

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Osteonecrosis de los Maxilares inducida por bifosfonatos:
incidencia y manejo en la práctica privada en Costa Rica**

Investigador Principal
Dra. Patricia Lorz Ulloa

Sustentantes del Seminario de Graduación

- Karol Cubillo López A51825
- Greivin Chaves Rodríguez A51611
- Armando Picado Ramírez B04838
- Andrea Retana Peña A64704
- Carlos Rodríguez Arce B05264

Ciudad Universitaria "*Rodrigo Facio Brenes*", Costa Rica

2016



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA



HOJA DE APROBACIÓN

MEMORIA

SEMINARIO DE GRADUACIÓN

“Osteonecrosis de los Maxilares inducida por bifosfonatos: incidencia y manejo en la práctica privada en Costa Rica”

Sustentantes:

Nombre	Carné	Firmas
Greivin Chaves Rodriguez	A51611	
Karol Cubillo López	A51825	
Armando Picado Ramírez	B04838	
Andrea Retana Peña	A64704	
Carlos Rodríguez Arce	B05264	

Miembros del Tribunal

Nombre	Firma

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Vicerrectoría de Investigación

Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI)

Autorización para la digitalización, inclusión y publicación de trabajos finales de graduación (TFG) en el acervo digital del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información de la Universidad de Costa Rica (SIBDI-UCR).

Los abajo firmantes, en su condición de autores del TFG:

AUTORIZAMOS de forma gratuita al SIBDI-UCR, a digitalizar e incluir dicho TFG en el acervo digital del SIBDI-UCR y a publicarlo a través de la página web u otro medio electrónico, para ser accedido según lo que el SIBDI defina para su consulta o divulgación. Dicho texto se publicará en formato PDF, o en el formato que en su momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre y gratuito, permitiendo su consulta e impresión, pero no su modificación. Los autores del TFG, garantizan al SIBDI-UCR que la tesis es el trabajo original que sirvió para la obtención de su Título, que no infringe ni violenta ningún derecho de terceros.

Lic., Licda. _____ # cédula _____

Domicilio: _____

Firma _____, Fecha: _____

Lic., Licda. _____ # cédula _____

Domicilio: _____

Firma _____, Fecha: _____

Lic., Licda. _____ # cédula _____

Domicilio: _____

Firma _____, Fecha: _____

Lic., Licda. _____ # cédula _____

Domicilio: _____

Firma _____, Fecha: _____

Lic., Licda. _____ # cédula _____

Domicilio: _____

Firma _____, Fecha: _____

.....
Para uso interno. Número de tesis: _____

Dedicatorias

Karol Cubillo López

Gracias a Dios por ayudarme a culminar esta etapa de mi vida, por no dejarme caer y poder seguir adelante; a mi familia, que siempre me ha apoyado, principalmente a mi Papá, la luz de mi vida y quien hizo hasta lo imposible para que este logro se diera; a mi abuelita que sé que desde el cielo me cuida y ha velado para que todo esté bien; a mis tíos, quienes siempre han sido un gran apoyo. A mis amigos que estuvieron en las buenas y las malas. A mis profesores que me enseñaron todo lo que hoy se para ser una gran profesional.

Greivin Chaves Rodríguez

A Dios por ayudarme y porque siempre está conmigo. A mamá y a papá por su amor incondicional, el apoyo eterno y todos los sacrificios que han tenido que hacer, infinitas gracias: este logro es de ustedes, los amo. A mi hermano por escucharme y apoyarme en los momentos que más lo necesité. A mi hermana que desde el cielo me vigila y ayuda a no darme por vencido, los amo. Al resto de mi familia por alegrar mi vida. A mis instructores por el esmero y la dedicación con la que me transmitieron sus conocimientos y porque algunos dejaron de ser mis doctores y se convirtieron en amigos. A mi facultad por darme no solo conocimiento sino armas para enfrentar la vida que está afuera de esas paredes; gracias por

darme la fortuna de conocer grandiosas personas que ahora van a formar parte de mi existir.

Armando Picado Ramírez

Principalmente a mi familia, que ha sido el cimiento fundamental de todo lo que soy, por todos los consejos brindados y sacrificios que han realizado para poder realizar este logro. A mis amigos y compañeros que nos hemos apoyado mutua e incondicionalmente a través de nuestra formación profesional. Agradezco a mi institución, la Universidad de Costa Rica, especialmente por legarme su conocimiento, asimismo por abrir mi mente de infinitas maneras ya que no fue un espacio exclusivamente de aprendizaje teórico sino un sitio de formación humana que recordaré por siempre. A mis profesores e instructores, los cuales han sido modelos admirables a seguir, espero que su esfuerzo y empeño se vea reflejado en esta tesis. Por último, a todos aquellos pacientes que atendí en mi práctica universitaria, por la confianza depositada en mi persona. Gracias.

Andrea Retana Peña

Gracias a Dios que me ha dado la fuerza para perseverar, a mi familia por su amor incondicional y a mis profesores que de una u otra manera han sido parte de este proceso.

Carlos Rodríguez Arce

A mis padres que siempre brindaron el apoyo necesario para salir adelante en todo momento.

San José, 27 de noviembre del 2016

Señor

Carlos Rodríguez Arce

Estimado:

El suscrito, Manuel Barrientos Marín, miembro del Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes, con carné número 24939, declara lo siguiente:

1. En calidad de profesional en Letras, fui contratado para revisar filológicamente la Memoria de Graduación titulada ***Osteonecrosis de los Maxilares inducida por bifosfonatos: incidencia y manejo en la práctica privada en Costa Rica***
2. Se ha revisado profundamente el texto, según corresponde al correcto uso del idioma español.
3. Se han hecho las sugerencias pertinentes para que se corrijan los problemas **sintácticos y ortográficos** que se detectaron.

En consecuencia, declaro que se ha revisado el texto desde el punto de vista filológico.

Agradezco su atención.

Atentamente,



Dr. Manuel Barrientos Marín
Carné 24939

Índice general

Portada	i
Hoja de aprobación	ii
Autorización para la digitalización, inclusión y publicación de trabajos finales de graduación (TFG) para el SIBDI	iii
Dedicatoria	iv
Hoja de aprobación del filólogo	vi
Índice general	vii
Resumen	viii
Introducción	12
Justificación	13
Planteamiento del problema	15
Objetivos	15
Metodología	16
Marco teórico	21
Resultados	52
Discusión	74
Conclusiones y recomendaciones	81
Glosario	83
Cronograma de actividades y bitácora	84
Bibliografía	90
Anexos	99

Resumen

La osteonecrosis de los maxilares se define como una condición donde ocurre exposición ósea en el área maxilar o mandibular que no sana en un periodo de 8 semanas una vez identificada la misma, esta condición se da ante la exposición de agentes antirresortivos, donde no hay historia de radioterapia en la región craneo-facial.

Esta condición ha sido asociada al uso de bifosfonatos, siendo los pacientes oncológicos los más afectados por la misma (>90% de los casos) con una prevalencia de un 18.6%. También se ha visto asociada al uso de medicamentos en pacientes que se encuentran en tratamiento por osteoporosis, aunque su incidencia es menor (1-90 por cada 90.000 pacientes expuestos a bifosfonatos).

Asimismo es importante destacar que existen múltiples factores de riesgo asociados a esta enfermedad tales como: enfermedad periodontal, diabetes, uso de glucocorticoides, procedimientos orales invasivos tales como cirugías, exodoncia, implantes, fumado y quimioterapia. Sumado a esto, el tiempo de exposición, la vía de suministro y la dosis de bifosfonatos empleada juegan un papel vital en la incidencia de esta condición.

En la actualidad, los mecanismos de acción y la fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos no está bien comprendida y su etiología es aparentemente multifactorial. Sin embargo se ha observado que en la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos se da una disminución del proceso de remodelado óseo, donde se encuentra una alta actividad osteoclástica que inhibe el proceso de sanado; además se da un proceso de

invasión bacteriana que causa un proceso infeccioso estimulando la resorción ósea y de esta manera contribuyendo al proceso de osteonecrosis. De esta manera además se imposibilita la reparación de la mucosa, y por lo tanto se favorece un proceso infeccioso que impide la regeneración ósea. Sumado a esto, se ha observado que los bifosfonatos podrían estar asociados a actividad anti-angiogénica y procesos de activación de células T gamma-delta; dichos procesos disminuyen la capacidad de respuesta inmune ante la infección.

La osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos es una condición que se puede encontrar comúnmente en la población costarricense, razón por la cual es sustancial hacer conciencia como profesionales en salud sobre la importancia de conocer esta enfermedad, así como los diferentes protocolos de abordaje que permitan minimizar el riesgo y realizar un buen manejo en aquellos pacientes cuya enfermedad se encuentre ya establecida.

La investigación a realizar consta de un estudio transversal cuantitativo y descriptivo acerca del manejo y conocimiento sobre la condición conocida como osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos por parte del especialista odontólogo. Dicha información se obtuvo mediante una búsqueda y posterior revisión de literatura en diversas bases de datos tales como Cochrane, PubMed y AccessMedicine donde se obtuvo fundamento teórico a partir de literatura actualizada, así como diversos artículos filtrados de acuerdo a su fecha de publicación (2015-2016) y relevancia con el tema a investigar.

Además se aplicaron encuestas escritas a diversos odontólogos especialistas con el fin de identificar características demográficas y abordajes que se realizan al tratar un paciente en riesgo de ONMIB o bien con una condición establecida. Los encuestados fueron localizados a través de medios electrónicos y digitales tales como: llamadas telefónicas, redes sociales y correo electrónico. La muestra consta de 100 especialistas odontólogos entrevistados, de un total de 290.

