son glucoproteínas multiadhesivas; trombospondina, proteoglucanos y fosfatasa alcalina (ALP). A partir de los osteoblastos se logra la calcificación de la matriz ósea por medio de la secreción de vesículas matriciales, las cuales contienen ALP.¹⁵ Al depositarse la matriz osteoide, el osteoblasto es rodeado por ella y al ocurrir esto se transforma en un osteocito¹⁵ o “controlador del hueso”.¹⁶ Esta transformación se da una vez cumplida su función de formar y mineralizar hueso, entonces puede morir por apoptosis o diferenciarse en una célula de revestimiento óseo,^{17,18} alcanzando una población de alrededor del 90% de las células localizadas en la matriz o en la superficie ósea.¹⁷

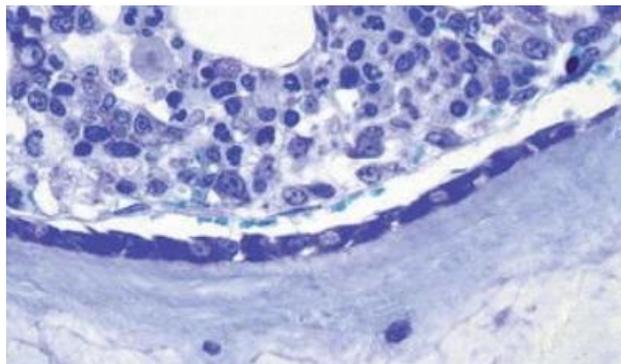


Imagen 8. Osteoblastos cúbicos en tinción de Giemsa. (Tomado de Bartl y Bartl “Bone Disorders. Biology, Diagnosis, Prevention, Therapy”)⁷

OSTEOCITOS

El osteocito es la célula ósea madura que se encuentra rodeada de la matriz ósea que secretó durante su vida como osteoblasto. Posterior a la mineralización de la matriz, el osteocito ocupa lo que se denomina “laguna” que se adapta a la forma de la célula.¹⁵ Los osteocitos presentan evaginaciones citoplasmáticas que proyectan a través de los canalículos en la

matriz, logrando una comunicación con los osteocitos vecinos y las células del revestimiento óseo por medio de uniones de hendidura de la familia de conexinas expresadas en el tejido óseo,^{15,16} esta extensa red ayuda a detectar microdaños y difundir mensajes de zonas dañadas a otras células para iniciar la remodelación.¹⁸ Entre las funciones de los osteocitos se encuentra su intervención en el proceso de mecanotransducción, que consiste en su respuesta a fuerzas mecánicas ejercidas sobre el hueso,¹⁵ ya que detecta tensión mecánica a través de alteraciones en el flujo del líquido en la laguna, lo que estimula la remodelación ósea o remodelado osteocítico.^{15,18}

Dentro del sistema lagunar canalicular de los osteocitos se da transporte a proteínas que son producidas por el osteocito mismo y que actúan sobre las células, la superficie ósea y la médula ósea, dentro de estas proteínas se encuentra RANKL que es detectado por los osteoclastos y se relaciona con el remodelado óseo y la proteína esclerostina que inhibe la formación y actividad de los osteoblastos.¹⁸

Los osteocitos presentan una larga vida, la cual oscila entre 10 a 20 años y su porcentaje de muerte se eleva conforme avanza la edad del ser humano.¹⁵

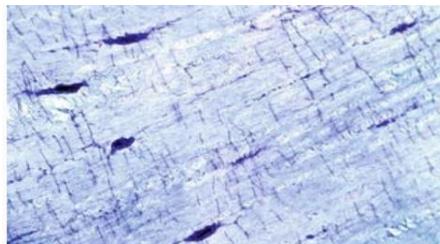


Imagen 9. Osteocitos unidos por canalículos. Tinción de Giemsa.
(Tomado de Bartl y Bartl "Bone Disorders. Biology, Diagnosis,
Prevention, Therapy")⁷

CÉLULAS DE REVESTIMIENTO ÓSEO

Las células de revestimiento óseo derivan de los osteoblastos inactivos¹⁵ y son conocidas como las "amas de casa" del sistema óseo.¹⁶ Estas células se presentan aplanadas, con poco citoplasma y escasos orgánulos. Se ubican en las superficies externas del hueso donde reciben el nombre de células del

periostio y cuando tapizan las superficies internas se denominan células del endostio. Sus funciones son mantenimiento y nutrición de los osteocitos de la matriz ósea subyacente y regulación del calcio y el fosfato del hueso.¹⁵ Se ha identificado que estas células participan en la activación de los osteoclastos, ya que expresan ciertas moléculas que reaccionan con el receptor RANK promoviendo la remodelación ósea.¹⁵

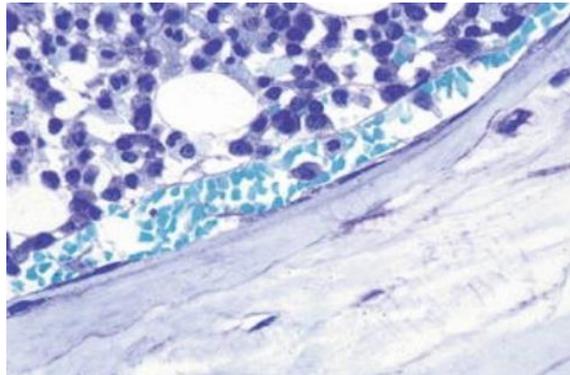


Imagen 10. Células de revestimiento óseo. Tinción de Giemsa.
(Tomado de Bartl y Bartl "Bone Disorders. Biology, Diagnosis,
Prevention, Therapy")⁷

OSTEOCLASTOS

Una célula de gran importancia para la resorción ósea es el osteoclasto, también llamado "rompedor de hueso".¹⁶ Tiene una apariencia gigante, multinucleado y se ubica sobre la superficie ósea en proceso de resorción, donde forma una excavación llamada laguna de resorción o laguna de Howship.¹⁵ Tiene un promedio de vida útil de 7 días. Se origina a partir de la fusión de células progenitoras hematopoyéticas mononucleares y células progenitoras de granulocitos/ macrófagos (GMP, CFU-GM).¹⁵ La formación de los osteoclastos se origina por células del estroma de la médula ósea, estas células secretan citocinas para la diferenciación de los osteoclastos a partir de células progenitoras GMP, entre las citocinas encontramos factor estimulante de colonias de monocitos (M-SCF), TNF e interleucinas.¹⁵



Para que sean capaces de realizar su función de remodelación ósea, los osteoclastos pasan por un proceso de activación.¹⁵ Cuando reabsorbe hueso en forma activa se pueden notar tres regiones en el osteoclasto:¹⁵

- Borde festoneado, esta porción es la que se encuentra en contacto directo con el hueso, contiene pliegues profundos de la membrana plasmática que forman microvellosidades y que son responsables del aumento de la superficie para la exocitosis de enzimas hidrolíticas y la secreción de protones para las bombas dependientes de ATP, así como para la endocitosis de los productos de degradación y los detritos óseos.¹⁵

- Zona clara, también llamada zona de sellado, es un compartimento donde se produce la resorción y degradación de la matriz. Contiene filamentos de actina que están dispuestos en una estructura en forma de anillo rodeada por proteínas fijadoras como la vinculina y la talina. La membrana plasmática a la altura de esta zona contiene moléculas de adhesión célula-matriz extracelular que proporcionan un sello hermético entre la membrana celular y la matriz mineralizada.¹⁵

- Región basolateral, la cual interviene en la exocitosis del material digerido, en ella las vesículas de transporte que contienen material óseo endocitado y degradado a la altura del borde festoneado se fusionan con la membrana celular para liberar su contenido.¹⁵

Las vesículas de los osteoclastos son los lisosomas, sus contenidos se liberan en el espacio extracelular de las hendiduras entre los pliegues citoplasmáticos del borde festoneado. Estas enzimas degradan el colágeno y proteínas de la matriz ósea e incluyen a la catepsina k (una cisteína proteasa) y las metaloproteinasas de la matriz.¹⁵

Antes de producirse la digestión, la matriz ósea se descalcifica a través de la acidificación de la superficie ósea, que disoluciona la matriz mineral. Así mismo, se encuentra presente anhidrasa carbónica II en el citoplasma del osteoclasto, la cual produce ácido carbónico (H_2CO_3). El ácido carbónico se disocia en bicarbonato (HCO_3^-) y un protón (H^+). Por medio de bombas de protones dependientes de ATP los protones se transportan a través del borde festoneado, originando un pH bajo en la laguna de resorción. El medio ácido inicia la degradación del componente mineral del hueso (hidroxiapatita) para transformarlo en iones de calcio, fosfatos inorgánicos solubles y agua.¹⁵ Los osteoclastos sufren apoptosis cuando cumplen con la resorción del tejido óseo.¹⁵

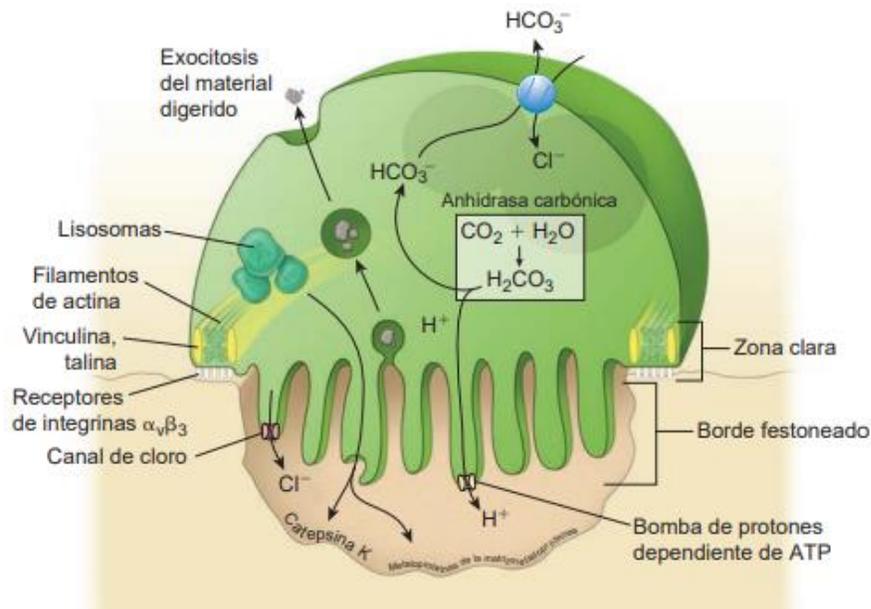


Imagen 11. Osteoclasto representado con sus tres regiones.
(Tomado de Wojciech “Ross Histología. Texto y Atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular”)⁶



2.3 SISTEMA RANK-RANKL-OPG

El sistema RANK/RANKL/OPG está integrado por tres moléculas de señalización: ¹⁹

- El activador del receptor de citoquinas del ligando del factor nuclear (NF)-kB-ligand (RANKL).¹⁹
- El activador del receptor de NF-kB (RANK).¹⁹
- Señuelo receptor de osteoprotegerina (OPG).¹⁹

La molécula RANKL pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) expresado por células del estroma de la médula ósea, osteocitos y osteoblastos. RANK es una proteína transmembrana homotrimérica que se expresa en osteoblastos y células T activos, también se puede producir como proteína secretora. RANKL se une a su receptor de señalización RANK, en la superficie de las células que dan origen a los osteoclastos, lo que conduce a la fusión de estas células en células multinucleadas que posteriormente se diferencian en osteoclastos maduros. Después, estos osteoclastos maduros se adhieren a la superficie ósea y promueven la reabsorción por la secreción de enzimas líticas y ácidas como lo son catepsina K.¹⁹

La molécula OPG se expresa en las células del estroma de la médula ósea y los osteoblastos, además es un miembro atípico de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR). Funciona como un receptor señuelo que carece de un dominio transmembrana. OPG se une a RANKL con una afinidad 500 veces mayor que RANK, teniendo así que OPG evita que RANKL se una a su receptor RANK inhibiendo la osteoclastogénesis y protegiendo al hueso de la reabsorción excesiva de los osteoclastos.¹⁹

En los últimos años el sistema RANKL/RANK se ha identificado como una vía de señalización partícipe de varios mecanismos además de la homeostasis ósea, tales como procesos que afectan la regulación inmune, interacción entre las células T y las células dendríticas, desarrollo de linfocitos, organogénesis de los ganglios linfáticos y desarrollo del timo.¹⁹

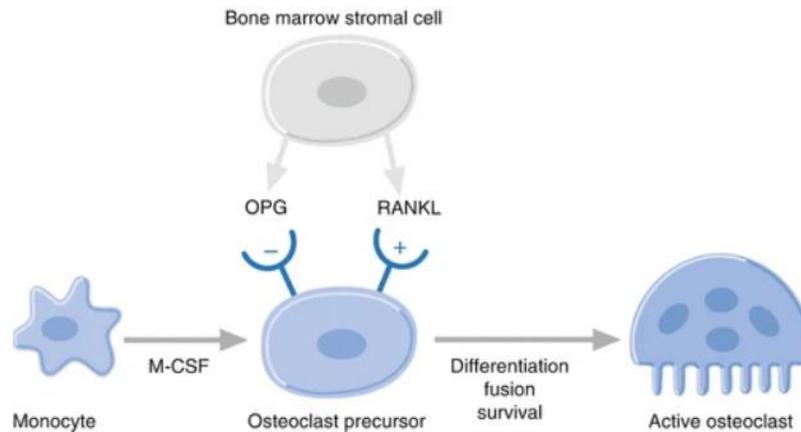


Imagen 12. Esquema sobre el sistema RANKL/RANK/OPG y el proceso de reabsorción osteoclástica. (Tomado de Bartl y Bartl "Bone Disorders. Biology, Diagnosis, Prevention, Therapy")⁷

2.4 UNIDAD METABÓLICA DEL HUESO

Las unidades de remodelación ósea (Bone Remodelling Units, BRU) tienen un rol de importancia en el mantenimiento e integridad de los huesos. Una unidad se encuentra formada por osteoclastos que son células de reabsorción ósea, osteoblastos que son células sintetizadoras de matriz ósea y osteocitos y células de revestimiento que son protectoras óseas. Las unidades de remodelación ósea ayudan a mantener el equilibrio óseo, el cual tiene tres cualidades:¹⁶

- Aumento de la actividad osteoclástica sin aumento de la actividad osteoblástica (alto recambio).¹⁶
- Actividad osteoclástica normal, pero actividad osteoblástica disminuida (recambio bajo).¹⁶
- Disminución de la actividad osteoclástica y osteoblástica (hueso atrófico).¹⁶

Una disminución en el hueso se relaciona con el número de BRU y con la falta de coordinación entre las células de la unidad.¹⁶

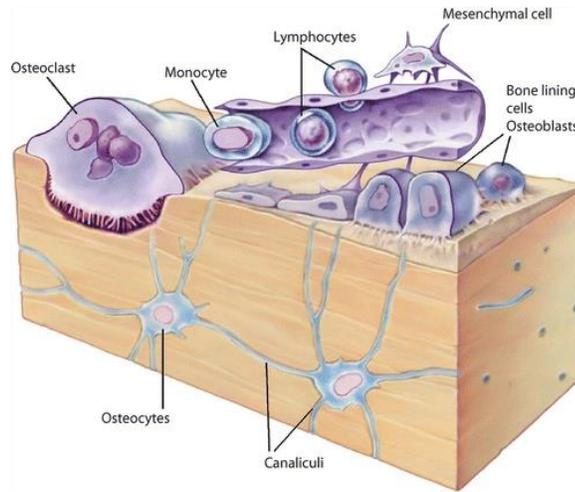


Imagen 13. Esquema Unidad de Remodelado Óseo (BRU). (Tomado de Bartl y Bartl "Bone Disorders. Biology, Diagnosis, Prevention, Therapy")⁷

2.5 REMODELADO ÓSEO

La remodelación ósea es un proceso llevado a cabo por medio de las acciones de las células óseas, que parte de la reabsorción ósea por los osteoclastos y lleva a la formación ósea por parte de los osteoblastos.²⁰ La remodelación ósea se lleva a cabo dentro de una Unidad de Remodelación Ósea (BRU).¹⁶ Bartl & Bartl¹⁵ reportan que un ciclo de remodelación ósea tiene una duración aproximada de 120 días y se encuentra dividida en fases: ¹⁶

- Fase de reposo

Esta fase se caracteriza por una capa de células de revestimiento planas sobre una fina membrana de colágeno que cubre la superficie del hueso.¹⁶

- Fase de activación

En esta fase la superficie ósea inactiva se prepara para la reabsorción. Se lleva a cabo una retracción de las células del revestimiento endóstico y la eliminación de la membrana de colágeno que cubre la superficie del hueso. Las metaloproteinasas de la matriz producidas por los osteoblastos se encuentran relacionadas con este proceso. Por otro lado, la activación

específica de la zona puede darse por tensiones mecánicas transmitidas a las células del revestimiento endóstico a través de la red osteocítica-canalicular.¹⁶

- Fase de reabsorción

En esta fase se presenta un reclutamiento y fusión de precursores osteoclasticos, se lleva a cabo la preparación de osteoclastos para la reabsorción y desarrollo de la membrana rugosa. En esta fase los osteoclastos reabsorben el hueso, lo que lleva a la formación de lagunas o fosas, finalmente migran y sufren apoptosis.¹⁶

- Fase de reversión.

Al inicio de esta fase los progenitores de osteoblastos son atraídos por la laguna de reabsorción, mientras tanto los monocitos y las células de revestimiento preparan la superficie de la laguna para la producción de hueso nuevo por eliminación de los restos de los osteoclastos.¹⁶

- Fase de formación temprana.

En esta fase se da la producción de matriz osteoide por osteoblastos activos.¹⁶

- Fase de formación tardía

Se lleva a cabo la mineralización de la matriz osteoide.¹⁶

- Fase de reposo.