Entre los resultados obtenidos se obtuvo que:

1. Los especialistas en endodoncia, periodoncia y prostodoncia son los que atienden el mayor porcentaje de pacientes en estadio "0".
2. Las mujeres representan casi la totalidad de los pacientes atendidos por este padecimiento (97%). Esta situación se explica al tomar en cuenta que en el 90% de los casos los pacientes consumen bifosfonatos como tratamiento para la osteoporosis.
3. El estudio de la historia clínica, la interconsulta con el médico tratante y el mantenimiento de la cavidad oral en óptimas condiciones, son los 3 métodos de abordaje no invasivo utilizados en el tratamiento de la osteonecrosis por bifosfonatos estadio "0".
4. El Alendronato (Fosamax) es el bifosfonato más consumido por los pacientes en riesgo por osteonecrosis por bifosfonatos estadio "0".
5. La periodontitis es el factor de comorbilidad dental que se presenta más comúnmente en los pacientes de los profesionales entrevistados. Seguido por la identificación de piezas dañadas con posible exodoncia como el segundo en importancia.

6. Para el caso de la osteonecrosis por bifosfonatos ya establecida, la atención se dio solamente por un 12% de los entrevistados, siendo los periodoncistas quienes más atendieron esta enfermedad, seguido por los cirujanos maxilofaciales y en último lugar los endodoncistas.
7. Las enfermedades autoinmunes y la diabetes son los principales factores de comorbilidad sistémica presentes en los pacientes con osteonecrosis por bifosfonatos ya establecida seguidos por el tabaquismo y esteroides.
8. La realización del procedimiento con anestesia local, la utilización de técnicas con factores de crecimiento y la exodoncia con protocolo quirúrgico son las técnicas más utilizadas al realizar un abordaje invasivo

Introducción

En los últimos años se ha dado a conocer un importante aumento en el uso de los bifosfonatos por vía oral, los cuales son fármacos utilizados en diversas condiciones óseas, fundamentalmente desde que se observaron los riesgos asociados al tratamiento hormonal, manipulado en la prevención de la osteoporosis menopáusica (1). Aunado a esto, junto a la comercialización de nuevos agentes y formas de administración y el incremento de sus indicaciones, también podría haber influido el uso creciente de este grupo de fármacos en la osteoporosis u otras condiciones que se presentan en hueso. Este escenario conlleva a que muchos pacientes estén sometidos a tratamientos prolongados, a partir de lo cual se detectan nuevos efectos adversos que se suman a otros ya conocidos, como lo es la osteonecrosis de los maxilares. Actualmente la patología se encuentra con frecuencia en los pacientes que se abordan en la consulta odontológica y no odontológica, motivo por el cual es de suma importancia que el médico tratante conozca acerca de este tema, así como la forma de manejarlo. Para el odontólogo especialmente, es de gran ayuda (2).

La palabra diagnóstico implica el conocer, y para el médico o clínico tratante es fundamental conocer una enfermedad individual, a partir de la distinción de las restantes, especialmente de las semejantes a ella. Un diagnóstico certero y adecuado puede ser trascendental en muchos aspectos, pues un diagnóstico real nos ayuda a comprender la gravedad, cómo debemos actuar y las posibles consecuencias. Por lo tanto, es deseable estar al tanto y estudiar todas las

condiciones a las que como clínicos podemos estar expuestos, para de esta forma saber actuar.

El principal objetivo de la investigación, además de establecer un registro representativo de los casos conocidos, responde a la necesidad de saber si la falta de conocimiento de los odontólogos está provocando un mal manejo de los casos de Osteonecrosis de los Maxilares Inducida por Bifosfonatos. Se busca proponer una solución al problema.

Justificación

La osteonecrosis de los maxilares se define como una condición en que ocurre exposición ósea en el área maxilar o mandibular que no sana en un periodo de 8 semanas, una vez identificada. Esta condición se da ante la exposición de agentes antirresortivos y donde no hay historia de radioterapia en la región craneo-facial (3).

Esta condición ha sido asociada al uso de bifosfonatos y son los pacientes oncológicos los más afectados (>90% de los casos), con una prevalencia de un 18.6%. También se ha visto asociada al uso de medicamentos en pacientes que se encuentran en tratamiento por osteoporosis, aunque su incidencia es menor (1-90 por cada 90.000 pacientes expuestos a bifosfonatos) (4).

Asimismo, es de destacar que existen múltiples factores de riesgo asociados a esta enfermedad, tales como enfermedad periodontal, diabetes, uso de glucocorticoides, procedimientos orales invasivos como cirugías, exodoncia, implantes, fumado y quimioterapia. Sumado a esto, el tiempo de exposición, la vía

de suministro y la dosis de bifosfonatos empleada juegan un papel vital en la incidencia de esta condición (5).

En la actualidad, los mecanismos de acción y la fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos no está bien comprendida y su etiología es aparentemente multifactorial. Sin embargo, se ha observado que en la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos se da una disminución del proceso de remodelado óseo, en la que se encuentra una alta actividad osteoclástica que inhibe el proceso de sanado; además, se da un proceso de invasión bacteriana que causa un proceso infeccioso y estimula la resorción ósea. De esta manera contribuye con el proceso de osteonecrosis. Además, se imposibilita la reparación de la mucosa, y por lo tanto se favorece un proceso infeccioso que impide la regeneración ósea. Sumado a lo anterior, se ha observado que los bifosfonatos podrían estar asociados a actividad anti-angiogénica y procesos de activación de células T gamma-delta. Dichos procesos disminuyen la capacidad de respuesta inmune ante la infección (4).

En nuestro país se ha observado que esta condición es cada vez más común ya que un gran número de pacientes con tratamiento para patologías como osteoporosis, osteopenia, metástasis ósea de cáncer y mieloma múltiple, hacen uso de bifosfonatos, en algunos casos, incluso, indiscriminadamente. Por lo tanto, puede no ser infrecuente encontrar pacientes en riesgo de esta enfermedad o incluso con una condición ya establecida en las diversas clínicas privadas del país.

Dado este panorama, se considera primordial conocer sobre la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos, sus factores de riesgo, así como la posible fisiopatología y diversos protocolos de manejo que se han establecido.

Asimismo, se busca indagar sobre la incidencia, epidemiología, factores de riesgo y medicamentos utilizados por los pacientes, y según la literatura especializada en esta patología.

Finalmente, se desea investigar sobre el manejo que se da en clínicas privadas a pacientes que se encuentran en riesgo de sufrir osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos, o bien cuando la enfermedad ya se encuentra establecida.

Planteamiento del problema

¿Cuál es el abordaje de pacientes en riesgo o que presentan osteonecrosis de los maxilares, por bifosfonatos que están siendo atendidos en la práctica privada de odontólogos especialistas, entre octubre de 2015 y octubre de 2016 en Costa Rica?

Objetivo General:

Investigar el manejo que tienen los odontólogos especialistas de pacientes con riesgo u ONMIB ya establecida, así como la incidencia de la condición en la práctica privada, entre octubre de 2015 y octubre del 2016 en Costa Rica.

Objetivos Específicos

1. Establecer las características demográficas de pacientes en riesgo o que presentan osteonecrosis por bifosfonatos que estén siendo atendidos en la práctica privada de odontólogos especialistas entre octubre de 2015 y octubre de 2016.

2. Identificar cómo los odontólogos especialistas realizan abordajes invasivos tales como exodoncias, cirugía oral, implantes, entre otros, en pacientes en riesgo o que presentan osteonecrosis por bifosfonatos ya establecida.
3. Establecer el nivel de conocimiento que manejan los odontólogos sobre la condición, así como su frecuencia de atención.
4. Establecer qué tipo de bifosfonato consumen los pacientes tratados en riesgo o que presentan osteonecrosis por bifosfonatos y por qué razón reciben ese tratamiento para dicha enfermedad.
5. Determinar los factores de comorbilidad tanto sistémica como dental que muestra el paciente en riesgo o que presenta osteonecrosis por bifosfonatos.
6. Conocer las diferentes consideraciones que toma el especialista Endodoncista al realizar un tratamiento de conductos en pacientes con riesgo o que presentan osteonecrosis por bifosfonatos.

Metodología

Tipo y diseño de la investigación

La investigación a realizar consta de un estudio transversal cuantitativo y descriptivo acerca del manejo y conocimiento de la condición conocida como osteonecrosis de los maxilares, inducida por bifosfonatos por parte del especialista odontólogo.

Previo a la confección de la encuesta se estudió minuciosamente el tema para así elaborar un instrumento que permitiera revelar los datos más relevantes para el estudio, por medio de una exhaustiva revisión bibliográfica de artículos científicos, revistas académicas y libros actualizados que contenían información sobre dichos temas. Entre las revistas académicas consultadas se encuentran las siguientes:

- Annals of Oncology
- Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer
- Breast Diseases: A Year Book Quarterly
- Clinical Oral Investigations
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Expert Review of Anticancer Therapy
- Journal of Bone and Mineral Research
- Journal of Bone Metabolism
- Journal of Clinical Oncology
- Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
- Journal of Oral Implantology
- Journal of Oral Pathology and Medicine
- Journal of Prosthodontic Research
- Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America
- Oral Oncology
- Osteoporosis International
- Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral
- Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial

- The American Journal of Medicine
- The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants
- The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
- The Journal of the Canadian Dental Association

Esta bibliografía se obtuvo por medio de recursos digitales y de las bases de datos de:

- Access medicine
- American Academy of Implant Dentistry
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Cochrane
- Elsevier BV
- Hindawi
- Informa Healthcare
- Oxford University Press (OUP)
- Pubmed
- Quintessence Publishing
- SIBDI (Sistema de Bibliotecas Documentación e Información)
- Springer Nature
- Springer Science + Business Media
- The Endocrine Society
- The Korean Society of Bone Metabolism (KAMJE)
- Wiley-Blackwell

Los anteriores son buscadores y bases de datos de aval científico certificado, que aportaron bases sólidas a la investigación. Cabe destacar que se revisaron también documentos no tan actualizados con el fin de obtener mayor conocimiento; no obstante, el trabajo está respaldado mayormente con bibliografía actualizada (2005-2016).