En esta última fase del proceso los osteoblastos se convierten en células de revestimiento o en osteocitos atrapados en hueso recién formado.¹⁶

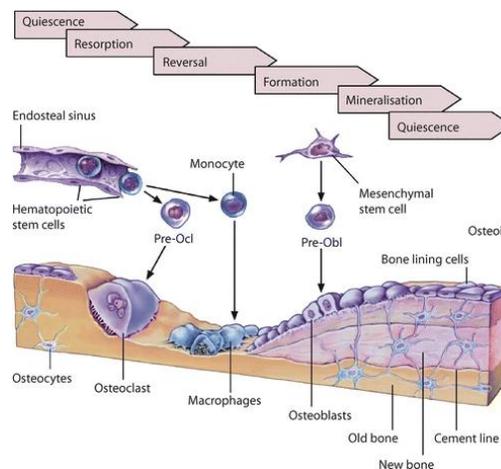


Imagen 14. Fases del remodelo óseo. (Tomado de Bartl y Bartl “Bone Disorders. Biology, Diagnosis, Prevention, Therapy”)⁷



CAPÍTULO 3

OSTEONECROSIS MAXILAR RELACIONADA CON MEDICAMENTOS

3.1 DEFINICIÓN

La Osteonecrosis de los Maxilares Relacionada con Medicamentos, en inglés *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)* ha sido definida por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon´s (AAOMS)²¹ como:

“Paciente que se encuentra bajo tratamiento actual o previo con terapia antirresortiva sola o en combinación con inmunomoduladores o medicamentos antiangiogénicos, con presencia de hueso expuesto o hueso que se puede sondear a través de una fístula(s) intraoral(es) o extraoral(es) en la región maxilofacial, que ha persistido por más de 8 semanas, sin antecedentes de radioterapia o enfermedad metastásica en los maxilares.”²¹

La definición anterior fue publicada en mayo del 2022 por la AAOMS en la publicación “American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon´s Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update”, sin embargo la definición se instauró a partir del año 2014²² en una publicación homónima actualizando el término dado por la AAOMS previamente en el 2007²³ y 2009²⁴ de *Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ)* por MRONJ debido a que no solamente los bifosfonatos son causales de osteonecrosis, sino también otros medicamentos antirresortivos como el denosumab y otros antiangiogénicos.²²

En 2022 Marx²⁵ en su libro “Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws: How to Diagnose, Prevent, and Treat It” menciona a la osteonecrosis de los maxilares con el término: *Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws (DIONJ)*,²⁵ considerándolo el mejor término por la relación causa-efecto de los



medicamentos en el desarrollo de la osteonecrosis maxilar, además de ser un término acuñado por la Organización Mundial de la Salud.²⁵ Marx²⁵ comenta sobre diferentes términos dados a la enfermedad por otros autores, tal como *Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (BAONJ)* mencionado por Edwards et al.²⁶ en el año 2008 en una reunión donde emitieron recomendaciones de acción ante pacientes que se encuentren en terapia con bifosfonatos ²⁶ y *Chemo-Osteonecrosis of the Jaws (CONJ)* por Hellstein y Marek²⁷ en el año 2005, quienes relacionan este término con la similitud de la osteonecrosis maxilar con la fosforilación mandibular que se presentó a finales del siglo XIX.²⁷

3.2 CLASIFICACIÓN

Actualmente la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon's (AAOMS) clasifica la osteonecrosis maxilar en:²¹

- PACIENTES EN RIESGO

Dentro de esta clasificación se encuentran pacientes sin hueso necrótico aparente, asintomáticos, que han sido tratados con terapia antirresortiva vía intravenosa u oral.²¹

- ESTADIO 0 (VARIANTE DE HUESO NO EXPUESTO)

Dentro de este estadio se encuentran pacientes sin evidencia clínica de hueso necrótico, pero con síntomas presentes inespecíficos o hallazgos clínicos y radiográficos tales como:²¹

SÍNTOMAS

- Odontalgia no explicada por una causa odontogénica.²¹
- Dolor óseo sordo y doloroso en la mandíbula, que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular.²¹



- Dolor presente en senos paranasales, posiblemente asociado con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar.²¹
- Alteración de la función neurosensorial.²¹

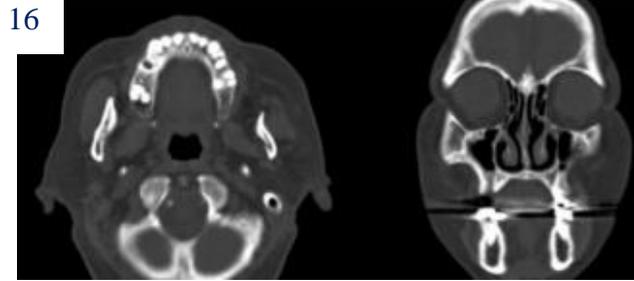
HALLAZGOS CLÍNICOS

- Presencia de movilidad en dientes no explicado por enfermedad periodontal crónica.²¹
- Presencia de hinchazón intraoral y extraoral.²¹

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS

- Pérdida o reabsorción ósea alveolar, no atribuible a enfermedad periodontal.²¹
- Cambios en el patrón trabecular del hueso esclerótico y ausencia de hueso nuevo en los alvéolos de extracción.²¹
- Regiones de osteoesclerosis que involucran el hueso alveolar y/o hueso basilar circundante.²¹
- Engrosamiento/ oscurecimiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del grosor del ligamento periodontal).²¹

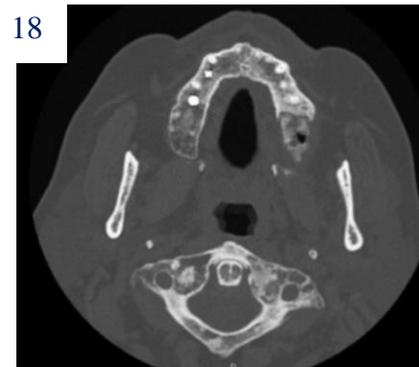
Los hallazgos inespecíficos anteriores, sin exposición ósea caracterizan este estadio. Puede presentarse en pacientes con antecedentes de osteonecrosis estadios 1, 2 o 3 que han sanado y no presentan áreas de hueso expuesto. Se tiene reporte que hasta un 50% de pacientes diagnosticados con osteonecrosis estadio 0 desarrollan la enfermedad a estadio 1, así la AAOMS comenta la importancia de considerar el estadio 0 como precursor de estadios más avanzados de MRONJ.²¹



Imágenes 15 y 16. Estadio 0 de MRONJ sin hallazgos clínicos (15), tomografía computarizada de MRONJ en Estadio 0 (16). (Tomado de On et al. "Various Therapeutic Methods for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and Their Limitations: A Narrative Review on New Molecular and Cellular Therapeutic Approaches"⁸)

- ESTADIO 1

Presencia de hueso expuesto y necrótico o fístula que penetra hasta hueso en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección/inflamación. Se pueden localizar hallazgos radiográficos como los presentados en pacientes con estadio 0, localizados en la región del hueso alveolar.²¹



Imágenes 17 y 18. Aspecto clínico Estadio 1 de MRONJ (17), tomografía computarizada axial del maxilar, se observa un sequestro óseo (18). (Tomado de Giudice et al. "Can Surgical Management Improve Resolution of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw at Early Stages? A Prospective Cohort Study"⁹)

- ESTADIO 2

Pacientes asintomáticos, con presencia de hueso expuesto y necrótico, o fístula que penetra en el hueso, con evidencia de infección/inflamación. También pueden presentarse hallazgos radiográficos como los planteados en el estadio 0 localizados en la región del hueso alveolar.²¹

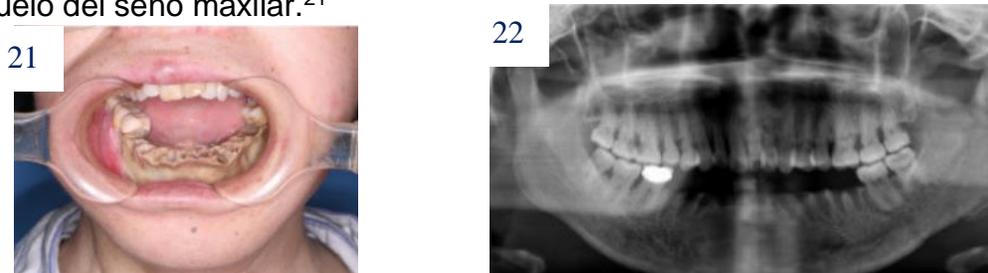


Imágenes 19 y 20. Presencia de MRONJ Estadio 2 (19), reconstrucción tridimensional y tomografía axial computarizada de la mandíbula donde se observa la lesión de MRONJ (20). (Tomado de Giudice et al. "Can Surgical Management Improve Resolution of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw at Early Stages? A Prospective Cohort Study")⁹

- ESTADIO 3

Pacientes con presencia de hueso expuesto y necrótico o fístulas que penetran el hueso, con evidencia de infección, y uno o más de los siguientes puntos:

- Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar (borde inferior y rama de la mandíbula, seno maxilar y cigoma en el maxilar).²¹
- Fractura patológica.²¹
- Fístula extraoral.²¹
- Comunicación oroantral/ oronasal.²¹
- Osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el suelo del seno maxilar.²¹



Imágenes 21 y 22. Aspecto clínico Estadio 3 de MRONJ (21), aspecto radiográfico de la lesión osteonecrótica (22). (Tomado de Ma et al. "Fibular flap mandibular reconstruction for third-stage medication-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective single-center study")¹⁰



3.3 FISIOPATOLOGÍA

Existen diversas hipótesis sobre la fisiopatología de la osteonecrosis maxilar, entre ellas encontramos la inflamación/infección, la inhibición de la angiogénesis, la disfunción inmunitaria innata o adquirida y la predisposición genética. Sin embargo, se ha hecho evidente que la enfermedad es multifactorial, por lo cual su fisiopatología no se puede definir en un solo factor desencadenante.²¹

INFLAMACIÓN/INFECCIÓN

La presencia de inflamación, relacionada a nivel local con enfermedad periodontal y a nivel sistémico con artritis reumatoide, es considerada factor clave en el desarrollo de osteonecrosis maxilar, ya que se ha observado que en el sitio de osteonecrosis se localizan citoquinas inflamatorias. Al eliminar el agente causal de inflamación, que es la enfermedad periodontal, mejora el pronóstico de la osteonecrosis maxilar reduciendo la inflamación y la progresión de la enfermedad.²¹

INHIBICIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS

Fármacos como los bifosfonatos inhiben el proceso de angiogénesis, por lo cual en zonas de MRONJ se observa una disminución en la vascularización y en microvasos durante la cicatrización del hueso. Se encuentra reportado que también denosumab disminuyen el área arterial, área venosa y la vascularidad general de los tejidos periodontales durante el desarrollo de MRONJ.²¹

Medicamentos como los inhibidores de VEGF, los inhibidores de receptor de tirosina quinasa y los fármacos inmunomoduladores pueden asociarse al desarrollo de osteonecrosis maxilar. Es vital considerar que la cifra de pacientes que se encuentran bajo tratamiento con antiangiogénicos y desarrollan osteonecrosis maxilar es baja en comparación con aquellos pacientes que consumen antirresortivos.²¹

DISFUNCIÓN INMUNE INNATA O ADQUIRIDA

Los pacientes que presentan comorbilidades sistémicas como diabetes, artritis reumatoide o enfermedades inmunodepresoras tales como cáncer óseo primario o metastásico tienen una mayor prevalencia de presentar osteonecrosis maxilar. En el caso de estos pacientes comprometidos la exposición a quimioterapia, los esteroides y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) en combinación con medicamentos antiangiogénicos y antirresortivos aumentan la posibilidad de tener osteonecrosis.²¹

FACTORES GENÉTICOS

Se ha asociado al desarrollo de osteonecrosis maxilar los polimorfismos de un solo nucleótido (Single-Nucleotide Polymorphisms por sus siglas SNPs) que se encuentran ubicados dentro de las regiones del gen asociado con el recambio óseo, la formación de colágeno o enfermedades óseas metabólicas. El gen SIRT₁ se encuentra involucrado en la reducción de la inflamación y en la inducción de la angiogénesis que lo lleva a relacionarse con el desarrollo de osteonecrosis. Además, otros genes como PPAR gamma, CYP_{2C8} también se han asociado al desarrollo de osteonecrosis.²¹

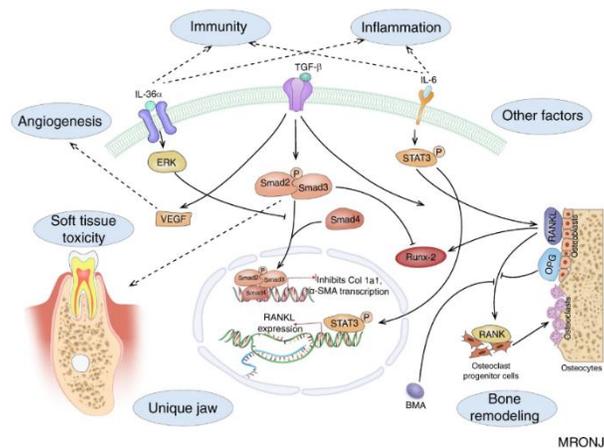


Imagen 23. Factores que se asocian con la fisiopatología de MRONJ. (Tomado de He et al. "Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw")¹¹



3.4 FACTORES DE RIESGO

FACTORES SISTÉMICOS

MEDICACIÓN

La AAOMS a partir del año 2014²² reporta la identificación de numerosos grupos de fármacos además de los bifosfonatos que se han asociado como factores de riesgo a desarrollo de MRONJ, entre ellos encontramos inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) como sunitinib y anticuerpos monoclonales como el bevacizumab.²²

POTENCIA

La potencia de un medicamento causal de osteonecrosis maxilar puede evaluarse a partir de la potencia del primer bifosfonato introducido, el etidronato. Considerando que la potencia del etidronato es equivalente a 1, el tiludronato es 50 veces más potente, risedronato e ibandronato 1,000 más potente y alendronato 5,000 veces más potente. En el caso del denosumab en pacientes con osteoporosis su potencia es equivalente a la del alendronato y en pacientes con metástasis ósea equivale al zoledronato. Según reporta Marx²⁵ alendronato y denosumab son responsables de al menos el 97% de los casos de osteonecrosis maxilar en pacientes no oncológicos.²⁵

DOSIS Y FRECUENCIA

Al tomar en cuenta la dosis y la frecuencia en que son administrados los fármacos se puede valorar las posibilidades de desarrollar osteonecrosis maxilar, así tenemos que la dosis del risedronato oral es de 35 mg cada semana, la dosis de ibandronato oral al mes es de 150 mg, lo cual promediando sería 35 mg a la semana, mientras que la dosis del alendronato es de 70 mg cada semana, si se considera la ingesta de cada fármaco, la dosis doble de alendronato es factor de desarrollo para una osteonecrosis maxilar. Cabe destacar que en el caso de denosumab la dosis de 60 mg vía intravenosa se aplica cada 6 meses.²⁵



VIDA MEDIA

Se tiene conocimiento que la vida media de los bifosfonatos en el hueso es de 11.2 años, esta larga vida media se debe a la gran afinidad de los bifosfonatos al hueso, ya que cuando sufre una apoptosis el osteoclasto por ingerir el fármaco, el bifosfonato se incorpora al hueso adyacente. Por lo anterior, la acumulación de moléculas de bifosfonatos en el hueso alveolar lleva al desarrollo de osteonecrosis maxilar.²⁵

El denosumab tiene la cualidad de no unirse al hueso, ya que su mecanismo de acción actúa sobre el desarrollo de los osteoclastos en la médula ósea. Presenta una vida media de 26 días.²⁵

MECANISMO DE ACCIÓN

Los bifosfonatos son considerados tóxicos, su toxicidad afecta sobre todo a los osteoclastos, ya que ellos reabsorben el hueso que ha acumulado grandes cantidades de bifosfonatos. El denosumab su mecanismo de acción se centra en la inhibición del ligando RANK, por lo cual además de actuar sobre el proceso de los osteoclastos en la reabsorción del hueso, al afectar el ligando interfiere en todas las etapas de maduración del osteoclasto, iniciando por el precursor del osteoclasto de la médula ósea.²⁵

TIEMPO DE CONSUMO

Marx²⁵ menciona que cuanto mayor tiempo se ha consumido un fármaco se presenta un mayor riesgo de osteonecrosis. En el caso de los bifosfonatos su riesgo se debe a la acumulación del fármaco durante el tiempo de consumo debido a su larga vida media en el hueso. Para el denosumab su vida media es más corta, su riesgo se debe a su inhibición de la formación de osteoclastos en la médula ósea, además de afectaciones en osteoclastos circulantes y reabsorción del hueso por estas células, agotando la población.²⁵



VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La vía de administración es de vital importancia en el desarrollo de osteonecrosis maxilar. En el caso de los bifosfonatos como lo es el zoledronato, su administración es IV, en el caso del denosumab su administración es igualmente intravenosa.²⁵

El bifosfonato administrado vía oral, en su proceso de absorción pierde 68% en el intestino, siendo así que su acumulación en el hueso es de forma más gradual. Marx²⁵ refiere que el riesgo para desarrollar osteonecrosis maxilar empieza a partir de 2 años de consumo de un bifosfonato oral, es decir aproximadamente 104 dosis del medicamento, y conforme aumenta la cantidad de dosis el riesgo se eleva.²⁵

En caso de bifosfonatos intravenosos como lo es el zoledronato a dosis de 5 mg al año en pacientes con osteoporosis y 4 mg al mes en pacientes oncológicos, el riesgo aumenta a partir de la cuarta dosis y sigue avanzando al administrarse más dosis. Este riesgo elevado en la administración intravenosa se debe a que esta ruta concentra 140 veces más y con mayor rapidez el medicamento en el hueso que la vía de administración oral.²⁵