Se recolectaron datos directamente de los sujetos indagados por medio de una investigación de campo que se realizó a través de encuestas (impresas en papel y entregadas a cada individuo de la población en estudio). De esta forma se alcanzó una estadística representativa que permite conocer y comprender la realidad de la patología.

Población en estudio

Se obtuvo una lista de odontólogos y especialistas odontólogos por medio del Colegio de Cirujanos Dentistas de Costa Rica. De la misma lista se excluyeron odontopediatras, ortodoncistas y odontólogos generales, así como los Odontólogos Generales Avanzados. Se tomaron en cuenta:

- Patólogos orales
- Cirujanos maxilofaciales
- Periodoncistas
- Endondoncistas
- Prostodoncistas

- Especialistas en estética dental
- Especialistas en odontología geriátrica
- Especialistas en Atención Especial

Todas estas personas se localizaron por medios electrónicos y digitales, tales como llamadas telefónicas, redes sociales y correo electrónico. La muestra consta de 100 especialistas odontólogos entrevistados, de un total de 290.

Marco teórico

Bifosfonatos

Los bifosfonatos actualmente representan la primera línea de agentes antirresortivos para la gestión de la osteoporosis postmenopausia y en el tratamiento de diversas patologías, por lo cual es de interés su estudio para comprender las posibles complicaciones (6). Los bifosfonatos son un conjunto de fármacos y/o medicamentos cuya estructura química es análoga a la molécula de pirrofosfato, que se caracterizan por la presencia de dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P), lo que les confiere una gran resistencia a la hidrólisis enzimática, pues tienen gran afinidad por el fosfato cálcico, lo cual permite que se unan con gran facilidad al hueso, específicamente la hidroxiapatita, inhibiendo la reabsorción. Son fármacos que por vía oral se absorben con dificultad y cuya biodisponibilidad bajo esta vía es solo del 1-10%. Se fijan al hueso y se eliminan aproximadamente en diez años, sin metabolizar, bajo la vía renal. Sus principales efectos secundarios se dan a nivel gastrointestinal (7).

Se pueden clasificar en dos grandes grupos, según su vía de administración: la vía intravenosa (IV), la cual es la más utilizada, sobretodo en la prevención de metástasis en los procesos cancerosos. También se usan vía oral (VO), cuya potencia es menor que los de administración intravenosa y se utiliza más en la osteoporosis en mujeres menopáusicas. Ver **Tabla 1.** (7).

Principales diferencias entre los bifosfonatos orales y los intravenosos:

Bifosfonatos intraorales:

- Indicados en pacientes con alteraciones en el metabolismo óseo tales como osteoporosis, osteopenia.
- Menor biodisponibilidad (1-10%).
- Acumulación ósea gradual, con afectación de osteoclastos poco severa, la cual retarda el establecimiento de una posible osteonecrosis.
- Riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares por tomarse en un periodo mayor a tres años.

Bifosfonatos endovenosos

- Indicados en pacientes comprometidos sistémicamente con padecimientos tales como cáncer, mieloma y enfermedad de Paget.
- Mayor disponibilidad.
- Acumulación ósea rápida y en altas dosis, la cual induce inclusive la apoptosis de osteoclastos y suprime la capacidad osteoclastogénica de la médula ósea.
- Riesgo de desarrollar osteonecrosis mayor en un tiempo de 8 meses.

Tabla1. Clasificación de bifosfonatos (7)

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	INDICACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	POTENCIA RELATIVA
ETIDRONATO	Osteum, Difosfén, Difos, Ditronel	Osteoporosis, enfermedad de Paget	VO	1
CLODRONATO	Mebonat, Bonefos, Ostac	Hipercalcemia y osteólisis en neoplasias malignas	VO o IV	10
TILUDRONATO	Skelid	Enfermedad de Paget	VO	10
PAMIDRONATO	Aredia	Hipercalcemia maligna, metástasis óseas, enfermedad de Paget	IV	100
ALENDRONATO	Fosamax Fosavance	Osteoporosis	VO	1000
RISEDRONATO	Actonel	Osteoporosis, enfermedad de Paget	VO	5000
IBANDRONATO	Bonviva, Bondronat	Osteoporosis, hipercalcemia maligna y metástasis óseas	VO o IV	10 000
ZOLEDRONATO	Aclasta (5 mg)	Osteoporosis, enfermedad de Paget	IV	100 000
ZOLEDRONATO	Zometa (4 mg)	Hipercalcemia maligna, enfermedad metastásica	IV	100 000

Mecanismos de acción de los bifosfonatos

El mecanismo mediante el cual los bifosfonatos inducen la osteonecrosis de maxilares aún no es claro; sin embargo, su etiología es multifactorial. Una de las propuestas considera que los bifosfonatos reducen el recambio óseo con la supresión de la actividad osteoclástica y osteoblástica, dando como resultado áreas de hueso necrótico. Esta hipótesis está también confirmada con medicamentos tales como denosumab (Prolia, Xsgeva), un receptor que actúa como activador nuclear del factor kappa-B ligando (RANKL) que de manera similar a los bifosfonatos, inhibe la actividad osteoclástica produciendo la supresión del remodelado óseo. Estos hallazgos sugieren la modificación del nombre de Osteonecrosis de los Maxilares Inducida por Bifosfonatos, por Osteonecrosis de los Maxilares Inducida por Medicamentos, de manera que se puedan incluir dentro de su etiología nuevos casos tales como las que son producidas por ejemplo por el denosumab (7, 8, 9).

Otra teoría propone que la ONMIB se produce debido a problemas en la irrigación sanguínea del hueso mediante la disminución del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial, lo que provoca defectos en la angiogénesis. Otra hipótesis considera que los bifosfonatos tienen un efecto tóxico directo en la mucosa oral. Dos estudios recientes, uno in vitro y otro in vivo, mostraron que la mucosa, posiblemente estimulada por bifosfonatos liberados desde el hueso pueden producir osteonecrosis de los maxilares, produciendo Interleucina 6 (IL-6), de manera que se estimula la actividad osteoclástica. Esto se evidencia en el aumento del receptor activador del factor kappa-B ligando/osteoprotegerina (RANKL/OPG)(9). Finalmente, algunos investigadores han considerado la

farmacogenética, en particular Sarasquete (10). En el 2009 mostró alteraciones (polimorfismo de nucleótido simple) en el citocromo P450-2C en pacientes afectados por mieloma múltiple que presentaron ONMIB. El inicio de la osteonecrosis de maxilares podría estar relacionada con alteraciones vasculares en el hueso y el metabolismo del ácido araquidónico, ya que ambos son controlados por dicho gen. (9)

Se reconocen principalmente cuatro mecanismos de acción (7, 8):

- Inhibir la formación y el reclutamiento de los osteoclastos.
- Disminución de la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea.
- Aumento de la apoptosis de los osteoclastos.
- Inhibición de la actividad osteoclástica.

Esto altera la fisiología y arquitectura ósea normal y produce efecto directo antiapoptótico de los osteoblastos junto con disminución del desarrollo de los osteoclastos y disminución del reclutamiento de osteoclastos maduros en el tejido óseo. También se da un proceso de apoptosis de células endoteliales (7,8).

Efectos sobre células específicas (11)

- Osteoblastos: Los bifosfonatos actúan sobre los osteoblastos modulando la liberación de factores solubles que regularían tanto la osteoclastogénesis como la actividad osteoclástica. Inhiben la liberación de la IL-6, proteína que tiene propiedades osteoclastogénicas y estimuladores de resorción ósea.

- Osteoclastos: Promueven la apoptosis.
- Macrófagos: Los bifosfonatos inhiben la proliferación y función.
- Células tumorales: Reducen la incidencia de metástasis ósea y visceral, promoviendo la apoptosis.

Farmacocinética

Los bifosfonatos son absorbidos, almacenados y expulsados sin alterar debido a la resistente estructura de su molécula. Su absorción por vía oral es poca (1-10%), una pequeña parte se adsorbe en el estómago y el resto por difusión pasiva en el intestino. La presencia de alimentos con hierro y calcio, disminuye considerablemente su biodisponibilidad debido a la formación de complejos insolubles. Con respecto a su eliminación en plasma su semivida es de 0,5-2 horas. Entre un 20-80% de la dosis adsorbida se fija al hueso mientras que el resto se elimina vía renal. La semivida de eliminación de los bifosfonatos fijados en el hueso es superior a los diez años y se libera con la misma resorción ósea (12).

Efectos adversos más comunes (7)

- Los efectos adversos más frecuentes son: cefalea, dispepsia, diarrea y estreñimiento.
- Síndrome gripal, reacción aguda.
- Osteonecrosis de los maxilares (13)

Otras complicaciones

- Fracturas atípicas: Existe aumento del riesgo de fracturas. En general, estas fracturas aparecieron en mujeres de edad avanzada tratadas durante años con ácido alendrónico para la osteoporosis. Las fracturas aparecen de forma espontánea o tras un traumatismo mínimo, pueden ser bilaterales y a menudo están precedidas por dolor en la zona afectada. Dado que los bifosfonatos disminuyen la resorción ósea, en algunos pacientes el tratamiento prolongado podría originar alteración de la mineralización y dar lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar del aumento de la densidad mineral ósea (1).
- Dolor óseo, articular y muscular: Se conoce y se ha obtenido en la literatura que su uso puede asociarse con la aparición de dolor de las articulaciones, óseo o muscular, que en momentos puede ser grave e incapacitante. Puede aparecer tras días, semanas o años de tratamiento. Tras suspender el tratamiento con bifosfonatos, estos efectos adversos suelen desvanecerse de forma gradual, aunque a veces su resolución es lenta o incompleta, observándose la reaparición del dolor al instaurar de nuevo el tratamiento con bifosfonatos (2).
- Fibrilación auricular: En un meta-análisis reciente, que incluía estudios en los que se había detectado este efecto adverso con bifosfonatos, se observó un incremento significativo del riesgo de FA grave en las pacientes tratadas con bifosfonatos con respecto a las no tratadas. Los autores

indican que no es posible establecer conclusiones definitivas sobre la naturaleza exacta del riesgo de FA, debido principalmente a la heterogeneidad y escasez de los estudios. Hay que tener en cuenta que tanto la osteoporosis como la FA son enfermedades cuya prevalencia aumenta con la edad, así como la de otras enfermedades que pueden predisponer a sufrir FA (14).

- Trastornos inflamatorios oculares: En su mayoría se trata de manifestaciones de tipo inflamatorio tales como: conjuntivitis, episcleritis y uveítis, a los que se asocian síntomas de dolor ocular y fotofobia. El efecto adverso desaparece al interrumpir el tratamiento y reaparece cuando éste se inicia de nuevo. Se desconoce el mecanismo por el que los bifosfonatos producen inflamación ocular en algún paciente. Como es una reacción adversa determinada, aunque de baja incidencia, se recomienda realizar un examen oftalmológico de los pacientes en tratamiento con bifosfonatos. (15, 16).
- Estomatitis: Se relaciona la utilización de bifosfonatos con la aparición de estomatitis. Es posible que la estomatitis sea consecuencia de un efecto irritante directo de los comprimidos sobre la mucosa bucal, sin embargo no se pueden descartar otros mecanismos, dado que también se ha presentado en pacientes en tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa. La mayoría de los casos se presentaron con ácido alendrónico (17).

Usos y ventajas de los bifosfonatos (7, 8, 18)

Los bifosfonatos son un grupo de medicamentos que los profesionales en salud utilizan amplia y eficazmente para el tratamiento de la enfermedad con reabsorción ósea. Principales usos:

- Osteoporosis
- Enfermedad ósea de Paget
- Osteogénesis imperfecta
- Lesiones osteolíticas asociadas a metástasis ósea
- Procesos oncológicos
- Mieloma múltiple
- Hipercalcemia maligna
- Enfermedades óseas metabólicas
- Prevención de osteoporosis por menopausia

Osteonecrosis de los maxilares

La necrosis se caracteriza por la muerte del hueso, que resulta como una consecuencia natural de una variada gama de factores sistémicos y locales que comprometen la vascularización ósea. Para que se considere osteonecrosis de los maxilares el paciente debe presentar ciertas características. Tiene que haber sido tratado o estar siendo tratado con agentes antirresortivos o antiangiogénicos contra cáncer óseo primario o metastásico, osteoporosis o Enfermedad de Paget, hueso expuesto o hueso que puede ser sondeado a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha permanecido expuesto por lo menos 8 semanas y por último, no presentar historia de haber recibido algún tipo de

radioterapia en los maxilares (3, 19). La osteonecrosis de los maxilares asociada a los medicamentos y/o fármacos se define como una condición de tejido óseo necrótico expuesto de manera crónica en cualquier parte de la cavidad oral de un individuo que está recibiendo un medicamento antirresortivo y que no ha sido sometido a radioterapia dirigida a cabeza y cuello; es usualmente dolorosa y frecuentemente resulta infectada en forma primaria o secundaria (7, 13, 20).

Los bifosfonatos se unen destacadamente a los huesos con recambio óseo más elevado y tiene mayor afinidad por el hueso trabecular, como lo son los maxilares. Los huesos maxilares tienen un gran aporte sanguíneo y una mayor velocidad de recambio óseo (diez veces mayor que el resto del organismo), debido a la actividad diaria (estímulos mecánicos) del tejido, la presencia de las estructuras dentarias (lo cual genera una demanda continua de remodelado óseo alrededor del ligamento periodontal) y el hecho de que es un tejido expuesto al medio ambiente de la cavidad oral a través del surco gingival y la cámara pulpar expuesta (7, 20).

Factores de riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares (7)

1. Relacionados con el fármaco (Ver tabla uno)

- Potencia del bifosfonato
- Vía de administración
- Dosis acumulada
- Duración de la terapia

El tipo de bifosfonato gestionado, su vía de administración, así como su potencia se encuentra estrechamente relacionado con la presencia de la patología (21), en la cual se afirma que existe mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis bajo la administración IV, y claramente con la aplicación de un bifosfonato de mayor potencia; además, es importante destacar que a mayor tiempo de administración, mayor acumulación del medicamento, por lo tanto, mayor riesgo de desarrollar la patología. En cuanto al tipo de patología que se trata, se afirma que el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares es menor a la hora de manejar la osteoporosis que el cáncer (22, 23).

2. Factores de riesgo locales

- Cirugía dentoalveolar
- Exodoncias
- Colocación de implantes
- Cirugía periapical
- Prótesis dental (24)
- Cirugía periodontal que implique daño óseo
- Anatomía local
- Mandíbula
- Higiene oral deficiente y enfermedad periodontal

Todas las cirugías o intervenciones donde exista exposición ósea predisponen a la aparición de la patología por modificación y alteración de la irrigación o cicatrización local (21). El factor local de mayor predisposición para desarrollar osteonecrosis es la cirugía dentoalveolar y las exodoncias (25, 26). No obstante, los factores de irritación local tales como aparatos protésicos (24) o demás artefactos pueden generar estrés sobre el tejido y de esta forma provocar la aparición de la patología. Se dice que existe mayor prevalencia de aparición de osteonecrosis en mandíbula (73%) que en maxila (22,5%) (26).

La extracción dental, según los estudios analizados, fue el factor predominante por vía oral asociada con el desarrollo de osteonecrosis de la mandíbula. Este hallazgo pone de relieve la importancia de la evaluación de la salud oral de los pacientes y la aplicación de la odontología preventiva si es necesario antes de iniciar el tratamiento. Una vez que se ha iniciado la terapia antirresortiva, el objetivo debe ser el mantenimiento de una buena salud bucal y la prevención de las extracciones (26). La enfermedad periodontal así como su principal factor causal (la placa dental por mala higiene) representan un importante factor a mencionar, debido a que la condición se puede acentuar por la presencia de una flora oral más patógena e infecciosa (26).

3. Factores demográficos y sistémicos

- Edad avanzada
- Diagnóstico de cáncer
- Diagnóstico concomitante de osteopenia/osteoporosis

- Corticoterapia
- Diabetes
- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Quimioterapia
- Anemia y talasemia
- Malnutrición
- Enfermedades o condiciones sistémicas de tejido conjuntivo o vascular

La edad y el sexo son variables reportadas en la literatura como factores de riesgo. A mayor edad, el riesgo de poseer ONMIB aumenta, además el género femenino tiene mayor predisposición a presentar la patología, debido a las variaciones microvascular que se presentan con la edad y los cambios hormonales (9, 27). Los pacientes que poseen cáncer aunado a comorbilidades como anemia, diabetes y tratamientos de radioterapia demostraron ser factores de riesgo para la presencia de la patología (26). Y el cáncer propiamente predispone a la aparición de la patología (25).

La asociación de factores de riesgo sistémicos (tales como Lupus, o enfermedades de tejido conectivo y los tratamientos que ello conlleva) con ONMIB fue menos pronunciada que la asociación observada con factores orales o locales según distintos estudios analizados (26). Hubo cierta asociación de osteonecrosis de la mandíbula con el uso de corticosteroides y la casi duplicación de los casos

de ONMIB en asociación con el uso de agentes antiangiogénicos, pero ninguna asociación con el uso de agentes de quimioterapia. Los agentes antiangiogénicos pueden potencialmente contribuir al desarrollo de osteonecrosis de la mandíbula mediante la inhibición de la reparación vascular. Los efectos inmunosupresores de los corticosteroides pueden retardar la cicatrización de heridas y alterar la microflora oral, aumentando así el riesgo de infección oral y ONMIB (26). Diabetes es otro factor potencial de riesgo y de importancia a la hora de decidir el tratamiento (29).

Existen diferencias relacionadas con el tabaco, debido a que altera la microcirculación vascular y la capacidad de sangrado. No obstante, fumar no parece ser un factor de riesgo independiente. Sin embargo, el tabaquismo es un factor de riesgo conocido para el cáncer de mama, y la probabilidad de que podría ser un factor de confusión o efecto modificador no puede ser disminuida. También es importante mencionar que el alcohol es un agente irritativo para los tejidos orales, hecho contraproducente en pacientes predispuestos a presentar la patología (28).

4. Factores genéticos

- Gen del citocromo P450-2C (7)

5. Factores preventivos

- Intervenciones dentales preventivas (7)
- Modificación de dosis de bifosfonato intravenoso (7,8)

Fisiología ósea

El hueso es tejido conectivo con una estructura colágena impregnada con sales de calcio y fosfato, particularmente hidroxapatita. Este tejido está involucrado en la homeostasis de calcio y fosfato. Se encarga de proteger órganos vitales así como proveer la rigidez necesaria para el proceso de locomoción y soporte de cargas contra la fuerza gravitacional (9, 30). El hueso está en constante reabsorción y formación de nuevo tejido. Este remodelado permite al tejido tener una adecuada respuesta al estrés. Cabe resaltar que es un tejido sumamente vascularizado donde se encuentra la médula hematopoyética.

Estructura

Desde el punto de vista estructural, este tejido se puede clasificar en dos tipos: hueso compacto o cortical, el cual compone la capa externa de la mayoría de los huesos y constituye aproximadamente el 80% de los huesos del cuerpo. El 20% restante se constituye de hueso trabecular o esponjoso. En el hueso cortical, el tejido se nutre a través de canalículos que se ramifican a través del hueso compacto. En el hueso trabecular, los nutrientes se difunden desde el espacio extracelular hacia las trabéculas, a través de los canales haversianos, los cuales contienen vasos sanguíneos. Alrededor de los canales haversianos se encuentran capas concéntricas de fibras colágenas formando osteones (9, 30).