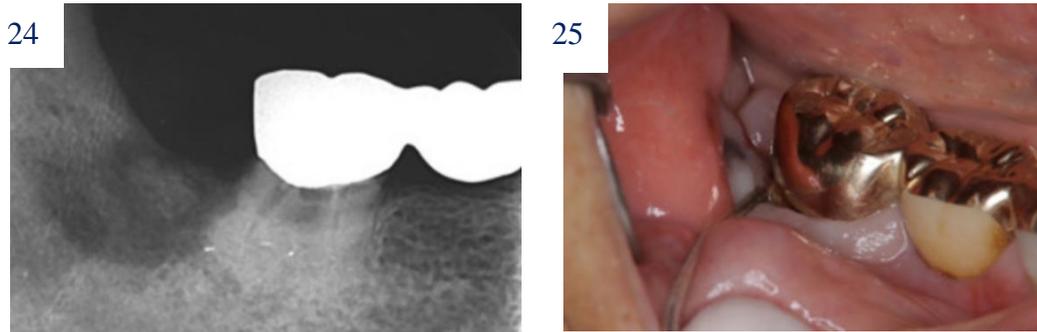
En el caso del denosumab su vía de administración tanto para pacientes con cáncer como con osteoporosis es intravenosa, así el riesgo de osteonecrosis es mayor en el caso de este fármaco.²⁵

RIESGO POR DENOSUMAB POSTERIOR A UN BIFOSFONATO

Marx²⁵ refiere que dentro de los factores de riesgo de desarrollo de osteonecrosis se encuentra la prescripción del fármaco denosumab intravenoso posterior a la administración de un bifosfonato oral o intravenoso, ya que aumenta el desarrollo, la extensión y la severidad de la osteonecrosis maxilar.²⁵

FACTORES LOCALES EXTRACCIÓN DENTAL

Marx²⁵ menciona que un factor iniciador de 61% de los casos de osteonecrosis es la extracción dental. Aunado al punto anterior, si el paciente se encuentra dentro de la categoría de riesgo para desarrollar osteonecrosis maxilar, se crea una mayor necesidad de recambio óseo, la cual el hueso alveolar puede no cumplir dependiendo del nivel de riesgo en el que se encuentre el paciente.²⁵ Marx²⁵ afirma que una extracción puede ser el factor desencadenante de la presencia de la enfermedad o ya encontrarse la osteonecrosis al procedimiento.²⁵



Imágenes 24 y 25. Radiografía donde se observa MRONJ ocasionada por extracción del diente 48 (24), aspecto clínico de la lesión (25). (Tomado de Seki et al. "Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving pharmaceutical treatment for osteoporosis: A retrospective cohort study")¹²

OCLUSIÓN TRAUMÁTICA

Se tiene registro que un porcentaje de alrededor del 50% de casos de osteonecrosis maxilar ocasionada por medicamentos se presenta en el área lingual posterior de la mandíbula, donde la oclusión de los molares y la carga axial de las fuerzas oclusales se dirigen a la corteza lingual. También es importante mencionar que las cargas oclusales en pacientes bruxistas se relacionan con el desarrollo de osteonecrosis.²⁵

ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal está ligada a inflamación crónica, ya que aumenta la tasa de recambio óseo por los osteoclastos del hueso alveolar, lo que lleva a la necrosis del hueso si se encuentra en su contenido bifosfonatos o una disminución de la población de osteoclastos en el caso del denosumab. Es así como la enfermedad periodontal es considerada un factor iniciador o contribuyente a otro factor como lo es la oclusión traumática o una extracción dental, para el desarrollo de osteonecrosis.²⁵



Imágenes 26 y 27. Vista clínica de MRONJ asociada a periodontitis (26), aspecto radiográfico (27). (Tomado de Nicolatou-Galitis et al. "Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review")¹³

CIRUGÍAS DEL HUESO ALVEOLAR

Otros tratamientos dentales invasivos que implican un trauma al hueso alveolar como lo son: biopsias de hueso alveolar, alargamientos de corona, cirugía periodontal ósea y colocación de implantes, llevan al desarrollo de osteonecrosis maxilar, ya que la remodelación ósea en el consumo de ciertos medicamentos no permite que esta se lleve a cabo y genera osteonecrosis.²⁵



CAPÍTULO 4. MEDICAMENTOS ASOCIADOS A OSTEONECROSIS MAXILAR MEDICAMENTOSA

Son diversos los medicamentos que conducen a la aparición de osteonecrosis maxilar, principalmente se ha descubierto y estudiado la relación del desarrollo de la enfermedad con la terapia de medicamentos antirresortivos como los bifosfonatos alendronato y zoledronato,²¹ anticuerpos monoclonales activadores del receptor del ligando del factor nuclear KB (RANKL) como denosumab^{21,28} y romosozumab,²¹ además de fármacos antiangiogénicos inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular como bevacizumab²⁸ e inhibidores del receptor de tirosina quinasa como sunitinib.²⁸

4.1 ANTIRRESORTIVOS.

4.1.1 BIFOSFONATOS

ESTRUCTURA

Los bifosfonatos son similares sintéticos del pirofosfato inorgánico (por sus siglas en inglés PPI) el cual es un subproducto de reacciones metabólicas que encontramos en el plasma y la orina. A diferencia del pirofosfato inorgánico que contiene enlaces fosfodiéster (P-O-P) que conectan los dos grupos fosfatos, los bifosfonatos se encuentran integrados por dos grupos fosfato unidos por enlaces fosfometileno a un átomo de carbono central, este tipo de enlace brinda estabilidad y resistencia.²⁹ La configuración P-C-P de los bifosfonatos es como su columna vertebral, y a partir del carbono central se ramifican dos cadenas laterales denominadas R₁ y R₂. Un grupo hidroxilo (-OH) conforma la cadena R₁, en el caso de R₂ su conformación es distinta y es gracia a ella la actividad farmacológica y la capacidad antirresortiva del bifosfonato.²⁹

Los bifosfonatos simples fueron pioneros en usarse clínicamente, además presentan gran parecido con los pirofosfatos inorgánicos. En este tipo de

bifosfonatos su cadena lateral R₂ la conforma un átomo de cloro (Cl) o bien un átomo de hidrógeno (H) tal como se presenta en el clodronato o medronato respectivamente, también R₂ puede tener un grupo metilo (CH₃) como en el caso del etidronato.²⁹

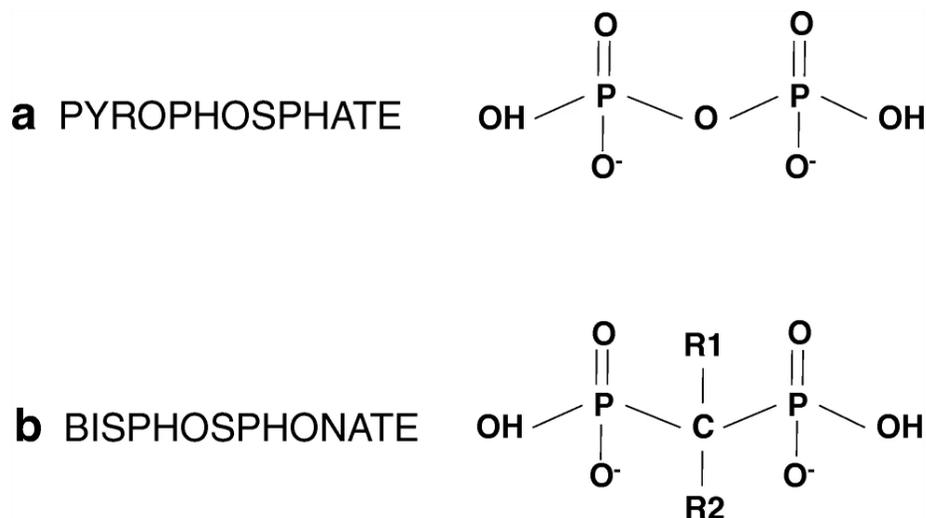


Imagen 28. Estructura química del pirofosfato y del bifosfonato. (Tomado de Billington y Reid "Benefits of Bisphosphonate Therapy: Beyond the Skeleton")¹⁴

En años posteriores al inicio del uso farmacológico de los bifosfonatos, entre los años 1970 y 1980 se desarrollaron bifosfonatos con mayor potencia que el etidronato y el clodronato, es así como surgieron el pamidronato, alendronato, ibandronato y zoledronato. Los bifosfonatos de las nuevas generaciones presentan cadenas laterales R₂ con mayor complejidad y volumen que los bifosfonatos simples y una característica de suma importancia es que poseen un átomo de nitrógeno en una cadena alquilo o un grupo heterocíclico, de ahí parte su denominación de bifosfonatos que contienen nitrógeno (por sus siglas en inglés N-PB). En el caso del nitrógeno que presentan los bifosfonatos, su distancia y orientación que mantiene con los grupos fosfonato, como la longitud de la cadena aminoalquilo o la posición del nitrógeno en un anillo heterocíclico, proporcionan la potencia antirresortiva.²⁹



Los bifosfonatos tienen la cualidad de ser quelantes de iones metálicos divalentes a pH neutro, en especial de iones de calcio, esto por medio de los grupos fosfonato que se encuentran cargados negativamente, además por el grupo -OH en la cadena lateral. Considerando su característica de unión al calcio, se unen con gran afinidad a superficies expuestas de mineral óseo de hidroxiapatita. Destaca que los osteoclastos tienen la capacidad de internalizar y liberar una cantidad considerable de bifosfonatos durante la resorción ósea.²⁹

MECANISMOS DE ACCIÓN BIFOSFONATOS SIMPLES (PB)

El mecanismo por el cual actúan los bifosfonatos simples sobre los osteoclastos se descubrió a partir del trabajo con el bifosfonato de metileno conocido como medronato para el estudio de pH intracelular en amebas del moho *Dictyostelium*.²⁹

A partir de los estudios antes mencionados se dilucido el mecanismo de acción de los bifosfonatos simples. Este tipo de fármacos tienen la capacidad de penetrar en los osteoclastos por endocitosis, posteriormente los osteoclastos metabolizan los bifosfonatos en una clase de análogos de ATP (en inglés adenosine triphosphate) que son análogos de AppCp.²⁹

La creación de nucleótidos AppCp procedentes de bifosfonatos ocurre a través de una reacción inversa catalizada por aminoacil-tRNA sintetetas, las enzimas necesarias para la síntesis de proteínas.²⁹

Los metabolitos de nucleótidos de tipo AppCp de bifosfonatos se parecen al ATP, pero su grupo metileno β -Y no se puede hidrolizar, por lo cual no puede reemplazar al ATP como principal fuente de energía. Los AppCp son resistentes a metabolizarse y se acumulan en el citosol inhibiendo enzimas y procesos intracelulares que dependen de ATP que son indispensables para la función y vida de los osteoclastos. Además, los nucleótidos AppCp al limitar al



ATP provocan la ruptura de la membrana mitocondrial, liberando citocromo C y llevando a apoptosis.²⁹

BIFOSFONATOS QUE CONTIENEN NITRÓGENO (N-PB)

A partir del año 1990 se realizaron estudios y descubrimientos que buscaban aclarar el mecanismo por el cual actúan los bifosfonatos que contienen nitrógeno. En el año 1992 se encontró que el ibandronato y el incadronato bloquean la síntesis del colesterol a partir del mevalonato al inhibir la escualeno sintasa, una enzima en la rama de los esteroides de la vía del mevalonato, en años posteriores se descubrió que otros bisfosfonatos como el pamidronato y alendronato también interfieren en la síntesis del colesterol en los macrófagos pero sin afectar la escualeno sintasa, lo que sugirió que interfieren en una enzima más arriba en la vía del mevalonato.²⁹

Los bifosfonatos actúan en la interrupción de la vía del mevalonato por las estatinas, la interrupción es causada a partir del impedimento de la producción de lípidos isoprenoides necesarios para la prenilación de proteínas. La prenilación es un tipo de modificación de proteína en todas las células para el direccionamiento de membrana y el funcionamiento de las proteínas, en especial el grupo de las GTPasas como Rho, Rac y Rab. Estas proteínas son importantes porque dirigen la adhesión celular, la polarización, el tráfico vesicular, la formación de membranas y la supervivencia celular, todas ellas funciones necesarias para llevar a cabo la resorción ósea por los osteoclastos.^{29,30,31}

Posterior a las investigaciones antes mencionadas, se descubrió la enzima diana en la vía del mevalonato, la farnesil difosfato sintasa, por sus siglas en inglés FPP o también conocida como FDPS, la cual es una enzima de importancia en la biosíntesis de lípidos y colesterol isoprenoides. También se ha descubierto que los N-PB influyen en otras enzimas como isopentenil

difosfato isomerasa (en inglés IPP) y la geranylgeranyl difosfato sintasa (por sus siglas en inglés GGPP), así como también la escualeno sintasa.²⁹

El mecanismo exacto de cómo los N-PB inhiben la FPP sintasa se encuentra basado en la unión de los N-PB en uno de los dos sitios de acoplamiento del sustrato e involucran: 1) el posicionamiento de la cadena lateral R₂ en la hendidura hidrófoba que presenta un lípido isoprenoide y 2) la unión de los grupos fosfonato de N-PB a un grupo de iones de magnesio que en estado normal interactúan con la fracción pirofosfato de DMAPP/GPP. La unión de N-PB en el primer sitio de acoplamiento del sustrato, junto con una molécula de difosfato de isopentenilo (por sus siglas en inglés IPP) en el segundo sitio, provoca un cambio conformacional en la enzima, “bloqueando” la proteína casi irreversiblemente en una conformación inactiva, así inhibiendo la actividad de la enzima.^{29,30}

CLASIFICACIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

Como lo menciona autores como Matsumoto y Endo,³² los bifosfonatos pueden ser clasificados en dos grupos según las diferencias en la cadena lateral: no nitrogenados o de primera generación como en el caso del etidronato, tiludronato y clodronato; y bifosfonatos nitrogenados (N-PB) los cuales a su vez se pueden dividir en segunda generación o alquil-amino BP como lo son el pamidronato, alendronato e ibandronato; y tercera generación o N-PB heterocíclicos como lo son risedronato, zoledronato y minodronato.^{32,33}

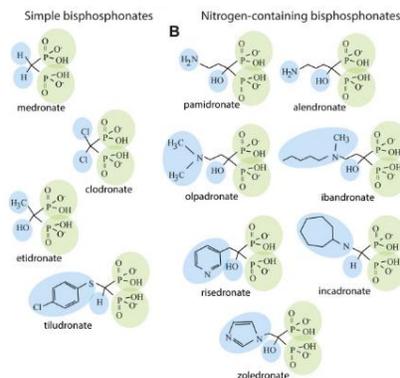


Imagen 29. Estructura de los bifosfonatos simples y de los N-PB. (Tomado de Rogers et al. “Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton”)¹⁵



4.2 ANTIANGIOGÉNICOS

La angiogénesis es el establecimiento de vasos nuevos a partir de la vasculatura existente, indispensable para el crecimiento de tumores sólidos y la progresión del cáncer. La activación de las vías de señalización proangiogénicas, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)/VEGFR, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)/PDGFR y la señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)/FGFR ocurre frecuentemente en el microambiente tumoral (TME por sus siglas en inglés) y lleva a la angiogénesis hiperactiva. Considerando la información anterior, las cascadas proangiogénicas antes mencionadas se han identificado como dianas para la terapia antiangiogénica.³⁴

Bendavid y Modesto³⁵ reportan que los principales tratamientos antiangiogénicos sistémicos son los anticuerpos monoclonales humanizados, con acción directa sobre VEGF como lo es el bevacizumab; y los inhibidores de la tirosina quinasa como el sunitinib, sorafenib, axitinib, cabozantinib, regorafenib, levantinib, pazopanib, los cuales actúan intracelularmente al unirse competitivamente a los sitios de unión de ATP en la porción intracelular del receptor, bloqueando así la transducción de la señal proangiogénica resultante de la unión de VEGF a su receptor.³⁵

INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR BEVACIZUMAB

El fármaco bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que tiene la característica de dirigirse al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Al alejar a VEGF de su receptor respectivo, bevacizumab logra suprimir la angiogénesis, el desarrollo y la metástasis tumorales. Bevacizumab lleva a cabo la supresión del desarrollo de vasos sanguíneos recién reclutados.^{10,36} Este fármaco fue aprobado en EU por la FDA en el año 2004 como tratamiento de cáncer colorrectal metastásico.¹⁰ La hipótesis sobre



la relación de la terapia con bevacizumab y el desarrollo de osteonecrosis parte de la cicatrización de heridas mediada por una angiogénesis alterada, Estilo et al.¹⁰ en el año 2008 sugirieron que la propiedad antiangiogénica de bevacizumab podría comprometer la integridad de los microvasos en la mandíbula y provocar un compromiso subclínico de la osteona. El trauma del cepillado dental o la masticación podrían aumentar la demanda del hueso comprometido para repararse a sí mismo, lo que resultaría en necrosis ósea localizada, muerte del periostio, y finalmente hueso necrótico expuesto.¹⁰ Es así como bevacizumab se relaciona con el desarrollo de MRONJ, cabe destacar que Disel et al.³⁷ comentan que el potencial de desarrollo aumenta cuando bevacizumab se usa simultáneamente con un bifosfonato, sin olvidar que también en solitario el fármaco puede generar osteonecrosis.³⁷

INHIBIDORES DEL RECEPTOR TIROSINA QUINASA

Los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI por sus siglas en inglés) son agentes que suprimen la activación de proteínas que promueven la progresión tumoral por medio de cascadas de transducción de señales.³⁸ El desarrollo de los fármacos TKI se basa en la inhibición de la angiogénesis que produce indirectamente la muerte de células tumorales.³⁹

SUNITINIB

El malato de sunitinib es una molécula que actúa como inhibidor de la quinasa, tiene la cualidad de poseer un anillo aromático plano que imita el grupo adenina del trifosfato de adenosina (ATP), este se une al punto de unión de ATP para obstruir la función de la quinasa. Sus propiedades antiangiogénicas se deben a sus características estructurales y que lo convierten en un fármaco para el tratamiento del carcinoma hepatocelular.⁴⁰