La proteína de la matriz ósea es en un 90% tipo colágeno tipo I, la cual es también la proteína estructural de los tendones y la piel.

Formación y resorción ósea

El hueso se encuentra en constante remodelación mediante dos tipos de células: los osteoblastos y los osteoclastos. Los osteoblastos se encargan de la formación de nuevo tejido mientras que los osteoclastos son los responsables de la resorción (9, 30).

Los osteoblastos son fibroblastos modificados. El principio del desarrollo tanto del fibroblasto como del osteoblasto es muy similar. Luego, factores de transcripción de osificación específica tales como el Runx2 (también conocido como el factor enlazante subunidad alfa-1) contribuyen a su diferenciación. Los osteoblastos tienen la capacidad de aumentar el colágeno tipo I y formar nuevo hueso.

Una vez diferenciados y activos, los osteoblastos producen osteoide, el cual está compuesto principalmente de colágeno, formando así la parte orgánica del hueso.

Los minerales se cristalizan en hidroxapatita de calcio; el compuesto inorgánico principal del hueso que contiene fosfato de calcio y se organiza alrededor de la matriz de colágeno. Mientras algunos osteoblastos se encargan de producir tejido, otros quedan embebidos en la matriz como osteocitos diferenciados. El tejido óseo es importante para variedad de funciones como lo son la protección a los órganos y la locomoción corporal, así como el reservorio de calcio y fosfatos necesarios para las distintas funciones metabólicas en que se requiere de estos minerales, así como la hematopoyesis (9, 30).

Los osteoclastos, por el contrario, son miembros de la familia de los monocitos. Estas células liberan minerales y otras moléculas que se encuentran en la médula ósea. Asimismo sirven como depósitos de fosfato de calcio y otras moléculas como los factores de crecimiento. Los osteoclastos y sus células precursoras

están regulados por diferentes vías y moléculas (9, 30). Una de las moléculas más importantes se conoce como RANK Ligando y es producido por una variedad de células, entre ellas, los osteoblastos y sus precursores. Se ha observado que esta proteína aumenta la actividad osteoclástica mediante la interacción con un receptor de superficie llamado RANK. La interacción entre RANK y RANKL desencadena la activación de vías de señalización involucradas en la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Estas vías de señalización también contribuyen con la fusión de células precursoras para formar osteoclastos multinucleados y maduros. En estas células, el RANKL puede interactuar con su receptor promoviendo la actividad osteoclástica y su supervivencia y así favorecer la reabsorción ósea. Como contraparte, se secreta OPG (osteoprotegerina) desde los osteoblastos. Esta proteína se une al RANKL inhibiendo así su interacción con el receptor RANK en la superficie de los osteoclastos. Varias hormonas y citoquinas modulan el balance entre RANKL y OPG. Por ejemplo, la hormona paratiroidea estimula la producción de RANKL y suprime la expresión de OPG, por lo tanto aumenta la actividad osteoclástica (9, 30).

Las células del estroma en la médula ósea, los osteoblastos y los linfocitos T expresan el receptor encargado de activar la proteína RANKL (factor nuclear Kappa Beta Ligando) en su superficie. Cuando estas células tienen contacto con el monocito encargado de expresar el RANK se activan dos vías de señalización diferentes. La primera es cuando hay interacción RANKL/RANK, la segunda sucede cuando células no monocíticas secretan el factor estimulante de colonia de fagocitos (M-SCF) y este se une a su receptor correspondiente de monocitos.

La combinación de estas dos señalizaciones lleva a la diferenciación de los monocitos hacia osteoclastos. Las células precursoras también secretan osteoprotegerina (OPG) lo cual limita la diferenciación de los monocitos mediante la competencia con el RANK al unirse RANKL (9, 30).

Los osteoclastos reabsorben el hueso previamente formado. Se unen al hueso a través de integrinas en una membrana de extensión llamada zona de sellado. Esto crea un área aislada entre el hueso y la porción del osteoclasto. Mediante una bomba de protones se mueven los endosomas hacia la membrana celular del área aislada, esto acidifica el medio. El remodelado óseo es principalmente un proceso local que se lleva a cabo en pequeñas áreas por medio de poblaciones de células llamadas unidades de remodelado óseo. Primero, los osteoclastos reabsorben el hueso y luego los osteoblastos depositan hueso nuevo en la misma zona. Este ciclo toma alrededor de 100 días.

Asimismo, el remodelado óseo se da principalmente a través de control endocrino. El estrógeno puede estimular la expresión de OPG y disminuye la señalización del RANKL. Estos efectos a su vez, contribuyen con la disminución de la actividad osteoclástica y favorecen la capacidad que tiene el estrógeno de participar en el aumento de la formación ósea y preservación del hueso.

De esta manera, la hormona paratiroidea acelera el proceso de resorción mientras que los estrógenos disminuyen la resorción ósea inhibiendo la producción de citoquinas encargadas de este proceso (9, 30).

Fisiopatología de la ONMIB

Los primeros casos de ONMIB fueron reportados en el 2003 y desde entonces se ha progresado significante en el conocimiento de la enfermedad; sin embargo, no

se ha elucidado por completo. Algunas de las hipótesis propuestas para tratar de explicar la fisiopatología de la ONMIB incluyen: alteración de la remodelación de hueso o supresión de la resorción de hueso, inhibición de la angiogénesis, microtrauma constante, supresión de la inmunidad innata o adquirida, deficiencia de vitamina D, toxicidad de los bifosfonatos en el tejido blando, inflamación o infección (3).

La fisiopatología, ciertamente es multifactorial ya que es poco probable que una sola hipótesis pueda explicarla, asimismo una sola modalidad de tratamiento contra la ONMIB va a ser improbable que sea exitosa con todos los pacientes (19).

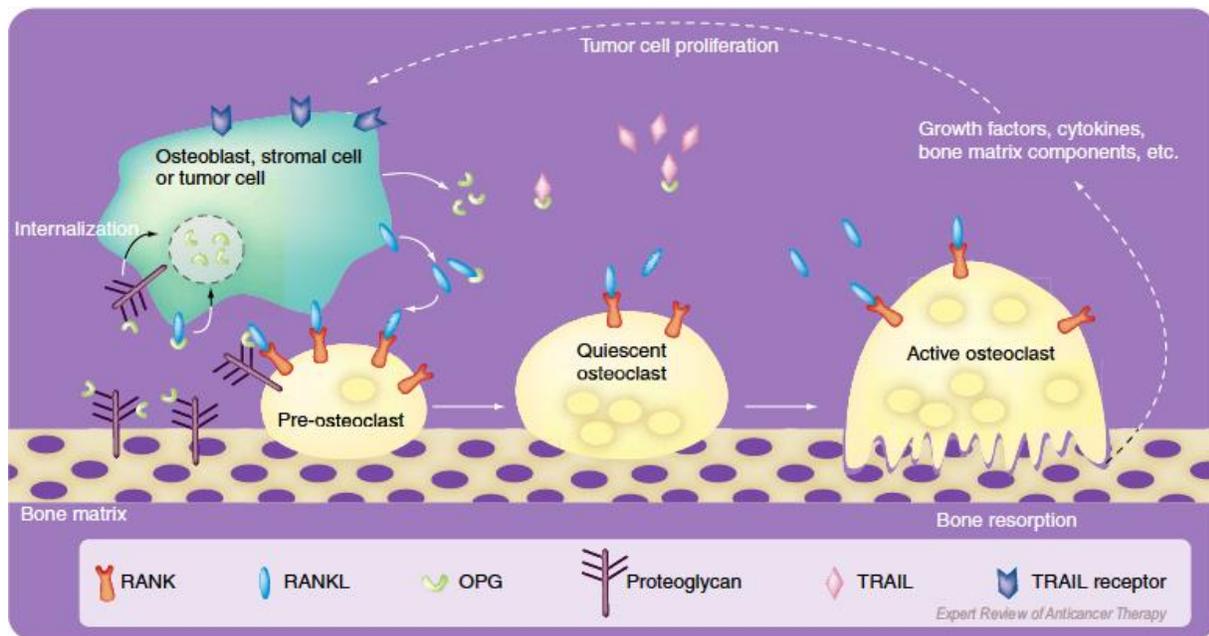


Figura 1. Inhibición de la resorción y remodelación osteoclástica del hueso. Interacciones funcionales entre OPG, RANK, RANKL: participación en el control de la osteolisis patológica. OPG: Osteoprotegerina. RANK: receptor activador del factor nuclear κ B; RANKL: Ligando de receptor activador del factor nuclear κ B. Tomado de: Baud'huin M, Duplomb L, Velasco C, Fortun Y, Heymann D, Padrines M. Key roles of the OPG–RANK–RANKL system in bone oncology. Expert Review of Anticancer Therapy. 2007;7(2):221-232.

Los osteoblastos, células del estroma y células tumorales producen RANKL soluble y de membrana. RANKL se adhiere y activa su receptor, RANK, que se encuentra en los pre-osteoclastos y en los osteoclastos maduros. La estimulación por RANK da lugar a la diferenciación de los pre-osteoclastos en osteoclastos maduros, que son los encargados de absorber la matriz mineralizada del hueso. La OPG es liberada por las mismas células y actúa como un receptor señuelo para el RANKL, de esta forma se bloquea la interacción RANK-RANKL y por lo tanto, se inhibe la osteoclastogénesis y la osteolisis (31).