Sunitinib es potente debido a que inhibe la tirosina quinasa, con lo cual muestra acciones antitumorales y antiangiogénicas. Su mecanismo de acción actúa

sobre las células endoteliales que expresan los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), donde la unión de VEGF a VEGFR da como resultado la dimerización de VEGFR y la activación del dominio quinasa intracelular de VEGFR, que demanda ATP; el sunitinib penetra en el citoplasma de las células y compite por ATP por el sitio de unión de ATP de VEGFR, es así como en presencia de sunitinib el VEGFR activado ya no puede activar su dominio de quinasa intracelular, ocasionando que se inhiba la señalización celular.⁴⁰

Autores como Koch et al.¹³ y Hoefert y Eufinger⁴¹ reportan la asociación entre el desarrollo de osteonecrosis maxilar con el uso de una terapia con sunitinib, el primer autor reporta la aparición de osteonecrosis posterior a 1 año de terapia exclusiva con sunitinib debido a un carcinoma de células renales;¹³ el segundo autor reporta tres casos de osteonecrosis maxilar en pacientes cuya característica destacada es un tratamiento farmacológico con sunitinib.⁴¹

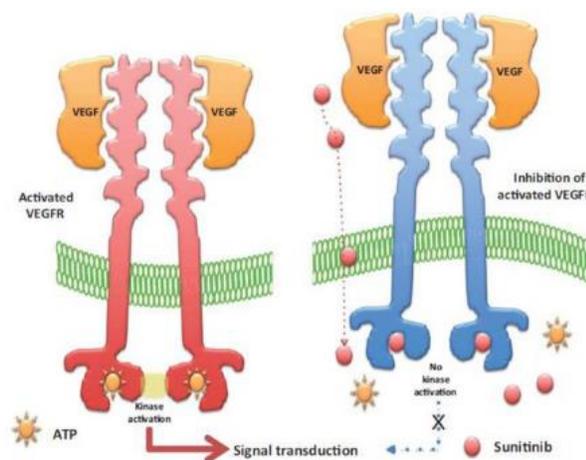


Imagen 30. Mecanismo de acción del sunitinib. (Tomado de AboulMagd y Abdelwahab "Analysis of sunitinib malate, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor: A critical review")¹⁶

4.3 DENOSUMAB

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al activador del receptor de citocinas del ligando del factor nuclear kappa β (RANKL),^{42,43} un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral esencial para la osteoclastogénesis,⁴³ es por medio de esta unión que evita que RANKL active su receptor de osteoclastos denominado RANK.⁴² La reducción de la interacción entre RANK -RANKL inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que lleva a la disminución de la resorción ósea.⁴² Una diferencia clara entre el denosumab y los bifosfonatos es que este no se incrusta al tejido óseo, en cambio se une a RANK en el líquido extracelular.⁴²

Se ha reportado la aparición de osteonecrosis maxilar en pacientes tratados con denosumab, además se ha planteado que el desarrollo de osteonecrosis por denosumab es equivalente a la aparición de la enfermedad ocasionada por el consumo de bifosfonatos.¹³

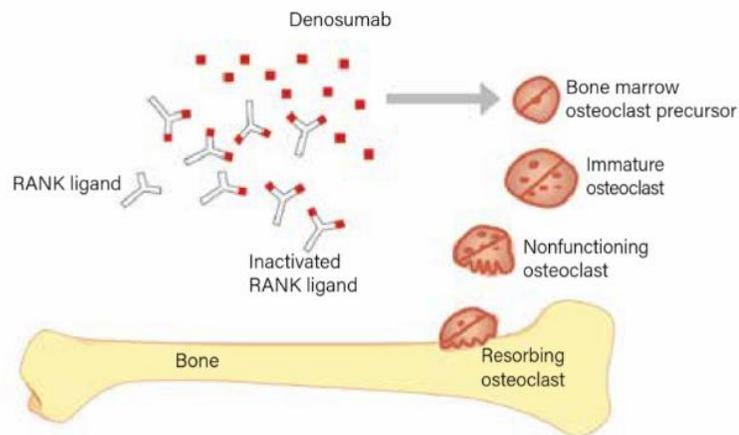


Imagen 31. Mecanismo de acción del denosumab en el hueso. (Tomado de Marx "Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws. How to Diagnose, Prevent, and Treat It")¹⁷



CAPÍTULO 5. PREVENCIÓN DEL DESARROLLO DE OSTEONECROSIS MEDICAMENTOSA

Es importante como dentistas conocer y aplicar las medidas necesarias en la prevención del desarrollo de la osteonecrosis maxilar por medicamentos, ya que a partir de su aplicación se logra evitar la aparición de la enfermedad y en caso de presentarse delimitar los daños que pueda ocasionar en el paciente.⁴⁴

Di Fede et al.⁴⁵ mencionan que la prevención primaria, en el caso de la odontología, tiene como objetivo principal eliminar los factores de riesgo bucodentales, además de dirigirse a restaurar y/o mantener una buena salud bucodental y reducir el riesgo de aparición de patologías. Señala que el enfoque de la prevención primaria es aún mayor cuando se tiene un paciente que demanda proteger su salud bucal ante el riesgo de desarrollar MRONJ, resaltando el control de los factores de riesgo que lleven a la enfermedad.⁴⁵ Coincidiendo con Di Fede y sus colaboradores,⁴⁵ Patel et al.⁴⁶ afirman que el tener un conocimiento de los factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de osteonecrosis maxilar permite identificar a los pacientes que demanden regímenes especiales de vigilancia y prevención.⁴⁶

Hoy en día la prevención primaria de la osteonecrosis medicamentosa no solo debe limitarse a las acciones que el cirujano dentista lleve a cabo previo al inicio de un tratamiento con fármacos relacionados a su desarrollo, la prevención primaria debe realizarse durante y después del tratamiento con agentes antirresortivos y antiangiogénicos.⁴⁵

5.1 PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS MEDICAMENTOSA PREVIO AL TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO

El médico tratante y el odontólogo tienen un papel crucial en la prevención primaria.⁴⁵ Es el médico quien debe encargarse de informar a los pacientes



previo al inicio del tratamiento, sobre el riesgo de desarrollar osteonecrosis maxilar medicamentosa,^{45,46} además de alentar a los pacientes a acudir a una cita y valoración dental anticipada al inicio del tratamiento farmacológico.⁴⁶ La AAOMS enfatiza la importancia de realizar un trabajo multidisciplinario para la atención de pacientes que reciben una terapia antirresortiva.²¹

Campisi et al.⁴⁷ aconsejan en la atención dental llevar a cabo buenas prácticas sobre el manejo de MRONJ.⁴⁷ En la misma línea, la AAOMS en su documento de posición del año 2022,²¹ recomienda realizar una planificación del tratamiento preventivo a desarrollar,²¹ considerando los factores de riesgo que presenta el paciente que aumentan su probabilidad de presentar osteonecrosis.^{45,48}

PACIENTES ONCOLÓGICOS

Como inicio de actividades preventivas en pacientes oncológicos, la AAOMS²¹ y otros autores como Nicolatau-Galitis et al.,⁴⁴ Di Fede et al.,⁴⁵ y Campisi et al.⁴⁷ recomiendan la realización de un examen completo de la cavidad oral y una evaluación radiográfica.^{21,44,45,47} Además de informar y sensibilizar a los pacientes sobre los riesgos que conlleva su medicación para el desarrollo de osteonecrosis, así como alentarlos a llevar un seguimiento dental cada 4 meses procurando el cuidado de tejidos blandos y duros.⁴⁵

Dentro de la terapia preventiva no invasiva indicada en el pretratamiento se encuentran terapéutica periodontal como la profilaxis dental,²¹ educación en salud oral (técnica de cepillado, uso de cepillos interdetales, uso de hilo dental),⁴⁹ instrucción de limpieza de prótesis dentales e implantes, así como ferulización periodontal para dientes con movilidad grado 1 o 2 en pacientes con buena higiene dental y extracción de dientes con estas características en pacientes con mala higiene,⁴⁴ además de control de caries, odontología restauradora conservadora y terapia de conductos no quirúrgica,²¹ en el caso de tratamientos de prostodoncia es fundamental llevar a cabo un control de la

prótesis, donde se debe buscar la examinación de áreas de trauma de la mucosa.²¹

En el caso de las actividades preventivas invasivas se consideran dentro de este apartado tratamientos como cirugías dentoalveolares, además de cirugía periodontal y cirugía endodóntica, cabe destacar que se debe reducir al mínimo la manipulación ósea y favorecer la cicatrización por primera intención.⁴⁵ Se aconseja que posterior al tratamiento quirúrgico dental, el inicio de fármacos relacionados a MRONJ deba aplazarse al tiempo de cicatrización del tejido blando, el cual se considera en un tiempo entre 45 a 60 días.⁴⁵ En el caso de tratamientos como cirugía de implante, cirugía ósea periimplante y cirugía mucogingival, se podrían considerar como tratamientos contraindicados, ya que su principal objetivo es estético y rehabilitador, y no eliminar cualquier foco de infección que se encuentre en la cavidad oral.⁴⁵

Según Di Fede et al.⁴⁵ los tratamientos dentales invasivos y no invasivos previos al inicio con agentes antirresortivos y antiangiogénicos deben favorecer la atención a focos de infección.⁴⁵



Imagen 32. MRONJ asociada a periodontitis. La importancia de las actividades preventivas para evitar el desarrollo de la enfermedad en presencia de factores locales. (Tomado de Nicolatou-Galitis et al. "Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresortives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review")¹³



PACIENTES NO ONCOLÓGICOS

Los pacientes no oncológicos que demandan el inicio de una terapia antirresortiva, presentan un riesgo menor de desarrollo de osteonecrosis maxilar, por lo cual la urgencia de una salud dental no es crucial previo al inicio del tratamiento.²¹ Sin embargo, previo al inicio del tratamiento antirresortivo es importante informar al paciente sobre el desarrollo de MRONJ,²¹ así mismo se recomienda realizar tratamientos quirúrgicos como cirugía dentoalveolar, endodoncia quirúrgica y tratamientos periodontales quirúrgicos;⁴⁵ también la realización de tratamientos no quirúrgicos como endodoncia, odontología restauradora, tratamiento periodontal⁴⁵(técnica de cepillado, uso de hilo dental, uso de cepillos interproximales).⁴⁹

En el caso de tratamientos como rehabilitación protésica con o sin implantes u ortodoncia son considerados como tratamientos posibles, ya que su riesgo es bajo y aún desconocido para ocasionar MRONJ.⁴⁵

5.2 PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS MEDICAMENTOSA DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO

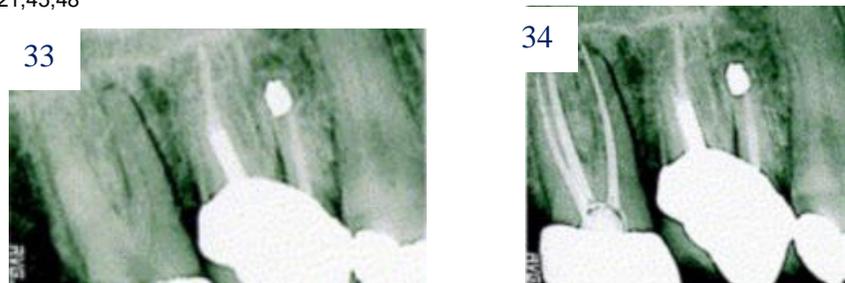
PACIENTES ONCOLÓGICOS

Durante la fase de tratamiento con medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos se recomienda continuar con el mantenimiento de una buena higiene oral por parte de los pacientes oncológicos, además de evitar en lo posible tratamientos invasivos que impliquen una lesión ósea directa.^{21,44}

Se encuentran indicados tratamientos preventivos equivalentes a la fase de pretratamiento, tales como odontología restauradora, la cual no solamente se encuentra indicada, es de importancia en la reducción de la propagación de procesos infecciosos, pero debe llevarse a cabo considerando puntos como el

uso de enjuague dental antiséptico para reducir la carga bacteriana, uso de anestesia vasoconstrictora y uso de dique de goma, evitando traumatismos en la mucosa en la colocación de las grapas alrededor del diente; además se aconseja tratamientos de conductos, en los cuales se debe evitar exceder los límites del conducto radicular con los instrumentos y el material de obturación; también deben llevarse a cabo tratamientos periodontales no quirúrgicos, que tienen como objetivo eliminar la placa y el cálculo dental. Se recomienda programar un periodo de seguimiento de 4 meses para los pacientes oncológicos bajo tratamiento con medicamentos relacionados a MRONJ; así mismo se encuentra indicado el tratamiento con prótesis dentales, en el caso de las prótesis removibles se tiene que tener cuidado en reducir la presión de la prótesis sobre la mucosa oral y maximizar la estabilidad para evitar traumas posteriores en la mucosa, se sugieren citas de control cada 4 meses en pacientes portadores de prótesis removible total o parcial, en el caso de la prótesis fija se recomienda el uso de márgenes supragingivales que faciliten la limpieza e higiene del paciente.⁴⁵

Por el contrario, tratamientos como cirugía de colocación implantes dentales y cirugía ósea periimplantaria se encuentran contraindicadas en este grupo de pacientes.^{21,45,48}



Imágenes 33 y 34. Presencia de pulpitis irreversible con periodontitis apical aguda en paciente bajo tratamiento con pamidronato y zoledronato, se opta por tratamiento de conductos (33); aspecto postendodoncia (34). (Tomado de Katz "Endodontic Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws: A Report of Three Cases")¹⁸



En caso de que se presenten infecciones orales que no puedan controlarse y demanden procedimientos quirúrgicos como cirugía dentoalveolar, periodontal o endodóntica, autores como Nicalatau-Galitis et al.⁴⁴ y Di Fede et al.⁴⁵ mencionan que este tipo de terapia se encuentra indicada para este grupo de pacientes,^{44,45} recomendando que el dentista se ponga en contacto con el médico tratante para evaluar el riesgo de desarrollo de MRONJ,⁴⁴ además de informar al paciente de los riesgos de desarrollo de osteonecrosis derivada del tratamiento quirúrgico.²¹ En el caso de pacientes de bajo riesgo las extracciones simples y las cirugías que no impliquen osteotomía se pueden realizar dentro del ámbito de atención dental primaria, caso contrario ocurre en pacientes que presentan riesgo elevado de desarrollo de MRONJ, a quienes se les debe de referir a un centro de cirugía oral y maxilofacial o de oncología oral, donde se les brindará la atención quirúrgica correspondiente.⁴⁴ En pacientes que serán sometidos a tratamientos dentales invasivos se recomienda el uso de medidas preventivas, la Sociedad Italiana de Cirugía Oral y Maxilofacial (SICMF) y la Sociedad Italiana de Patología y Medicina Oral (SIMPO) proponen un protocolo que combina profilaxis y procedimientos quirúrgicos. Para extracciones dentales se indica una profilaxis basada en el uso de un enjuague bucal de clorhexidina al 0,12%, tres veces al día, iniciando su uso 7 días antes del tratamiento quirúrgico acompañado con el consumo de un antibiótico como la ampicilina/sulbactam y el metronidazol administrado un día antes de la intervención y por lo menos 6 días después de la cirugía.⁴⁵ Nicolatau-Galitis et al.⁴⁴ mencionan que el antibiótico a elegir debe ser capaz de penetrar el hueso y recomiendan el uso de penicilina y amoxicilina con o sin ácido clavulánico.⁴⁴ El protocolo de la SICMF sugiere el uso de anestesia local sin adrenalina, así como el uso de equipos quirúrgicos de ultrasonido.⁴⁵ Durante el postoperatorio la SICMF y la SIMPO indican que se acompañará de enjuague bucal con clorhexidina al 0,12%, tres veces al día por 15 días



posteriores al procedimiento; además del uso de ácido hialurónico en forma de gel, tres veces al día por 15 días, como promotor de crecimiento. En el caso de la indicación de extracciones múltiples en este grupo de pacientes se sugiere proceder de un diente a la vez, sobre todo si no se suspenden los medicamentos relacionados a MRONJ.⁴⁵

En los últimos años se han presentado propuestas quirúrgicas auxiliares en la prevención del desarrollo de osteonecrosis maxilar, como lo es el uso de láser Nd:YAG de bajo nivel y el uso de plasma rico en factor de crecimiento (PRFG por sus siglas en inglés) y fibrina rica en plaquetas leucocitarias (L-PRF por sus siglas en inglés), siendo la aplicación de PRFG y L-PRF prometedora en la reducción de la incidencia de osteonecrosis maxilar postextracción dental.⁴⁵ En el caso de la realización de tratamientos quirúrgicos periodontales y/o endodónticos el protocolo de recomendaciones aplicadas en cirugía dentoalveolar debe efectuarse de igual manera, destacando la profilaxis médica y la mínima manipulación ósea.⁴⁵

PACIENTES NO ONCOLÓGICOS

Dentro de este grupo de pacientes no se encuentra contraindicada la cirugía dentoalveolar electiva.²¹ Sin embargo, la cantidad de riesgo que suman el desarrollo de MRONJ en estos pacientes, se encuentra dada por los factores de riesgo antes mencionados en el capítulo 3.⁴⁵

DI Fede et al.⁴⁵ establecen que los pacientes no oncológicos pueden dividirse en dos grupos para la atención dental durante la fase de tratamiento:

- Pacientes Clasificación A. Inicio de tratamiento farmacológico desde 6 meses hasta 3 años, paciente no refiere factores de riesgos sistémicos y/o locales. Riesgo bajo a desarrollo de MRONJ.⁴⁵
- Pacientes Clasificación B. Inicio de tratamiento farmacológico mayor a 3 años o menor a este tiempo, pero acompañado de factores de riesgos sistémicos o Locales. Riesgo elevado de desarrollar MRONJ.⁴⁵



Considerando lo anterior, la clasificación A y B son candidatos a tratamientos quirúrgicos como extracciones dentales, cirugía periodontal y endodóntica que tengan como finalidad disminuir brotes infecciosos y devolver salud. En el caso especial de la clasificación B se deben de tomar precauciones, ya que son considerados similares a los pacientes oncológicos, por ello se debe optar por antibioticoterapia profiláctica y proceder diente a diente, así mismo es aconsejable uso de terapia con láser Nd:YAG y empleo de concentrados de plaquetas autólogos en el sitio de extracción. Después del retiro de suturas, monitorear al paciente clínica y radiográficamente a 1, 3, 6 y 12 meses.⁴⁵

En el caso de tratamientos periodontales, de endodoncia y odontología restauradora se encuentran indicados durante el consumo de fármacos asociados a MRONJ. En el caso de tratamientos de ortodoncia, es posible llevarlos a cabo.⁴⁵

VACACIONES DE MEDICAMENTOS

A partir del tratamiento de cirugías dentoalveolares en pacientes con consumo de medicamentos asociados a osteonecrosis se inició la práctica de vacaciones de medicamentos para disminuir el riesgo de MRONJ,²¹ el objetivo de las vacaciones es reducir el riesgo de un evento adverso y debe ser compatible con las patologías de base del paciente y autorizadas por el prescriptor.⁴⁵ Puede llevarse a cabo de dos formas, la primera, suspender el fármaco durante un periodo de forma profiláctica antes de la cirugía dental y la segunda es suspender el fármaco después de que se produzca MRONJ.⁴⁸ La suspensión cuando se encuentre permitida se termina cuando el tejido se encuentre cicatrizado.⁴⁵

Sin embargo, actualmente se carece de evidencia científica que compruebe su efectividad, ya que los reportes de estudio que muestran resultados del empleo de esta técnica son insuficientes para determinar su efectividad.^{21,45}

5.3 ESTUDIO DIAGNÓSTICO PREDICTIVO DE OSTEONECROSIS MEDICAMENTOSA: TELOPÉPTIDO C

Los niveles séricos de telopéptido C-terminal (CTX) han sido empleados como biomarcadores del recambio óseo,⁵⁰ por lo anterior se convirtieron en una herramienta clínica para evaluar el riesgo de desarrollar MRONJ.⁵¹

CTX es un marcador biológico que mide la resorción y la remodelación ósea. El colágeno tipo I constituye mayormente la matriz ósea, y al degradarse durante la reabsorción ósea libera CTX.⁵¹ Considerando lo anterior, los pacientes que consumen antirresortivos como los bifosfonatos presentan una reabsorción ósea suprimida, disminuyendo los niveles de CTX.^{50,51} Marx et al.⁵² reportaron en el año 2007 que los niveles de telopéptido C-terminal en ayunas era un instrumento útil para la evaluación de riesgos y la planificación de tratamientos en pacientes que consumen antirresortivos. Su estudio se basó en 30 pacientes, a partir de los cuales se obtuvo la información de que los niveles de CTX en ayunas superiores a 150 picogramos por mililitro se relacionan con menor riesgo de osteonecrosis maxilar, de 100 a 150 pg/mL con un riesgo moderado y de 100 pg/mL con alto riesgo de desarrollar MRONJ posterior a la cirugía dentoalveolar. La publicación recomienda realizar cirugías cuando se alcance un nivel de 150 pg/mL o más y evitarlas cuando se presenten niveles de 100 pg/mL.⁵²

Sin embargo, no hay consenso en la literatura sobre el uso de los niveles de CTX como predictor del desarrollo de osteonecrosis, por lo cual no hay biomarcadores válidos para la toma de decisiones clínicas.²¹



Imagen 35. Exposición ósea ocasionada por MRONJ, paciente con valores de CTX 88 pg/mL. (Tomado de Marx et al. "Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment")¹⁹



CAPÍTULO 6. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE OSTEONECROSIS MEDICAMENTOSA

La elección del tratamiento de osteonecrosis medicamentosa se encuentra influenciado y es emitido posterior al diagnóstico y estadificación de la enfermedad, siempre buscando un tratamiento que sea eficaz en el manejo de la osteonecrosis.⁵³ Beth-Tasdogan et al.⁵⁴ señalan que el objetivo del tratamiento de MRONJ es controlar la infección, minimizar la progresión de la necrosis y promover la cicatrización del tejido.⁵⁴

Ruggiero y colaboradores²¹ en el Documento de Posición de la AAOMS sobre MRONJ comentan que la toma de decisiones sobre llevar a cabo un tratamiento no quirúrgico o quirúrgico dependerá de los factores de riesgo del paciente, destacando que ambos manejos son aceptables en cualquier etapa de MRONJ.²¹

6.1 TERAPIA NO QUIRÚRGICA

La terapia no quirúrgica se encuentra integrada por todas aquellas medidas y acciones terapéuticas o paliativas que no conlleven un tratamiento quirúrgico.⁵³ Dentro de los procedimientos que integran este tipo de tratamiento encontramos terapia con antibiótico y antiséptico, uso de pentoxifilina con tocoferol (PENTO), uso de teriparatida, terapia de ozono, terapia de oxígeno hiperbárico (HBO).^{21,53,54}

Su empleo puede llevar a la estabilización de la enfermedad o la curación en etapas tempranas. El objetivo de la terapia no quirúrgica se centra en el control del dolor y de la infección secundaria.²¹

6.1.1 TERAPIA CON ANTIBIÓTICO Y ANTISÉPTICO

La terapia con antibiótico y antiséptico para el tratamiento de la osteonecrosis medicamentosa se basa en el uso de colutorios antimicrobianos y la toma de antibióticos, con el fin de reducir y/o eliminar los síntomas agudos de infección que se desarrollan secundarios por contaminación del hueso expuesto.⁵⁵

Dentro de las indicaciones del tratamiento conservador se encuentran las características del paciente y el estadio de MRONJ, puede ocurrir que pacientes con un gran avance de la enfermedad no sean candidatos a una cirugía que ayude en el tratamiento, esto debido a condiciones patológicas o por enfermedades neoplásicas que disminuyen la esperanza de vida.⁵⁶

En el año 2005 Ficarra et al.⁵⁷ plantearon por primera vez un tratamiento conservador de la osteonecrosis maxilar, el cual consiste en un desbridamiento conservador del sequestro óseo, irrigación local con povidona yodada y enjuagues diarios con colutorio de clorhexidina al 0,12%, nimesulida oral y antibioticoterapia prolongada. El antibiótico seleccionado fue la amoxicilina con ácido clavulánico potásico a dosis de 875/125 mg, cada 12 horas por un tiempo de 20-30 días, además de nimesulida de 100 mg al día después de la comida por un lapso de 6-7 días. El tratamiento dio resultados favorables al limitar la enfermedad.⁵⁷ Montebugnoli et al.⁵⁸ sometieron un protocolo en pacientes sin evidencia de sequestro óseo a dosis de 875/125 mg de amoxicilina/clavunato de potasio cada 12 horas y metronidazol de 500 mg cada 8 horas. El resultado del estudio arrojó que es posible llevar un estado controlado de la osteonecrosis solo con medicación antibiótica.⁵⁸



Imágenes 36 y 37. Aspecto clínico de MRONJ previo al inicio con antibiótico y antiséptico (36), clínicamente estable la lesión osteonecrótica durante 8 meses de tratamiento conservador no quirúrgico (37). (Tomado de Ristow et al. "Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study")²⁰



6.1.2 TERAPIA CON OZONO (OZONOTERAPIA)

El tratamiento con ozono u ozonoterapia se ha empleado como adyuvante en el tratamiento de la osteonecrosis medicamentosa debido a sus propiedades antimicrobianas y precursoras de cicatrización de heridas, lo cual convierte a esta terapia en un tratamiento complementario en la reparación de los tejidos por limpieza de la lesión osteonecrótica y la cicatrización de la mucosa.⁵⁴

El ozono es un gas producido naturalmente por el aire atmosférico, pero en cambio el ozono médico es producido a partir del oxígeno.⁵⁹ El ozono se encuentra presente como un gas formado por tres átomos de oxígeno con una estructura cíclica.⁶⁰ El O_2 (oxígeno) molecular se fotodisocia en átomos de oxígeno individuales altamente reactivos, que son capaces de reaccionar con un O_2 para formar O_3 u ozono. La formación de ozono con fines médicos se realiza utilizando un generador al pasar oxígeno puro a través de un gradiente de alto voltaje de 5 a 13 mV, así el producto final es una mezcla de gases que contienen 95% de oxígeno y 5% de ozono. Es destacable que el ozono es un gas muy inestable y tiene una vida media de 40 minutos a 20 grados centígrados, por lo cual una vez generado no puede almacenarse y debe de emplearse inmediatamente.^{60,61}

Dentro de las acciones que el ozono realiza en el tratamiento de la osteonecrosis se encuentran la activación del metabolismo celular, reducción de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, aumento de la liberación de citocinas inmunosupresoras, reducción del estrés oxidativo mediante la inducción de la síntesis de enzimas antioxidantes y mejora en el suministro de oxígeno tisular mediante la acción hemorreológica, la vasodilatación y la estimulación de la angiogénesis.⁶²

De igual manera se ha asociado con la cicatrización de heridas crónicas o isquémicas, esta cualidad debida a sus propiedades antimicrobianas y antioxidantes, además de la bioestimulación. Esto es posible gracias a su capacidad para inducir estrés oxidativo, el cual estimula los mecanismos de



protección celular; además de dañar la envoltura de la célula bacteriana y la cápside viral; inhibir el crecimiento de hongos; e interferir con el ciclo reproductivo, por medio de procesos de peroxidación, impidiendo así el contacto del virus con la célula.⁶²

Además favorece a la concentración de los glóbulos rojos y la tasa de hemoglobina, la diapédesis y la fagocitosis, vigorizando el sistema de retículo-histiocitos. Cabe destacar que el estrés oxidativo aumenta la producción de interferón, que es un factor de necrosis tumoral e interleucina-2, activando así el sistema inmunitario.⁶²

Dentro de la terapéutica el ozono se presenta en tres vías:⁶³

- Ozono gaseoso.

El ozono gaseoso se administra de forma tópica mediante un sistema abierto o por medio de un sistema de succión sellado, se recomienda que el sistema sea preferente sellado debido a que así se evitan la inhalación del ozono y efectos adversos del gas.⁶³ La aplicación de ozono en este estado se asocia con la cicatrización de heridas orales.⁶³

- Agua ozonizada.

El ozono en su presentación como agua ozonizada tiene un poder alto para eliminar bacterias, virus y hongos al usarse como enjuague bucal,^{61,62} su acción como antiséptico es mejor que otros químicos y su costo resulta menor.⁶³ Al considerarse el ozono en su forma gaseosa como tóxico, el agua resulta una opción viable para su uso contra infecciones orales.⁶³

- Aceite ozonizado.

En la presentación de aceite ozonizado de girasol, el ozono se ha convertido en un agente antimicrobiano competitivo, ya que elimina estreptococos, estafilococos, enterococos, pseudomonas, escherichia coli y micobacterias.⁶³

En el año 2022 Di Fede et al.⁶² propusieron un protocolo de uso del ozono en el tratamiento de la osteonecrosis medicamentosa, lo denominan OZOPROMAF, obteniendo curación completa de 5 pacientes con MRONJ.⁶² Así cada día se reportan nuevos estudios y resultados del empleo de esta terapéutica.⁶³ Considerando los resultados favorables que se obtienen con el empleo de protocolo con ozono, es aconsejable su uso en el manejo de la osteonecrosis medicamentosa.⁶²



Imágenes 38 y 39. Aspecto inicial de MRONJ previo al inicio de tratamiento con ozonoterapia (38), mejoría de la lesión de MRONJ posterior a la ozonoterapia (39). (Tomado de Ripamonti et al. "Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study"²¹)

6.1.3 TERAPIA CON CÁMARA HIPERBÁRICA (OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA)

La terapia con oxígeno hiperbárico (HO₂) es complementaria y eficaz en situaciones donde se ve comprometida la cicatrización normal de las heridas.⁶⁴ Su uso mejora la calidad de vida de los pacientes con MRONJ, ya que aumenta la cicatrización, reduce el edema, la inflamación y el dolor.⁵³ Además su uso favorece la disponibilidad de oxígeno reactivo en el cuerpo y aumenta la señalización del recambio óseo.⁶⁵ Los efectos terapéuticos que genera la cámara hiperbárica son generados por un aumento del oxígeno en el plasma y los tejidos.⁶⁶



La oxigenoterapia hiperbárica se define según Devaraj y Srisakti⁶⁶ como la administración de oxígeno al 100% a un paciente colocado dentro de una cámara que ha sido presurizada a más de una atmósfera al nivel del mar. Según Re et al.⁶⁷ estiman que la presión de la oxigenoterapia es equivalente a 1,4 atmósferas absolutas.⁶⁷

El uso de la terapia con oxígeno hiperbárico se utilizó por primera vez en el año de 1970 en pacientes irradiados, posteriormente Marx popularizó este tipo de terapia en el tratamiento de la osteorradionecrosis, dando lugar al “protocolo de Marx” que se basa en el uso de esta terapia.⁶⁸

Dentro de los puntos favorables en el tratamiento de la osteonecrosis que presenta el uso de la terapia con oxígeno hiperbárico se encuentra el aumento de la presión parcial del oxígeno (PO₂) en los tejidos, lo que lleva en primer instancia a una mayor difusión del oxígeno en los tejidos y beneficios posteriores de esta acción, y segundo un aumento local de las concentraciones de RSN (por sus siglas en inglés de reactive nitrogen species) y ROS (por sus siglas en inglés de reactive oxygen species) los cuales presentan influencia en las vías de señalización en el proceso de curación de heridas e influyen en el metabolismo óseo por medio de la diferenciación de los osteoclastos.⁵⁵ Dentro de las indicaciones en odontología que presenta el uso de terapia con cámara hiperbárica se encuentran osteorradionecrosis, osteomielitis de maxilares, periodontitis, colocación de implantes en maxilares irradiados, además de osteonecrosis maxilar.⁶⁶ Por otro lado, dentro de las contraindicaciones para su uso se encuentran que el paciente padezca claustrofobia, embarazo, trastorno convulsivo y neumotórax no tratado.⁶⁶

La forma en que se administra el oxígeno hiperbárico requiere que el paciente (cámaras monoplaza) o los pacientes (cámara multiplaza) permanezcan de pie dentro de una cámara hiperbárica o dentro de un recipiente con una presión superior a la ambiental.^{67, 69}



Imagen 40. Paciente dentro de cámara hiperbárica. (Tomado de Freiberger “Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws”)²²

Freiberger⁷⁰ menciona en su publicación del año 2012 “What Is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen as an Adjunct to Surgery and Antibiotics” que el tratamiento de la osteonecrosis maxilar es exitosa bajo la administración de 40 dosis de 100% oxígeno hiperbárico con una presión de 2 atmósferas absolutas por 2 horas, 2 veces al día.⁷⁰

Di Fede et al.⁵³ comenta que el empleo de oxígeno hiperbárico seguido de un tratamiento quirúrgico, lleva a una tasa de éxito del 84% en promedio durante un periodo de 18 meses, llevando al paciente a una curación completa de la lesión de osteonecrosis, cobertura total de la mucosa, cese de los signos de infección y alivio asintomático.⁵³

6.1.4 TERAPIA CON PENTO (PENTOXIFILINA Y TOCOFEROL)

El uso de la terapia con Pentoxifilina y Tocoferol (PENTO) se utilizaba como tratamiento para la osteorradionecrosis,⁷¹ posteriormente fue empleada para la osteonecrosis debido a su capacidad para mejorar el flujo sanguíneo y sus propiedades antioxidantes.⁵⁴

La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina, se conoce que tiene efecto sobre el antifactor de necrosis tumoral α , aumenta la flexibilidad de los eritrocitos, produce vasodilatación e inhibe las reacciones inflamatorias.⁷²



Los tocoferoles son una clase de compuesto químico orgánico que consisten en fenoles metilados que actúan como vitamina E.^{72,73} Poseen efectos antioxidantes que favorecen la protección de las membranas celulares de la peroxidación lipídica, además inhiben parcialmente el factor de crecimiento transformante- β 1, reduciendo la inflamación y la fibrosis tisular.⁷³

El mecanismo de acción que presenta la terapia con PENTO en la osteonecrosis se relaciona con efectos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ya que regula a la baja la producción de citoquinas.^{71,72} Inhibe fibroblastos dérmicos, aumenta la actividad de la colagenasa y reduce la producción de interleucina IL-12 e IL-10.⁷¹

Seo et al.⁷³ señalan que la pentoxifilina es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (por sus siglas en inglés PDE) que inhibe la PDE del monofosfato de adenosina cíclico (por su siglas en inglés cAMP), así aumenta el cAMP y la adenosina-5'-trifosfato en los eritrocitos, generando la deformabilidad de los glóbulos rojos.⁷³ La pentoxifilina disminuye la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales, aumenta la producción de prostaciclina e inhibe la agregación plaquetaria. Todos los efectos anteriores inducen la dilatación capilar, disminuyendo la viscosidad de la sangre y mejorando el flujo sanguíneo periférico.⁷³

Epstein et al.⁷¹ mencionan que el tocoferol disminuye la fibrosis tisular y presenta una gran potencia en suprimir radicales de oxígeno que pueden reducir el daño causado por los radicales libres en la osteonecrosis.⁷¹ También se asocia con la eliminación de las especies reactivas de oxígeno que son generadas por estrés oxidativo, logrando así la protección de las membranas celulares e inhibiendo la expresión del gen TGF h y pro-colágeno. De igual manera el tocoferol tiene la capacidad de inhibir parcialmente el factor de crecimiento transformante- β 1.⁷³

La unión de la pentoxifilina con el tocoferol crea una sinergia que favorece su uso en el tratamiento de la osteonecrosis.⁷³

El primer reporte que se tiene sobre el uso del protocolo PENTO en el tratamiento de osteonecrosis maxilar lo reportan Epstein et al.⁷¹ en su artículo “Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series”, en dicho estudio los autores reportan 6 pacientes que padecían MRONJ y que fueron tratados con pentoxifilina y tocoferol de 400 mg dos veces al día, además de enjuagues dos veces al día por 30 segundos con clorhexidina al 0,12%. El uso de la terapia fue desde 3 meses hasta 19 meses, y el resultado del tratamiento fue una reducción del 74% del área de exposición ósea.⁷¹