Los antirresortivos y los bifosfonatos tienen efectos directos sobre los osteoclastos y disminuyen las complicaciones esqueléticas en pacientes con enfermedades malignas u osteoporosis (19). La diferenciación osteoclástica y su función cumplen un rol vital en el sanado de hueso y remodelación en todos los huesos; pero la ONMIB sólo ocurre en el hueso de la maxila y mandíbula (32). Una tasa mayor de remodelación ósea en los maxilares podría explicar que la ONJ tenga mayor predisposición por los maxilares en comparación con otros huesos del cuerpo (33). La resorción incrementada en el hueso es un factor predisponente en el establecimiento de la enfermedad, sumado a una capa fina de mucosa que cubre el hueso y un paso directo de microorganismos a través del ligamento periodontal y pulpa dental expuesta desde el entorno exterior y un estímulo constante hacia el hueso alveolar por el esfuerzo masticatorio, hacen que los maxilares sean tejidos aptos para el desarrollo de la ONMIB (19).

Inflamación e infección

La exodoncia de piezas dentales es generalmente el evento más común asociado con la ONMIB, pero los dientes en adultos son usualmente extraídos porque tienen inflamación o infección periapical o periodontal (3, 19). También se han realizado estudios en animales para mostrar que la inflamación o infección bacteriana y el uso de drogas antirresortivas son suficientes para inducir ONMIB (34, 35).

La inflamación o infección, desde estudios tempranos, se han considerado como componentes importantes en la ONMIB. Se han identificado bacterias, especialmente especies de *Actinomyces* en especímenes histológicos de hueso necrótico removido de pacientes con ONMIB (36).

Inhibición de la angiogénesis

La angiogénesis es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. También es un proceso que influencia favorablemente la transformación maligna del crecimiento tumoral, resultando en metástasis. El hueso se necrosa si no tiene su irrigación adecuada, como la mayoría de los tejidos.

La angiogénesis requiere de la adhesión de ciertas moléculas de señalización como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a receptores en células endoteliales. Esta señalización promueve el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (3). Las terapias antiangiogénicas ahora son ampliamente usadas para inhibir la invasión tumoral y metástasis y tiene como blanco las moléculas vasculares de señalización, como el VEGF (37). Todos los bifosfonatos, y

especialmente los que poseen nitrógeno, inducen una significativa disminución estadística en la densidad de los microvasos in vivo (38).

La osteonecrosis se considera una interrupción en el abastecimiento vascular o necrosis avascular, por lo que no es del todo errado que la inhibición de la angiogénesis sea tomada como hipótesis en la fisiopatología de la ONMIB.

Clasificación de los estadios

Desde el 2006, la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS) adoptó un sistema de clasificación por estadios, desarrollado por Ruggiero y sus colegas en el cual el padecimiento se dividía en estadio de riesgo además de estadio 1, 2 y 3. Este sistema ha servido para categorizar a los pacientes con ONMIB, guías de tratamiento y recolectar información para obtener mejores resultados en la prognosis y el tratamiento en pacientes que hayan usado medicación antirresortiva o antiangiogénica. Los pacientes sin evidencia de hueso expuesto o necrótico son considerados en “riesgo” si han sido expuestos a medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos (3).

En el 2009 un estadio 0 fue agregado a la clasificación para incluir a los pacientes con signos o síntomas no específicos como dolor, formación de abscesos, función sensitiva alterada u osteosclerosis, pero sin evidencia clínica que exista hueso expuesto o necrótico. Todos estos síntomas podrían deberse a la exposición a un agente antirresortivo (3). En ese tiempo, el riesgo de que un paciente en estadio 0 pudiera pasar a un estadio mayor era desconocido, pero desde entonces se ha reportado que el 50% de los pacientes en estadio 0 han pasado a estadios 1, 2 o 3

(39). Por lo tanto, el estadio 0 es una categoría válida ya que abarca a los pacientes con la enfermedad prodrómica (3).

En riesgo

No hay hueso necrótico o expuesto aparente en pacientes asintomáticos que han sido tratados con terapia antirresortiva o antiangiogénica ya sea oral o IV.

Estadio 0

Los pacientes no tienen evidencia clínica de hueso necrótico pero presentan síntomas no específicos o hallazgos clínicos o radiográficos como los siguientes:

Síntomas

- Odontalgia que no se explica por causas odontogénicas.
- Dolor en la mandíbula, que puede irradiar a la región de la articulación temporomandibular.
- Dolor sinusal, que podría estar relacionado a inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar.
- Funciones neurosensoriales alteradas.

Hallazgos clínicos

- Pérdida de dientes que no se explica por enfermedad periodontal crónica.
- Fístula periapical o periodontal que no está asociada con necrosis pulpar causada por caries, trauma o restauraciones.

Hallazgos radiográficos

- Pérdida de hueso alveolar o reabsorción que no se atribuye a enfermedad periodontal crónica.
- Cambios en el patrón trabecular o densidad ósea y que no se forme hueso nuevo en los alvéolos luego de exodoncia.
- Regiones de osteosclerosis involucrando el hueso alveolar.
- Engrosamiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y espacio del ligamento periodontal reducido).

Estos hallazgos pueden ocurrir en pacientes con historia de estadios 1, 2 o 3 pero que han sanado y no tienen evidencia clínica de hueso expuesto.

Estadio 1

Hay presencia de hueso expuesto o necrótico o fístulas que se pueden sondear a hueso en pacientes que están asintomáticos y no tienen evidencia de infección. Estos pacientes pueden presentar los hallazgos radiográficos expuestos en el estadio 0.

Estadio 2

Hay presencia de hueso expuesto o necrótico o fístulas que se pueden sondear a hueso asociado a infección que se evidencia como dolor y eritema en la región del hueso expuesto, con o sin drenaje purulento.

Estadio 3

Hay presencia de hueso expuesto o necrótico o fístulas que se pueden sondear a hueso en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes:

- Hueso expuesto y necrótico que se extiende más allá de la región del hueso alveolar (p.ej. borde inferior y rama de la mandíbula, seno maxilar o apofisis cigomática en maxila).
- Fractura patológica.
- Fístula extraoral.
- Comunicación bucoantral o nasooantral.
- Osteólisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula o el piso del seno (3).

Manejo y tratamiento

Para Allen y Ruggiero, el propósito del tratamiento para los pacientes en riesgo de padecer ONMIB o los que ya tienen la enfermedad activa, es preservar la calidad de vida mediante la educación del paciente y el control del dolor, tratando la infección para prevenir la extensión de lesiones o aparición de nuevas áreas de necrosis (40).

Prevención

Se recomienda que el abordaje para la ONMIB sea multidisciplinario; este abordaje debería incluir una consulta con un odontólogo cuando se determine que el paciente se beneficie de la terapia con drogas antirresortivas o antiangiogénicas. (41)

El plan de tratamiento preventivo para estos pacientes tiene que incluir un examen clínico de la cavidad oral (tejidos duros y blandos) y una evaluación radiográfica cuando sea indicado. Es muy importante identificar áreas con infección aguda o

sitios potenciales de infección para así prevenir futuras secuelas que se puedan exacerbar cuando se comience el tratamiento con los medicamentos. Las consideraciones deben incluir la motivación del paciente, educación sobre el cuidado dental, aplicaciones de fluor, enjuagues de clorhexidina, movilidad dental, enfermedad periodontal, presencia de restos radiculares, caries, patologías periapicales, edentulismo y estabilidad protésica (42).

Varios autores concuerdan en que la examinación dental y el abordaje de medidas correctas de salud dental antes de iniciar un tratamiento antirresortivo, resulta en un riesgo más bajo de presentar ONMIB en comparación con pacientes que no se sometieron a medidas dentales preventivas. Dimopoulos (et al) (43) encontró una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de osteonecrosis en pacientes cuando tuvieron medidas preventivas. Vandone (et al) (44) halló que el índice de incidencia de desarrollar ONMIB disminuyó en un 50% en pacientes que fueron evaluados y recibieron cuidado dental preventivo antes de iniciar con el tratamiento antirresortivo. Bonacina (et al) (45) no reportó casos nuevos de ONMIB en pacientes que recibieron evaluación dental y el tratamiento dental necesario antes de iniciar tratamiento con bifosfonatos intravenosos.

Un beneficio adicional de la consulta dental antes del tratamiento con bifosfonatos es que el paciente va a estar informado acerca de los riesgos en que podría incurrir si no se somete a las indicaciones anteriores antes de consentir el tratamiento.

Estrategias de manejo

1. En riesgo

Estos pacientes no tienen hueso expuesto por lo que no necesitan tratamiento alguno, sin embargo, se debe hacer énfasis en la educación sobre los riesgos de desarrollar ONMIB y los síntomas y signos de este proceso, además debe enfatizarse mucho en la higiene oral.

2. Estadio 0

Estos pacientes deberían recibir tratamiento sintomático como el control del dolor y manejo de factores locales como caries y enfermedad periodontal. El tratamiento sistémico con medicación para dolor crónico y antibióticos es necesario. Se requiere monitoreo muy cercano por la progresión potencial hacia un estadio mayor de la enfermedad.

3. Estadio 1

Estos pacientes se benefician de enjuagues antibacterianos como la clorhexidina al 0,12%. No es necesaria la cirugía inmediata. La educación y la reevaluación son necesarias si los bifosfonatos todavía son necesarios.

4. Estadio 2

Para estos pacientes se debe prescribir enjuagues orales y antibióticos. A pesar de que la infección no es la causa etiológica principal de la ONMIB, la colonización de hueso expuesto es muy común y usualmente es controlado con penicilina (en caso de alergia, las quinolonas, el metronidazol, la clindamicina, doxiciclina y la eritromicina han probado ser exitosas). Se

debe dar analgésicos para el manejo de dolor y si hay fragmentos de hueso que irriten el tejido blando, se pueden eliminar.

5. Estadio 3

Es necesario hacer un apropiado control del dolor, enjuague oral antibacteriano y el control de la infección se debe hacer mediante antibioticoterapia. Para el alivio del dolor o infección a largo plazo se debe realizar un debridamiento quirúrgico o resección si es necesario. Si hay secuestros óseos que se pueden separar fácilmente del tejido blando o si hay dientes en el medio del secuestro, el hueso necrótico no es exacerbado por las extracciones por lo que trozos de hueso móvil o dientes tienen que ser eliminados. Debido a que podría haber metástasis, todos los fragmentos de hueso removido tienen que ser analizados. En esta etapa se puede realizar la reconstrucción inmediata con platinas, pero los clínicos tienen que tomar una decisión de acuerdo con la condición del paciente.

Tratamientos alternativos.

1. Descanso farmacológico

Es cuando el paciente deja de tomar su medicación por un periodo de tiempo, ya sea días, meses o años. Uno de los motivos por los cuales ocurre la ONMIB es por la supresión excesiva de la formación de hueso por el uso a largo plazo de bifosfonatos, por lo que si se suspende su uso, se

espera que el proceso de formación de hueso se recupere. Por lo tanto, se supone que el riesgo de ONMIB disminuya. En un estudio realizado por Marx en el 2007 (46), los niveles de suero en CTX (un marcador de resorción ósea) en pacientes con ONMIB era menor de 100pg/mL y después de un descanso farmacológico de 3 meses, los niveles incrementaron a más de 150 pg/mL en todos los pacientes, por lo que el descanso farmacológico podría ser beneficioso para la recuperación de formación de hueso.

2. *Recombinant human PTH 1-34 (teriparatide) treatment*

El Teriparatide es un análogo de la hormona paratiroidea humana, esta droga estimula los osteoblastos y osteoclastos mientras que inhibe la apoptosis de los osteoblastos, por lo cual se ve un incremento en la densidad ósea y a la vez es magnífico para prevenir fracturas. Recientemente Cheung y Seeman en el 2010 trataron a un paciente de ONMIB con teriparatide durante 8 semanas, en las cuales los síntomas del paciente mejoraron y el área afectada por ONMIB sanó completamente, por lo que los autores reportaron que el Teriparatide es un tratamiento efectivo para la ONMIB. Desde entonces otros autores han reportado que usar teriparatide a corto plazo en pacientes con ONMIB han indicado grandes mejoras en la enfermedad. No sólo se notan mejoras en los síntomas de la enfermedad sino que también es efectivo para reactivar el proceso de remodelación ósea que se suprimió por efecto de los bifosfonatos (47). También hay que tener en cuenta que usualmente los pacientes que

presentan ONMIB también presentan osteoporosis, razón por la que también es beneficioso, visto desde la perspectiva de tratamiento contra la osteoporosis.

3. *Vitamina D y Calcio*

El consumo de vitamina D y calcio es fundamental para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Ciertos estudios han descrito que la concentración de vitamina D está relacionada con la mejora de la gingivitis y también se piensa que es de importancia para la recuperación de la ONMIB (48).

4. *Plasma rico en Plaquetas (PRP)*

Según Lee (49), no hay reportes en la literatura que describa el uso de PRP en el manejo de la ONMIB pero que sí se ha demostrado tener beneficios en el sanado de tejidos blandos y duros. El PRP contiene de 4 a 6 veces más la cantidad de factores de crecimiento que el conteo normal periférico de plaquetas, por otro lado el efecto procoagulante de las plaquetas hace que el PRP sea una fuente de factores de coagulación que participa en el sanado de heridas vía formación de coágulo.

5. *Terapia con oxígeno hiperbárico (HBO)*

Esta terapia ha sido usada para el manejo de osteoradionecrosis de los maxilares y recientemente para la ONMIB. Se reportado que la HBO brinda más oxígeno a los tejidos que poseen poca vascularización, que en teoría contribuye a incrementar el sanado de las heridas. La HBO muy rara vez se

utiliza como terapia única: usualmente se usa como terapia adyuvante a la cirugía de debridación. Freiburger (et al) (50), demostró que hubo aumento en el sanado de los pacientes que recibieron HBO luego de la cirugía de debridación en comparación con los que sólo recibieron la cirugía, pero la diferencia fue estadísticamente no significativa. Hasta el momento el uso de la terapia es controversial.

6. *Fibrina rica en leucocitos y plaquetas (PRF)*

La PRF tiene 7 veces más factores de crecimiento que la PRP. Se ha descrito que la PRF está compuesta por una red de fibrina gruesa muy densa, con plaquetas activadas entre las fibrinas. Estas fibrinas proporcionan una matriz natural para el almacenamiento y adhesión de células de tejido y la estimulación de la angiogénesis. También se ha reportado la liberación lenta de factores de crecimiento por al menos una semana y hasta 28 días por parte de la PRF. A semejanza de la PRP, la PRF no se ha usado en el tratamiento de la ONMIB (51).

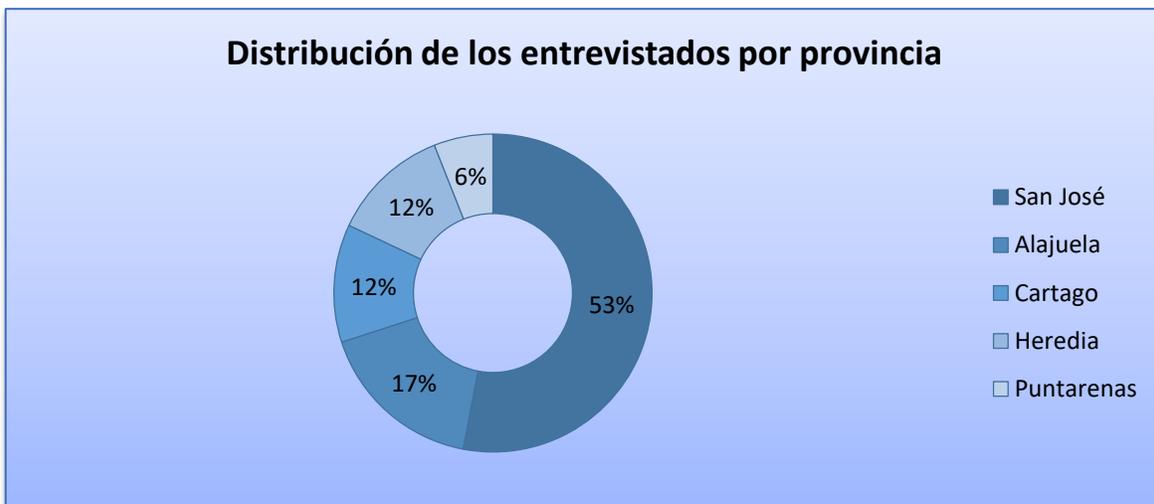
Resultados

Gráfico 1. Distribución de los profesionales entrevistados por especialidad



Los profesionales entrevistados se encuentran distribuidos en 10 especialidades diferentes. La atención de la enfermedad en estadio "0" se da principalmente por Endodoncistas (26%), Periodoncistas (23%), y Prostodoncistas con un (21%) para sumar entre las 3 especialidades, un 70% de las atenciones de la enfermedad.

Gráfico 2. Distribución de los entrevistados por provincia



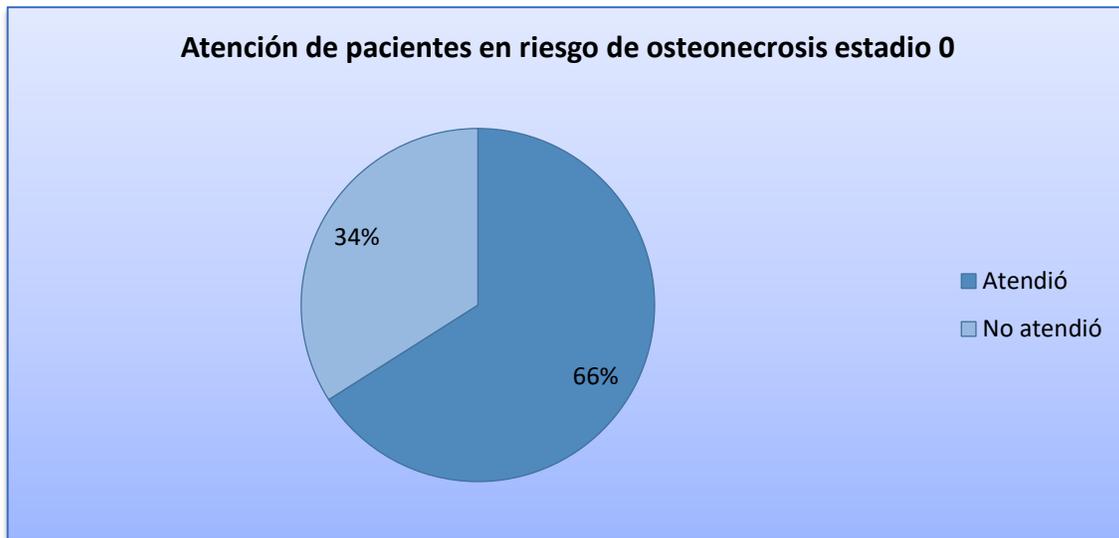
La mayoría de los entrevistados se concentra en la provincia de San José, con un 53%, seguido de Alajuela, Heredia y Cartago con 17% y 12% para los dos últimos respectivamente, esto debido a que la mayoría de los especialistas se concentra en el GAM.