Owosho et al.⁷⁴ y Seo et al.⁷³ reportaron que el tratamiento con PENTO llevó a eliminación del secuestro y resolución de hueso expuesto.^{73,74}

Varoni et al.⁷⁵ en el año 2021 reportan el uso del tratamiento PENTO, comentan que se obtuvieron resultados positivos con la terapia de 800 mg de pentoxifilina y 800 mg de tocoferol, ambos una dosis al día.⁷⁵

Hoy en día el uso del protocolo PENTO (pentoxifilina más tocoferol) en el tratamiento de la osteonecrosis medicamentosa aún se encuentra en estudio y faltan más investigaciones para asegurar su éxito, sin embargo, los reportes de casos publicados muestran que es una opción de terapia conservadora que presenta resultados favorables, y la cual si es posible sumar a un tratamiento conservador quirúrgico, llevando a la eliminación y control de MRONJ.^{71,72,73,76}

41



42



Imágenes 41 y 42. Radiografía donde se observa la lesión de MRONJ previa al inicio del tratamiento con PENTO (41), imagen posterior a 1 año de terapia (42). (Tomado de Owosho et al. "Pentoxifylline and Tocopherol in the Management of Cancer Patients with Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: an observational retrospective study of initial case series")²³

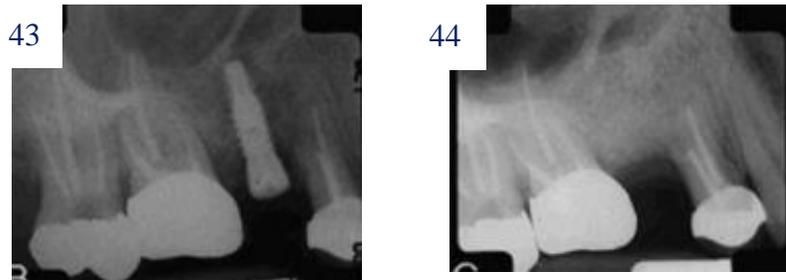
6.1.5 TERAPIA CON TERIPARATIDA

La teriparatida, también conocida como hormona paratiroidea humana recombinante [rhPTH (1-34)]⁷⁷ (por sus siglas en inglés TPDP) es un medicamento osteoanabólico que favorece la formación ósea. Se encuentra compuesto por los primeros 34 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana, la TPDP favorece la resorción ósea debido a la activación de los osteoclastos, además de la formación ósea por la activación, diferenciación y proliferación de los osteoblastos. Por las características anteriores se indica en situaciones que requieren la estimulación de la remodelación ósea.⁷⁸

El mecanismo por el cual se asocia con el tratamiento de la MRONJ se basa en la estimulación de los osteoblastos para promover la formación ósea, y de igual manera estimular a los osteoclastos para la reabsorción, regulando así la remodelación ósea. El tiempo y la dosis administrada de teriparatida, determinan cuando esta puede tener tanto efectos anabólicos como catabólicos en el hueso, dando lugar a que forme hueso nuevo o disuelva el calcio del hueso. TPDP tiene la capacidad de revertir los efectos antiresortivos de los bifosfonatos al promover la actividad de los osteoblastos y ayudar en la función metabólica de los osteoclastos.⁷⁸

Yoshiga et al.⁷⁹ en el año 2022 publicaron un estudio en el cual los pacientes recibieron dosis diarias de 20µg o semanales de 56,5 µg de teriparatida, su

consumo fue indicado hasta que el hueso se reparó y la lesión de MRONJ mejoró, mostrando curación de la enfermedad. Es importante mencionar que la terapia con teriparatida no debe exceder 2 años, debido a que su consumo genera osteosarcoma.⁷⁸ El tratamiento de osteonecrosis con teriparatida se considera alentador y exitoso, sin embargo, aún falta la publicación de más estudios con resultados favorables en el uso de esta terapia.⁸⁰



Imágenes 43 y 44. Radiografía previo al inicio del tratamiento con teriparatida (43), después de 1 año de tratamiento (44). (Tomado de Narongroeknawin et al. "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report")²⁴



6.2 TERAPIA QUIRÚRGICA

La terapia quirúrgica es una opción viable con altas tasas de éxito en todas las etapas de la osteonecrosis medicamentosa. Se han identificado casos de éxito asociados con la resección de lesiones de MRONJ.²¹ Así, autores como Ristow et al.⁸¹ comentan que la intervención quirúrgica temprana promete beneficios en los resultados de esta terapia frente a una terapia conservadora.⁸¹

Dentro de las consideraciones para la elección de un tratamiento quirúrgico se encuentran factores como edad, sexo, entorno social, estado de la enfermedad primaria, esperanza de vida, tipo del inhibidor de la resorción ósea que consume el paciente, vía de administración, tiempo de la administración y el tiempo de interrupción del tratamiento, todos estos puntos deben de tenerse en cuenta al dirigir el rumbo del tratamiento.⁸²

Albanese et al.⁵⁶ plantean que para seleccionar un tipo de terapéutica basada en una terapia quirúrgica, es posible apoyarse de la clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), comentan que en el caso de pacientes clasificados como ASA 3 o 4 y que se encuentren en un estadio 2 o 3 de MRONJ no es posible efectuar una terapia quirúrgica, debido al riesgo operatorio y al rechazo del tratamiento quirúrgico mismo, en cambio en pacientes con ASA 1 y 2 es posible considerar el tratamiento.⁵⁶

6.2.1 CIRUGÍA POR RESECCIÓN MARGINAL

6.2.1.1 SECUESTRECTOMÍA Y DESBRIDAMIENTO

La resección marginal es considerada como la eliminación del hueso necrótico, principalmente en el alvéolo, manteniendo parte del hueso maxilar.⁸³ Bajo las indicaciones para optar por este tipo de tratamiento encontramos la situación de fracaso de la terapia conservadora, donde se recomienda una intervención quirúrgica temprana;²¹ el caso de presencia de estadios más avanzados de osteonecrosis medicamentosa, ya que se sugiere optar por un tratamiento quirúrgico²¹ siempre y cuando la condición sistémica del paciente lo permita,

la presencia de comorbilidades, el nivel del dolor, los objetivos del tratamiento y la extensión de la enfermedad.^{56,83} En cambio se contraindica el uso de esta terapia en pacientes en los cuales sus comorbilidades y el estado sistémico comprometan la realización de un tratamiento quirúrgico.²¹ La tasa de éxito de la cirugía de resección marginal se estima en valores mayores al 50% de casos.⁸⁴ El éxito del tratamiento aumenta cuando se suma a la terapéutica el uso de plasma rico en proteínas (por sus siglas en inglés PRP).⁸⁴

Dentro de este tipo de terapia encontramos dos tipos de intervenciones, la secuestrectomía y el desbridamiento.^{54, 85}

La secuestrectomía es definida como la eliminación de secuestró en ausencia de una intervención quirúrgica adicional.⁸⁵ Un punto destacable de esta técnica es que se conserva el periostio y el hueso no afectado.⁵⁴

Williams y O’Ryan⁸³ comentan que independientemente del estadio de la enfermedad, se debe de eliminar cualquier secuestro óseo necrótico que manifieste encontrarse móvil.⁸³

El-Rabbany et al.⁸⁵ definen al desbridamiento como la extirpación quirúrgica del hueso necrótico, después de la exposición subperióstica de espesor total a los márgenes óseos sanos. Su cierre es por medio de cierre primario con el avance de colgajo mucoso o con el uso de colgajos locales.⁸⁵



Imágenes 45-48. Presencia de MRONJ (45,46), realización de desbridamiento de la lesión necrótica (47) y resultados de la terapia (48). (Tomado de Carlson y Basile “The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws”²⁵)



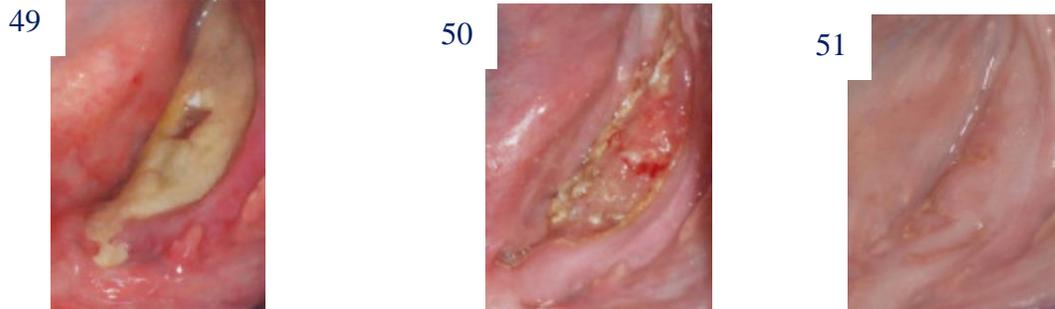
6.2.1.2 ADYUVANTES DE LA TERAPIA QUIRÚRGICA CONSERVADORA

LÁSER Er:YAG y Er,Cr:YSGG

Los láseres Er:YAG (erbium:yttrium-aluminum-garnet)⁸⁶ y Er, Cr: YSGG (erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium-garnet,) con longitudes de onda de 2490 y 2780 nm, respectivamente, presentan propiedades fotoablativas, al interaccionar con tejidos duros⁸⁷ y tejidos blandos,⁸⁸ este tipo de láseres han dado resultados favorables en el tratamiento quirúrgico convencional.⁸⁶ Dentro de los beneficios de emplear la terapia láser se encuentran sus efectos bactericidas, desintoxicantes y bioestimulantes, que favorecen la regeneración ósea y la cicatrización de heridas postquirúrgicas.⁸⁴

Este tipo de láseres tienen la cualidad de realizar una ablación ósea de forma eficaz sin producir efectos térmicos en tejidos adyacentes.⁸⁸ Su mecanismo de acción ocurre cuando el rayo láser penetra la superficie del tejido (0,1 mm) siendo mínimamente invasivo; la cualidad principal de estos láseres es una incisión precisa con un aumento mínimo de la temperatura comparándolo con instrumentos rotatorios tradicionales. Lo que ocurre a continuación es que el área del hueso irradiado con el rayo láser se disuelve con rapidez antes de que el calor llegue a los tejidos vecinos, mientras que el rociado de aire y agua logra mantener una temperatura baja en los tejidos, preservando los márgenes resecaados por carbonización.⁸⁷

El uso de ablación con láser Er:YAG guiada por fluorescencia de doxiciclina se ha convertido en una guía para visualizar el hueso necrótico durante el desbridamiento o resección quirúrgica, autores como Porcaro et al.⁸⁷ y Giovannacci et al.⁸⁹ reportan el uso combinado de estas dos técnicas, obteniendo resultados positivos. El uso en conjunto de estas técnicas da buenos resultados en el tratamiento de la osteonecrosis, ya que se logra la curación de la enfermedad y eliminación de la sintomatología que queja a los pacientes.^{87,89}



Imágenes 49-51. Aspecto inicial de la lesión de MRONJ (49), posterior a la segunda sesión de ablación y bioestimulación (50), cicatrización a 1 año de seguimiento (51). (Tomado de Porcaro et al. "Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw")²⁶

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO GUIADO POR FLUORESCENCIA

La fluorescencia es una herramienta que ayuda a distinguir el hueso sano del hueso necrótico en un abordaje quirúrgico. Esta técnica auxiliar consiste en la acumulación de tetraciclina en el hueso, esto ocurre cuando se ingiere el fármaco, comúnmente se indica doxiciclina de 100 mg, 2 veces al día por un periodo de 10 a 14 días. Este fármaco llega al hueso vital a través del flujo sanguíneo y provoca una pigmentación bajo luz ultravioleta de color amarillo-dorada brillante del hueso vital y una coloración blanca-azulada del hueso necrótico. Esta fluorescencia ayuda a la eliminación selectiva y precisa de hueso necrótico. La longitud de onda máxima de excitación/absorción de la doxiciclina oscila entre 390-425 nm, la longitud de onda de emisión máxima de la doxiciclina es 529 nm que cae en un espectro amarillo-verde.⁸⁷

Porcaro et al.⁸⁷ comentan que un filtro verde de 490-560 nm es ideal para resaltar la fluorescencia.⁸⁷



Imagen 52 y 53. Eliminación de lesión de MRONJ (52) y aspecto del hueso necrótico con fluorescencia (53). (Tomado de Giovannacci et al. "Clinical Differences in Autofluorescence Between Viable and Nonvital Bone: A Case Report With Histopathologic Evaluation Performed on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws")²⁷



CONCENTRADOS AUTÓLOGOS DE PLAQUETAS

Los concentrados autólogos de plaquetas, como el plasma puro rico en plaquetas (P-PRP, por sus siglas en inglés) y la fibrina pura rica en plaquetas (P-PRF en inglés)⁹⁰ se utilizan cada vez más para acelerar la regeneración y cicatrización de los tejidos y los huesos en cirugía oral.⁹¹ Sus usos abarcan desde regeneración ósea e injertos óseos en implantes, extracción de terceros molares y regeneración periodontal.⁹⁰

Es importante mencionar que existen cuatro subtipos de derivados de plaquetas, clasificados por sus propiedades de fibrina y células: plasma puro rico en plaquetas (P-PRP), plasma rico en leucocitos y plaquetas (L-PRP), fibrina pura rica en plaquetas (P-PRF) y fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF).⁹⁰

La fibrina rica en plaquetas (PRF) es un concentrado de plaquetas de segunda generación, descrito por primera vez en el 2000. Dentro de sus características que favorecen su uso en el tratamiento de MRONJ se encuentra la regulación de la inflamación y el estímulo de los factores quimiotácticos de la respuesta inmune. Contiene fibrina, plaquetas y leucocitos, secreta 3 citoquinas proinflamatorias (interleucina-1 β , interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- λ), una citoquina antiinflamatoria (interleucina-4) y un precursor de angiogénesis (factor de crecimiento del endotelio vascular). Se conoce que PRF promueve la angiogénesis, la multiplicación de fibroblastos y osteoblastos y la cicatrización.⁹²

Sus capacidades de regeneración del plasma rico en plaquetas (PRP) se debe a que liberan factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). Así tenemos que PDGF favorece la curación de tejidos duros y blandos al estimular la mitogénesis, la quimiotaxis y la producción de fibronectina. En cambio, VEGF alto en heridas estimula la formación de matriz ósea y favorece la neoangiogénesis. Por otro

lado, TGF-b favorece la quimiotaxis de fibroblastos y produce fibronectina y colágeno para reparar tejidos conectivos y regenerar tejidos óseos. Tenemos así que PRP acelera la cicatrización de heridas epiteliales, disminuye la inflamación de los tejidos, mejora la regeneración de los tejidos óseos y blandos y promueve la vascularización de los tejidos. Por sus características anteriores el plasma rico en plaquetas es una opción favorable adyuvante en el tratamiento de osteonecrosis medicamentosa.⁹¹



Imágenes 54-57. Vista inicial de la lesión de osteonecrosis maxilar (54), fibrina rica en plaquetas (55), colocación de fibrina rica en plaquetas en el área necrótica (56), resultado postquirúrgico (57). (Tomado de Soydan y Uckan "Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw With a Platelet-Rich Fibrin Membrane: Technical Report")²⁸

BIOESTIMULACIÓN CON LÁSER DE BAJO NIVEL (LOW-LEVEL LASER THERAPY -LLLT-)

La bioestimulación con láser o LLLT promueve la curación y la regeneración del hueso y la mucosa por medio de una mayor proliferación celular y reparación ósea, aumento de la proliferación y la diferenciación osteoblástica, de la vascularización y de la producción de prostaglandinas que se encuentran ligadas a la cicatrización ósea.⁸⁷

Las longitudes de onda que se consideran beneficiosas en el tratamiento bioestimulante corresponden a los láseres Nd:YAG y láser de diodo, su longitud de onda oscila entre 1064 nm en el caso de Nd:YAG y con láser de diodo entre 630-940 nm.⁸⁷

En los últimos años estudios como el desarrollado por Favia et al.⁹³ reportaron el uso de terapia de láser de baja intensidad con láser de diodo con una longitud de onda de 800 ± 10 nm, a una potencia de 0,5 a 1 W, una sesión cada mes, los resultados arrojaron una mejora en la lesión.⁹³ Otros autores como Porcaro et al.⁸⁷ apoyaron su tratamiento con ablación con láser Er:YAG, fluorescencia y bioestimulación con láser Nd:YAG/diodo.⁸⁷

La combinación de ablación con láser Er:YAG y posterior bioestimulación con láser Nd:YAG o láser de diodo es considerada una terapia que favorece el control y tratamiento de la MRONJ, sin resultar en una invasión mayor a los tejidos, favoreciendo una curación de la enfermedad cuando se une a una terapia quirúrgica conservadora.⁸⁷

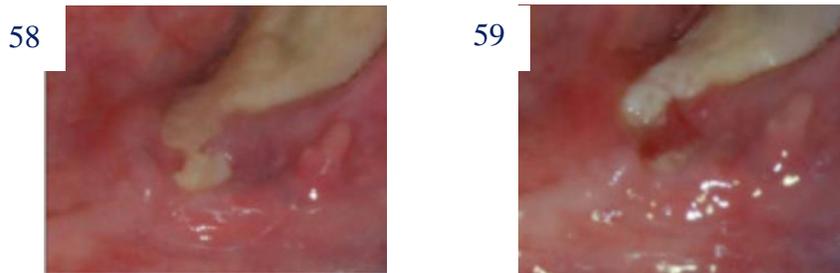


Imagen 58. Lesión de MRONJ (58), evolución de la lesión con LLLT (59).
(Tomado de Porcaro et al. "Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw")²⁶



6.2.2 TRATAMIENTO POR RESECCIÓN SEGMENTARIA

Según Williams y O´Ryan⁸³ la resección segmentaria se refiere a la extirpación en bloque del hueso afectado, incluido el borde inferior de la mandíbula, con el resultado de defecto de la continuidad.⁸³ Carlson y Basile⁹⁴ denominan a las resecciones segmentarias cuando se rompe la continuidad de la mandíbula y se reconstruye con placas óseas.⁹⁴ Dentro de la terapia quirúrgica por resección segmentaria, se encuentran la mandibulectomía segmentaria y la maxilectomía total.⁹⁴

6.2.2.1 MAXILECTOMÍA TOTAL

La resección del maxilar implica una maxilectomía de tipo parcial o total.⁹⁵ Cuando el área de afectación de la osteonecrosis medicamentosa presenta un avance, se puede optar por un tratamiento de resección segmentaria como lo es la maxilectomía total.⁹⁵

Marx²⁵ refiere que el área maxilar posterior, debajo del seno maxilar, es un área común para el desarrollo de osteonecrosis. En esta área el hueso necrótico incluye el piso del seno y causa una sinusitis crónica diagnosticada en las radiografías al observarse un seno radiopaco parcial o completamente. Cuando la condición anterior se presenta se debe de remover el hueso necrótico y cualquier diente que se encuentre dentro de él, junto con el piso del seno, con lo cual se llega a hacer una entrada en el seno maxilar.²⁵

Este tipo de apertura necesita ampliarse, y una opción es una modificación de la técnica de Caldwell Luc. Posteriormente, una vez que se ha eliminado todo el hueso necrótico, se procede a desbridar completamente el seno maxilar, recordando que se debe extirpar totalment. Una vez eliminado el tejido necrótico, se considera una opción el utilizar la almohadilla de grasa bucal. Si la almohadilla de grasa bucal no se ha lacerado en la herida, se puede acceder a ella mediante una incisión en el vestíbulo maxilar posterior. Se aconseja que la almohadilla de grasa bucal se avance con una disección pericapsular suave,



además se recomienda mantener la punta de la pinza hemostática de disección de espaldas a la grasa, para evitar la laceración de este tejido. A continuación, se tira suavemente de la almohadilla hacia adelante, y aparecerán pequeñas bandas adherentes que se pueden cortar con una tijera.²⁵

Posteriormente se debe colocar la almohadilla de grasa en el seno maxilar al nivel del suelo del mismo y suturar a uno o dos agujeros hechos con fresa colocados en la pared lateral del seno y la mucosa palatina, la acción anterior la mantendrá en su lugar y evitará la retracción del tejido. Para finalizar la cirugía, es necesario remover la mucosa bucal, ya que esto permitirá un avance para lograr un cierre de dos capas de la comunicación oroantral.²⁵

El uso de la almohadilla de grasa bucal se considera adecuado para cerrar una gran comunicación oroantral, debido a su gran suministro de sangre y a su gran contenido de células progenitoras.²⁵

Autores como Rotaru et al.⁹⁶ reportan el uso de la almohadilla de grasa en conjunto con cirugía de eliminación amplia de hueso necrótico en el maxilar, logrando una cobertura de los defectos, con complicaciones mínimas y sin recurrencia posterior de la exposición ósea.⁹⁶

En otro estudio publicado por Melville et al.⁹⁷ los autores comentan el tratamiento que consistió en la eliminación del hueso necrótico, realización de sinusotomía radical, posterior separación de la almohadilla bucal y uso en el defecto del seno maxilar en conjunto con plasma rico en plaquetas (PRP). Los resultados del estudio fueron una tasa de recuperación del 100% en los pacientes.⁹⁷

MAXILECTOMÍA TOTAL



Imágenes 60-65. Lesión de osteonecrosis maxilar vista clínicamente (60), eliminación por desbridamiento del tejido necrótico y realización de sinusotomía radical (61), liberación de almohadilla de grasa bucal (62), avance y sutura de la almohadilla bucal a la zona de resección (63), sutura del área operatoria (64), aspecto postoperatorio 1 semana después (65). (Tomado de Melville et al. "A technique for the treatment of oral-antral fistulas resulting from medication-related osteonecrosis of the maxilla: the combined buccal fat pad flap and radical sinusotomy")²⁹



6.2.2.2 MANDIBULECTOMÍA SEGMENTARIA

La mandibulectomía o resección de la mandíbula, está indicada en el tratamiento de la patología de la cavidad oral,⁹⁸ dentro de las indicaciones se encuentra la osteonecrosis medicamentosa. La mandibulectomía segmentaria requiere una elección entre reconstrucción ósea, reconstrucción con placa o solo osteotomía, dependiendo de los antecedentes del paciente.⁸²

De acuerdo con Marx²⁵ en pacientes con Estadio 3 de osteonecrosis donde se encuentre comprometida la mandíbula, la opción de tratamiento con disección suele ser por medio de abordaje transcutáneo. Los márgenes de la resección se basan en la evaluación radiográfica. Marx²⁵ menciona que generalmente 1 cm de cada margen de hueso radiográficamente afectado es considerado un buen punto de partida. Este autor menciona que el cirujano debe tener en cuenta que la rama no es un objetivo específico de los fármacos que generan MRONJ, por lo cual solo se encuentra involucrada como una extensión del hueso anterior, así cuando es evidente un hueso radiográfico de apariencia normal en la rama, el cirujano lo puede considerar como un margen seguro.²⁵ Por otro lado, el operador debe evaluar los bordes óseos de la resección en busca de puntos sangrantes y algún espacio medular sangrante viable residual. La observación de un espacio medular completamente mineralizado alerta sobre un margen de resección inadecuado.²⁵

Posterior a la eliminación del tejido necrótico, si se presenta una suficiente cantidad de tejido blando para la cobertura, una cantidad menor de infección secundaria y márgenes de resección adecuados, se puede considerar una reconstrucción inmediata. Como alternativa, se puede emplear un colgajo osteocutáneo vascular libre de peroné, cresta ilíaca o escápula. Cuando el hueso se encuentra infectando, se aconseja realizar la resección del tejido enfermo y aplazar la reconstrucción del área intervenida. En estos casos es una opción viable la colocación de una placa de titanio de 3 mm de para favorecer la continuidad mandibular, servir en los apoyos nutricionales y



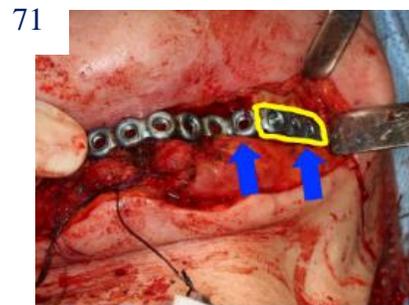
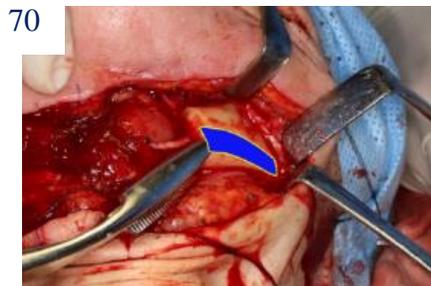
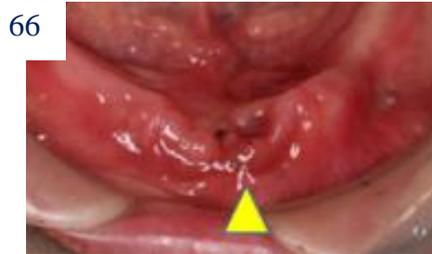
brindar estética al paciente durante el tiempo en que sea posible una colocación de un injerto óseo.²⁵

En el año 2021 Kagamuchi et al.⁸² reportan el tratamiento de MRONJ por medio de una mandibulectomía segmentaria. El estudio presenta a una paciente de 63 años con presencia de secuestro óseo y signos de inflamación e infección con drenaje de pus extraoral, el plan de tratamiento consistió en realizar la resección mandibular en un modelo tridimensional previo a la cirugía.⁸²

Posteriormente el abordaje se realizó extraoral, se fijó una placa de reconstrucción mandibular previamente doblada y conformada en relación con el área de la resección. Se realizó cierre del área operatoria y posterior a 3 semanas la paciente mostraba mejoras en el cierre de la lesión. El seguimiento de la paciente se dio por 5 años más, en los cuales mostró estabilidad y estética en la región afectada.⁸²

El tratamiento con resección segmentaria es radical en el abordaje de estadios avanzados de MRONJ, sin embargo, su tasa de éxito en el manejo de pacientes con sintomatología severa e infecciones extraorales son aceptables, por lo cual su empleo en la terapéutica quirúrgica es importante.^{82,94,95}

MANDIBULECTOMÍA SEGMENTARIA



Imágenes 66-73. Lesión de MRONJ en zona anterior de la mandíbula (66), aspecto radiográfico de la lesión (67), eliminación de la lesión osteonecrótica por disección segmentaria (68), eliminación de irregularidades de los bordes del huso restante (69,70), posicionamiento de la placa de reconstrucción (71), aspecto intraoral y radiográfico del resultado del tratamiento quirúrgico (72,73).

(Tomado de Kamaguchi et al. "Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw using segmental mandibulectomy and a reconstruction plate: A case report and 5-year follow-up")³⁰



CONCLUSIONES

A partir de la publicación de los primeros casos de osteonecrosis maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ) en el año 2003 se ha buscado la mejor opción terapéutica que lleve a los pacientes a recuperar su salud oral y con ello su calidad de vida, considerando las características de su enfermedad sistémica y el avance de la osteonecrosis. Sin embargo, la complejidad de la patología de la enfermedad, los factores de riesgo de los pacientes, así como los mecanismos de acción de cada fármaco, han dificultado el establecer un tratamiento estandarizado que ayude en la eliminación de la enfermedad en su totalidad.

A pesar de las limitantes que presenta el manejo de esta condición, a través de la investigación y la relación de otros tratamientos que han sido exitosos en enfermedades óseas asociadas a maxilares como la osteorradionecrosis, se han aplicado en pacientes protocolos para el control de la enfermedad.

Los tratamientos que se ofrecen actualmente para la osteonecrosis maxilar son adaptables a las necesidades terapéuticas del paciente. Es posible considerar desde terapias no quirúrgicas conservadoras que solo opten por tratamientos no invasivos como medicación con un antibiótico y antiséptico, ozonoterapia, oxígeno hiperbárico, administración de teriparatida y PENTO. También se encuentran disponibles terapias quirúrgicas conservadoras como la secuestrectomía y el desbridamiento que se limitan a eliminar el tejido necrótico, y que es posible que se apoyen de auxiliares como láser Er:YAG, uso de fluorescencia y la colocación de plasma rico en plaquetas, sin olvidar este tipo de cirugías acompañadas de la administración de un antibiótico y la elección de un antiséptico se convierten en el “estándar de oro” en el manejo de la MRONJ.



En casos donde la estadificación de la osteonecrosis sea mayor, es posible optar por tratamientos más radicales, como lo es la resección segmentaria, dentro de la cual se encuentran la maxilectomía total y la mandibulectomía segmentaria, las cuales presentan un alto porcentaje de éxito.

Derivado de la presente revisión monográfica, concluyó que en la actualidad existe una amplia gama de protocolos en la atención de la osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos, todos ellos ofrecen tasas de éxito variables, cada uno presenta una terapéutica diferente y actúa de forma distinta en el manejo de la enfermedad, por lo cual al tomar una decisión en la elección de la terapéutica se debe considerar los factores de riesgo del paciente, el estadio de MRONJ y las cualidades de la terapia a emplear.

Es así como es de vital importancia para el Cirujano Dentista tener conocimiento sobre las opciones terapéuticas con las que actualmente se cuenta para tratar MRONJ, ya que son herramientas que favorecen la cura o la estabilización de la enfermedad, siempre buscando el bienestar y la devolución de una calidad de vida oral y general al paciente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marx, R. Introduction. En: Saverio, F, editor. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Multidisciplinary Approach. [Internet]. Italia: Springer Milano; 2011 [Revisado 201; Consultado 20 Ene 2023]. Disponible en: https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/chapter/10.1007/978-88-470-2083-2_1
2. Marx, R. Uncovering de Cause of “Phossy Jaw” Circa 1858 to 1906: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case Files-Case Closed. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2008 [Consultado 21 Ene 2023]; 66 (11). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239107020332>
3. Marx, R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) Induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2003 [Consultado 20 Ene 2023]; 61 (9). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239103007201>
4. Marx, R. et al. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2005 [Consultado 25 Ene 2023]; 63 (11). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239105011870>
5. Ruggiero, S. y Rosenberg, T. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2003 [Consultado 23 Ene 2023]; 61(8). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239103005664>
6. Ruggiero, S. Osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2003 [Consultado 24 Ene 2023]; 62(5). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239103005664>



[sciencedirect-](#)

com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239104001958

7. Diniz-Freitas, M. et al. Bibliometric Analysis of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: High Citation Rates but Low Evidence. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2019 [Consultado 29 Ene 2023]; 77 (8). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S027823911930446X>
8. Sivoletta, S. et al. Denosumab and Anti-angiogenetic Drug-related Osteonecrosis of the Jaw: An Uncommon but Potentially Severe Disease. *Antican Resea* [Internet] 2013 [Consultado 30 Ene 2023]; 33 (5). Disponible en: <https://ar.iiarjournals.org/content/33/5/1793>
9. Aghaloo, T. et al. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2010 [Consultado 29 Ene 2023]; 68 (5). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239109019405>
10. Estilo, C. et al. Osteonecrosis of the Jaw Related to Bevacizumab. *J Clin Oncol* [Internet] 2008 [Consultado 13 Mar 2023]; 26 (24). Disponible en: <https://ascopubs-org.pbidi.unam.mx:2443/doi/full/10.1200/JCO.2007.15.5424?role=tab>
11. Greuter, S. et al. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol* [Internet] 2008 [Consultado 07 Feb 2023]; 19 (12). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0923753419401245>
12. Brunello, A. et al. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone* [Internet] 2009 [Consultado 07 Feb 2023]; 44 (1). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S8756328208007680>



13. Koch, F. et al. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. Oral Maxillofac Surg [Internet] 2011 [Consultado 07 Feb 2023]; 15. Disponible en: <https://link-springercom.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s10006-010-0224-y#citeas>
14. Bedogni, A. et al. Re: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2022 [Consultado 07 Feb 2023]; 80 (1). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239121011319>
15. Wojciech, P. Ross Histología. Texto y Atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
16. Bartl, R. y Bartl, C. Bone Disorders. Biology, Diagnosis, Prevention, Therapy. [Internet]. Suiza: Springer; 2016 [Revisado 2017; Consultado 10 Feb 2023]. Disponible en: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/book/10.1007/978-3-319-29182-6>
17. Bellido, T. et al. Chapter 3. Bone Cells. En: Burr, D, editor. Basic and Applied Bone Biology. 2th ed. [Internet]. Oxford: Elsevier; 2019. [Revisado 2020; Consultado 17 Feb 2023]. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/B9780128132593000038>
18. Brickley, M. et al. The Bioarcheology of Metabolic Bone Disease. 2th ed. [Internet]. Oxford: Elsevier; 2020 [Revisado 2020; Consultado 17 Feb 2023]. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/book/9780081010204/the-bioarchaeology-of-metabolic-bone-disease>
19. Infante, M. et al. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. J Exp Clin Cancer Res [Internet] 2019 [Consultado 26 Feb 2023]; 38 (12). Disponible en: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1186/s13046-018-1001-2#citeas>



20. Sanjay, A. y Charles, J. Origin and Differentiation of Osteoclast. En: Zaidi, M, editor. Encyclopedia of Bone Biology. [Internet]. Oxford: Elsevier; 2020 [Revisado 2020; Consultado 18 Feb 2023]. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/B9780128012383111614>
21. Ruggiero, S. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon´s Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2022 [Consultado 19 Feb 2023]; 80(5). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239122001483>
22. Ruggiero, S. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2014 [Consultado 19 Feb 2023]; 72(10). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239114004637>
23. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2007 [Consultado 19 Feb 2023]; 63(3). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239106019793>
24. Ruggiero, S. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-2009 Update. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2009 [Consultado 19 Feb 2023]; 67(5). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239109001153>
25. Marx, R. Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws. How to Diagnose, Prevent, and Treat It. [Internet]. Croacia: Quintessence Publishing; 2022. [Revisado 2022; Consultado 19 Feb 2023]. Disponible en:



<https://ebookcentral.proquest.com/lib/unam/reader.action?docID=6808869>

26. Edwards, B. et al. Update recomendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc [Internet] 2008 [Consultado 19 Feb 2023]; 139(12). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0002817714607492>
27. Hellstein, J., Marek, C. Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Bisphossy Jaw): Is This Phossy Jaw of the 21st Century?. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2005 [Consultado 19 Feb 2023]; 63(5). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239105001011>
28. Domah, F. et. al. Medication-related osteonecrosis of the jaw-a current review. Oral Surg [Internet] 2018 [Consultado 27 Febrero 2023]; 11 (3). Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1111/ors.12329>
29. Rogers, M. et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. Bone [Internet] 2018 [Consultado 02 Mar 2023]; 139. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S8756328220302738>
30. Yu, Z. et al. Identification of a transporter complex responsible for the cytosolic entry of nitrogen-containing bisphosphonates. eLife [Internet] 2018 [Consultado 08 Mar 2023]. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/36620>
31. Ebetino, F. et al. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use. Bone [Internet] 2022 [Consultado 21 Mar 2023]; 156. Disponible en:



[https://www-sciencedirect-](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S8756328221004555)

[com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S8756328221004555](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S8756328221004555)

32. Matsumoto, T. y Endo, I. Minodronate. Bone [Internet] 2020 [Consultado 11 Mar 2023]; 137. Disponible en: [https://www-sciencedirect-](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S875632822030212X)

[com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S875632822030212X](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S875632822030212X)

33. Billington, E. y Reid, I. Benefits of Bisphosphonate Therapy: Beyond the Skeleton. Curr Osteoporos Rep [Internet] 2020 [Consultado 11 Mar 2023]; 18. Disponible en: [https://link-springer-](https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s11914-020-00612-4#citeas)

[com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s11914-020-00612-4#citeas](https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s11914-020-00612-4#citeas)

34. Huang, M. et al. New insights into antiangiogenic therapy resistance in cancer: Mechanisms and therapeutic aspects. Drug Resist Updat [Internet] 2022 [Consultado 12 Mar 2023]; 64. Disponible en: [https://www-sciencedirect-](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368764622000486)

[com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368764622000486](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368764622000486)

[com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368764622000486](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368764622000486)

35. Bendavid, J. y Modesto, A. Radiation therapy and antiangiogenic therapy: Opportunities and challenges. Cancer Radiother [Internet] 2022 [Consultado 12 Mar 2023]; 26 (6-7). Disponible en: [https://www-sciencedirect-](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1278321822001184)

[com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1278321822001184](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1278321822001184)

[com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1278321822001184](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1278321822001184)

36. Abouhashish, H. et al. Delayed Healing of Tooth Extraction Sockets After Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition by Bevacizumab. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2019 [Consultado 13 Mar 2023]; 77 (10). Disponible en: [https://www-sciencedirect-](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239119303830)

[com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239119303830](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239119303830)

[com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239119303830](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239119303830)

37. Disel, U. et al. A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: Old problem, new culprit. Oral Onco [Internet] 2012 [Consultado 13 Mar 2023]; 48 (2). Disponible en: [https://www-sciencedirect-](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368837511007718#b0030)

[com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368837511007718#b0030](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368837511007718#b0030)



38. Li, W. et al. Modulating the tumor immune microenvironment with sunitinib malate supports the rationale for combined treatment with immunotherapy. *Int Immunopharm* [Internet] 2020 [Consultado 13 Mar 2023]; 81. Disponible en: [https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1567576919321708#b0020](https://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1567576919321708#b0020)
39. Rovithi, M. y Verheul, H. Pulsatile high-dose treatment with antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors improves clinical antitumor activity. *Angiogenesis* [Internet] 2017 [Consultado 13 Mar 2023]; 20. Disponible en: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s10456-017-9555-8>
40. AboulMagd, A. y Abdelwahab, N. Analysis of sunitinib malate, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor: A critical review. *Microchem J* [Internet] 2021 [Consultado 13 Mar 2023]; 163. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0026265X21000096>
41. Hoefert, S. y Eufinger, H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet] 2010 [Consultado 13 Mar 2023]; 110 (4). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1079210410003021>
42. Jara, M. et al. Adverse events associated with bone-directed therapies in patients with cancer. *Bone* [Internet] 2022 [Consultado 13 Mar 2023]; 158. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S8756328221000636#bb0040>
43. Anastasilakis, A. et al. Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. *Therap Clin Risk Mang* [Internet] 2012



[Consultado 13 Mar 2023]; 8. Disponible en:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/TCRM.S24239>

44. Nicolatau-Galitis, O. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet] 2019 [Consultado 16 Mar 2023]; 127(2). Disponible en: [https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S2212440318311933?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S2212440318311933?via%3Dihub)
45. Di Fede, O. et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *BioMed Res Int* [Internet] 2018 [Consultado 14 Mar 2023]; 2018. Disponible en: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6164200/#B3>
46. Patel, K. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw. *InnovAiT* [Internet] 2020 [Consultado 14 Mar 2023]; 13(4). Disponible en: <https://journals-sagepub-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/full/10.1177/1755738019900361>
47. Campisi, G. et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health* [Internet] 2020 [Consultado 18 Mar 2023]; 17(16). Disponible en: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC7460511/>
48. Kim, H. Review and Update of the Risk Factors and Prevention Of Antiresorptive-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Endocrinol Metab* [Internet] 2021 [Consultado 19 Mar 2023]; 36(5). Disponible en: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC8566140/#b9-enm-2021-1170>
49. Romero, M. et al. Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir*



- Bucal [Internet] 2021 [Consultado 19 Mar 2023]; 26(3). Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34434321>
50. Awad, M. et al. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy. J Am Dent Assoc [Internet] 2019 [Consultado 20 Mar 2023]; 150(8). Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31439407>
51. Dal Prá, K. et al. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2017 [Consultado 20 Mar 2023]; 46(2). Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S090150271630282X>
52. Marx, R. et al. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2007 [Consultado 20 Mar 2023]; 65(12). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239107015947?via%3Dihub>
53. Di Fede, O. et al. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery Versus Combined Protocols. Int J Environ Res Public Health [Internet] 2021 [Consultado 25 Mar 2023]; 18(16). Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34432050>
54. Beth-Tasdogan, N. et al. Interventions of managing medication-related osteonecrosis of the jaw. Cochrane Database Syst Rev [Internet] 2017



- [Consultado 26 Mar 2023]; 10. Disponible en: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6485859/>
55. Spanou, A. et al. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. Oral Diseases [Internet] 2015 [Consultado 26 Mar 2023]; 21(8). Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1111/odi.12333>
56. Albanese, M. et al. Conservative non-surgical management in medication related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. Clin Exp Dent Res [Internet] 2020 [Consultado 05 Mar 2023]; 6(5). Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1002/cre2.303>
57. Ficarra, G. et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol [Internet] 2005 [Consultado 28 Mar 2023]; 32(11). Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1111/j.1600-051X.2005.00842.x>
58. Montebugnoli, L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [Internet] 2007 [Consultado 05 Abr 2023]; 140(4). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1079210407000261>
59. Ripamonti, C. et al. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. Oral Oncol [Internet] 2011 [Consultado 31 Mar 2023]; 47(3). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368837511000030?via%3Dihub#b0210>



60. Bocci, V. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art. Arch Med Res [Internet] 2006 [Consultado 03 Abr 2023]; 37(4). Disponible en: [https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0188440905003425](https://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0188440905003425)
61. Suh, Y. et al. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. Med Gas Res [Internet] 2019 [Consultado 31 Mar 2023]; 9(3). Disponible en: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6779001/>
62. Di Fede, O. et al. Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. J Clin Med [Internet] 2022 [Consultado 03 Abr 2023]; 11(18). Disponible en: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC9502994/>
63. Loncar, B. et al. Ozone Application in Dentistry. Arch Med Res [Internet] 2009 [Consultado 03 Abr 2023]; 40(2). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0188440908002907?via%3Dihub#bib1>
64. Freiburger, J. Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2009 [Consultado 03 Abr 2023]; 67(5). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239108018296?via%3Dihub>
65. Govaerts, D. et al. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. Bone [Internet] 2020 [Consultado 04 Abr 2023]; 141. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S8756328220304567#bb0080>
66. Devaraj, D. y Srisakthi, D. Hyperbaric Oxygen Therapy - Can It Be the New Era in Dentistry?. J Clin Diagn Res [Internet] 2014 [Consultado 04



- Abr 2023]; 8 (2). Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3972582/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3972582)
67. Re, K. et al. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in dentistry. Med Gas Res [Internet] 2019 [Consultado 04 Abr 2023]; 9 (2). Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36607863/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36607863)
68. Ravi, P. et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck - a systematic review of literature. J Stomatol Oral Maxillofac Surg [Internet] 2017 [Consultado 04 Abr 2023]; 118 (6). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246878551730143X#bib0125>
69. Freiburger, J. y Feldmeier, J. Evidence Supporting the Use of Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Osteoradionecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2010 [Consultado 04 Abr 2023]; 68 (8). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239110001333>
70. Freiburger, J. et al. What Is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen as an Adjunct to Surgery and Antibiotics. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2012 [Consultado 04 Abr 2023]; 70 (7). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239112004314>
71. Epstein, M. et al. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [Internet] 2010 [Consultado 04 Abr 2023]; 110(5). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239110001333>



com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1079210410004403?via%3Dihub#bib21

72. Martos-Fernández, M. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet] 2018 [Consultado 04 Abr 2023]; 125(5). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S2212440318300737?via%3Dihub>
73. Seo, M. et al. The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2020 [Consultado 04 Abr 2023]; 46(1). Disponible en: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC7049758/>
74. Owosho, A. et al. 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*. [Internet] 2016 [Consultado 04 Abr 2023]; 122(4). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S2212440316301560?via%3Dihub>
75. Varoni, E. et al. Conservative Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics* [Internet] 2021 [Consultado 04 Abr 2023]; 10(2). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/2/195>
76. Cavalcante, R. y Tomasetti, G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet] 2020 [Consultado 04 Abr 2023]; 48(11). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1010518220302067#bib16>



77. Harper, R. y Fung, E. Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: Possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2007 [Consultado 09 Abr 2023]; 65 (3). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239106020672>
78. Anabtawi, M. et al. The role, efficacy and outcome measures for teriparatide use in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2021 [Consultado 09 Abr 2023]; 50(4). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0901502720302824>
79. Yoshiga, D. et al. Effective ancillary role and long-term course of daily or weekly teriparatide treatment on refractory medication-related osteonecrosis of the jaw: a clinical case series. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2022 [Consultado 09 Abr 2023]; 6(5). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0266435621003557>
80. He, L. et al. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci* [Internet] 2020 [Consultado 09 Abr 2023]; 12 (30). Disponible en: <https://www-nature-com.pbidi.unam.mx:2443/articles/s41368-020-00093-2#citeas>
81. Ristow, O. et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet] 2019 [Consultado 05 Mar 2023]; 47(3). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1010518218305936>
82. Kamaguchi, M. et al. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw using segmental mandibulectomy and a reconstruction plate: A case report and 5-year follow-up. *Oral Sci Inter* [Internet] 2021



- [Consultado 09 Abr 2023]; 19 (1). Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1002/osi2.1105>
83. Williams, W. y O’Ryan, F. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Oral Maxillofac Surg Clin North Am [Internet] 2015 [Consultado 08 Abr 2023]; 27 (4). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1042369915000552#bib31>
84. Rupel, K. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. Oral Onco [Internet] 2014 [Consultado 07 Abr 2023]; 50 (11). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368837514002504#b0135>
85. El-Rabbany, M. et al. Surgical Therapy in Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Is Associated With Disease Resolution and Improved Quality of Life: A Prospective Cohort Study. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2022 [Consultado 07 Abr 2023]; 80 (6). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239122000672#bib6>
86. Giovannacci, I. et al. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2017 [Consultado 08 Abr 2023]; 75 (6). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239116312496>
87. Porcaro, G. et al. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2015 [Consultado 08 Abr 2023]; 119



- (1). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S2212440314004659?via%3Dihub>
88. Angiero, F. et al. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:RAG laser. Lasers Med Sci [Internet] 2009 [Consultado 08 Abr 2023]; 24. Disponible en: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s10103-009-0654-7>
89. Giovannacci, I. et al. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg. [Internet] 2017 [Consultado 08 Abr 2023]; 75 (6). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239116312496>
90. Bilimoria, R. et al. The role of piezoelectric surgery and platelet-rich fibrin in treatment of ORN and MRONJ: a clinical case series. Oral Surg [Internet] 2017 [Consultado 08 Abr 2023]; 11 (2). Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1111/ors.12318>
91. Mauceri, R. et al. Conservative Surgical Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Er,Cr:YSGG Laser and Platelet-Rich Plasma: A Longitudinal Study. Biomed Res Int [Internet] 2018 [Consultado 09 Abr 2023]; 2018. Disponible en: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6120338/>
92. Soydan S. y Uckan, S. Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw With a Platelet-Rich Fibrin Membrane: Technical Report. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2014 [Consultado 08 Abr 2023]; 72 (2). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239113009385>



93. Favia, G. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or nonsurgical treatment?. Oral Diseases [Internet] 2018 [Consultado 05 Mar 2023]; 24(1-2). Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1111/odi.12764>
94. Carlson, E. y Basile, J. The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2009 [Consultado 09 Abr 2023]; 67 (5). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239109001116>
95. Carlson, E. Management of Antiresorptive Osteonecrosis of the Jaws With Primary Surgical Resection. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2014 [Consultado 09 Abr 2023]; 72 (4). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239113015292#bib1>
96. Rotaru, H. et al. Pedicled Buccal Fat Pad Flap as a Reliable Surgical Strategy for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2015 [Consultado 10 Abr 2023]; 73 (3). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239114015298?via%3Dihub>
97. Melville, J. et al. A technique for the treatment of oral–antral fistulas resulting from medication-related osteonecrosis of the maxilla: the combined buccal fat pad flap and radical sinusotomy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2016 [Consultado 10 Abr 2023]; 122 (3). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S2212440316300025>
98. Woliansky, J. et al. Does Segmental Mandibulectomy Involving Critical Functional Sites Affect Quality of Life?. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2023 [Consultado 10 Abr 2023]; En prensa. Disponible en: <https://www->



[sciencedirect-
com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239123003488](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5443488/)

REFERENCIAS IMÁGENES

1. Marx, R. Introduction. En: Saverio, F, editor. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Multidisciplinary Approach. [Internet]. Italia: Springer Milano; 2011 [Revisado 201; Consultado 20 Ene 2023]. Disponible en: [https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/chapter/10.1007/978-88-470-2083-2_1](https://link.springer.com.pbidi.unam.mx:2443/chapter/10.1007/978-88-470-2083-2_1)
2. Marx, R. Uncovering de Cause of “Phossy Jaw” Circa 1858 to 1906: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case Files-Case Closed. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2008 [Consultado 21 Ene 2023]; 66 (11). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239107020332>
3. Marx, R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) Induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2003 [Consultado 20 Ene 2023]; 61 (9). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239103007201>
4. Aghaloo, T. et al. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2010 [Consultado 29 Ene 2023]; 68 (5). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239109019405>
5. Brunello, A. et al. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. Bone [Internet]. 2009. [Consultado 07 Feb 2023]; 44 (1). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S8756328208007680>
6. Wojciech, P. Ross Histología. Texto y Atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular. 7th ed. Philadelphia.Wolters Kluwer; 2015.



7. Bartl, R. y Bartl, C. Bone Disorders. Biology, Diagnosis, Prevention, Therapy. [Internet]. Suiza: Springer; 2016 [Revisado 2017; Consultado 10 Feb 2023]. Disponible en: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/book/10.1007/978-3-319-29182-6>
8. On, S. et al. Various Therapeutic Methods for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and Their Limitations: A Narrative Review on New Molecular and Cellular Therapeutic Approaches. Antiox [Internet] 2021 [Consultado 13 Abr 2023]; 10 (5). Disponible en: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC8145192/>
9. Giudice, A. et al. Can Surgical Management Improve Resolution of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw at Early Stages? A Prospective Cohort Study. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2020 [Consultado 12 Abr 2023]; 78 (1). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239120305620>
10. Ma, H. et al. Fibular flap mandibular reconstruction for third-stage medication-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective single-center study. J Dent Sci [Internet] 2023 [Consultado 12 Abr 2023]; En prensa. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1991790222003440>
11. He, L. et al. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. Int J Oral Sci [Internet]. 2020. [Consultado 12 Abr 2023]; 12 (30). Disponible en: <https://www-nature-com.pbidi.unam.mx:2443/articles/s41368-020-00093-2#citeas>
12. Seki, K. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving pharmaceutical treatment for osteoporosis: A retrospective cohort study. J Dent Sci [Internet]. 2022. [Consultado 12 Abr 2023]; 17 (4). Disponible en: <https://www->



[sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1991790222000629](https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1991790222000629)

13. Nicolatou-Galitis, O. et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2015 [Consultado 12 Abr 2023]; 120 (6). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S221244031501144X>
14. Billington, E. y Reid, I. Benefits of Bisphosphonate Therapy: Beyond the Skeleton. Curr Osteoporos Rep [Internet] 2020 [Consultado 11 Mar 2023]; 18. Disponible en: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s11914-020-00612-4#citeas>
15. Rogers, M. et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. Bone [Internet] 2020 [Consultado 02 Mar 2023]; 139. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S8756328220302738>
16. AboulMagd, A. y Abdelwahab, N. Analysis of sunitinib malate, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor: A critical review. Microchem J [Internet] 2021 [Consultado 13 Mar 2023]; 163. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0026265X21000096>
17. Marx, R. Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws. How to Diagnose, Prevent, and Treat It. [Internet]. Croacia: Quintessence Publishing; 2022. [Revisado 2022; Consultado 19 Feb 2023]. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/unam/reader.action?docID=6808869>
18. Katz, H. Endodontic Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws: A Report of Three Cases. J Endod [Internet]



- 2005 [Consultado 13 Abr 2023]; 31 (11). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0099239906610881>
19. Marx, R. et al. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2007 [Consultado 20 Mar 2023]; 65(12). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239107015947?via%3Dihub>
20. Ristow, O. et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. J Cranio-Maxillofac Surg [Internet] 2019 [Consultado 13 Abr 2023]; 47(3). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1010518218305936>
21. Ripamonti, C. et al. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. Oral Onco [Internet] 2011 [Consultado 13 Abr 2023]; 47(3). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1368837511000030?via%3Dihub#b0210>
22. Freiberger, J. Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2009 [Consultado 13 Abr 2023]; 67(5). Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239108018296?via%3Dihub>



23. Owosho, A. et al. 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* [Internet] 2016 [Consultado 13 Abr 2023]; 122 (4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC5454806/>
24. Narongroeknawin, P. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist* [Internet] 2014 [Consultado 13 Abr 2023]; 30 (2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC4097110/>
25. Carlson, E. y Basile, J. The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2009 [Consultado 13 Abr 2023]; 67 (5). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239109001116>
26. Porcaro, J. et al. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet] 2015 [Consultado 13 Abr 2023]; 119 (1). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S2212440314004659?via%3Dihub>
27. Giovannacci, I. et al. Clinical Differences in Autofluorescence Between Viable and Nonvital Bone: A Case Report With Histopathologic Evaluation Performed on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2017 [Consultado 13 Abr 2023]; 75 (6). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239116312496>



28. Soydan, S. y Uckan, S. Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw With a Platelet-Rich Fibrin Membrane: Technical Report. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2014 [Consultado 13 Abr 2023]; 72 (2). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278239113009385>
29. Melville, J. et al. A technique for the treatment of oral-antral fistulas resulting from medication-related osteonecrosis of the maxilla: the combined buccal fat pad flap and radical sinusotomy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2016 [Consultado 10 Abr 2023]; 122 (3). Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S2212440316300025>
30. Kamaguchi, M. et al. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw using segmental mandibulectomy and a reconstruction plate: A case report and 5-year follow-up. Oral Sci Inter [Internet] 2021 [Consultado 10 Abr 2023]; 19 (1). Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1002/osi2.1105>