Gráfico 3. Pacientes atendidos por parte de los entrevistados (estadio 0) según sexo



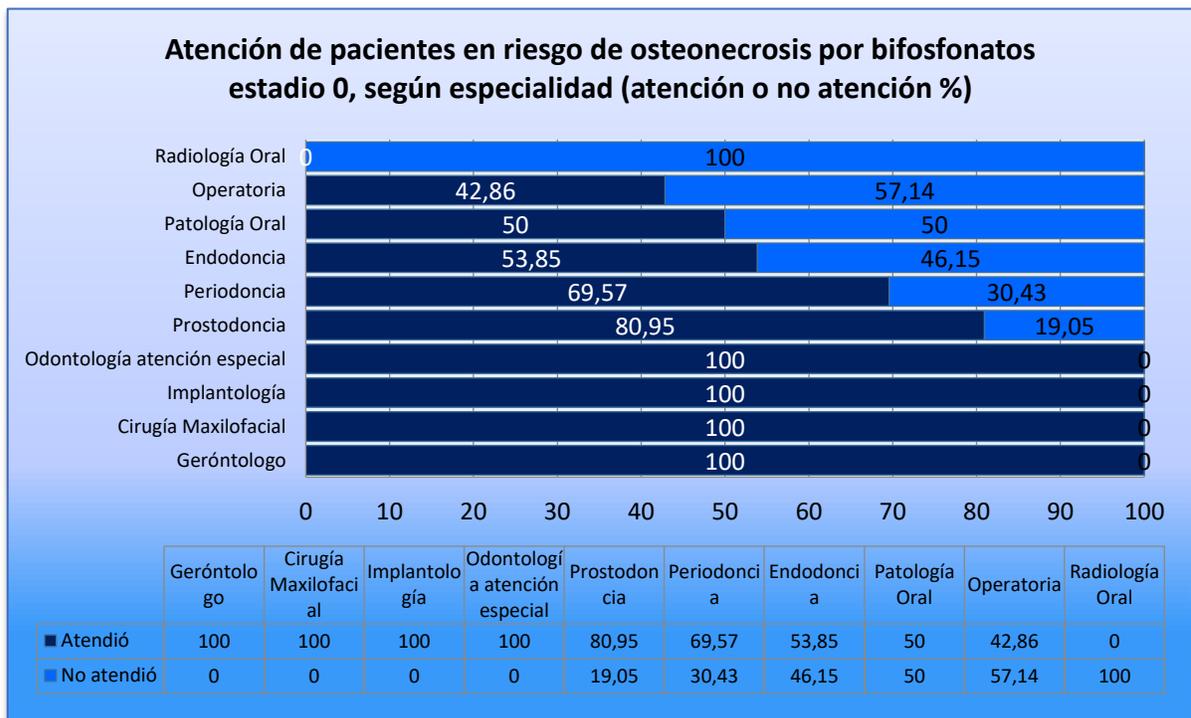
Las mujeres representan casi la totalidad de los pacientes atendidos por este padecimiento (97%). Esta situación se explica al tomar en cuenta que en el 90% de los casos los pacientes consumen bifosfonatos como tratamiento para la osteoporosis.

Gráfico 4. Atención de pacientes en riesgo de osteonecrosis estadio 0



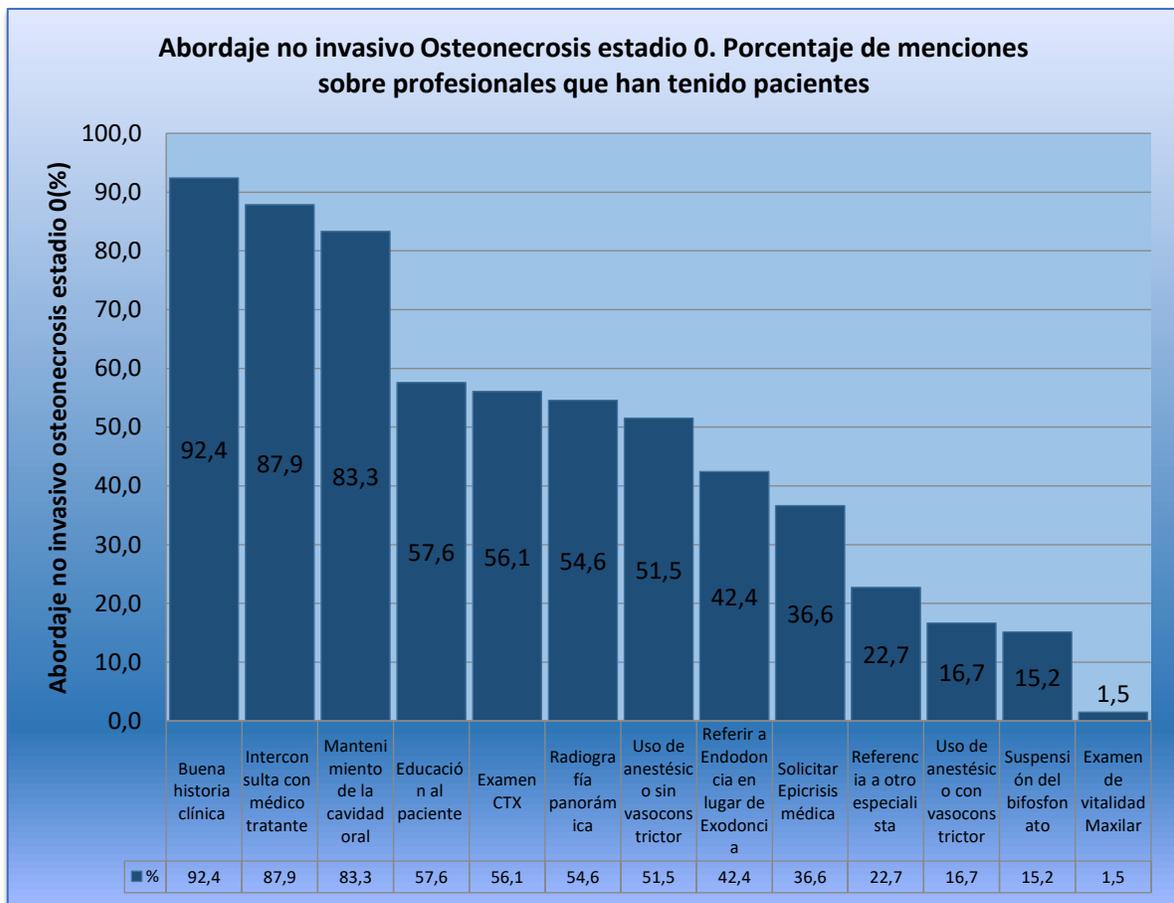
Dos terceras partes de los profesionales entrevistados ha atendido pacientes en riesgo de osteonecrosis por bifosfonatos estadio "0".

Gráfico 5. Atención de pacientes en riesgo de osteonecrosis por bifosfonatos estadio 0, según especialidad.



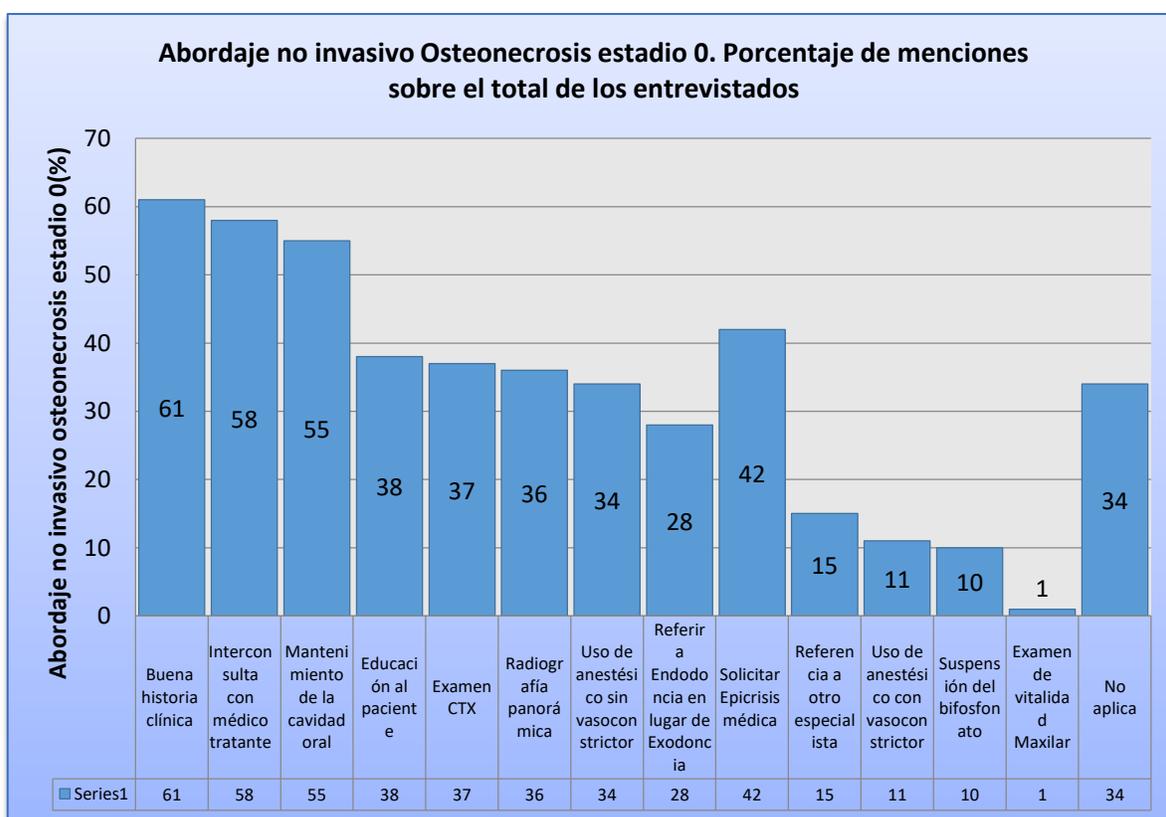
La gran mayoría de odontólogos especialistas ha atendido pacientes que presentan la condición. Todos los especialistas entrevistados en las áreas de odontología de atención especial, implantología, cirugía maxilofacial y gerontología han trabajado con pacientes en estadio 0, esto debido a que la condición se maneja más en éstas áreas, mientras que los especialistas en operatoria, patología oral, endodoncia, periodoncia y prostodoncia son los que menos casos han manejado.

Gráfico 6. Abordaje no invasivo, osteonecrosis estadio 0. Porcentaje de menciones sobre profesionales que han tenido pacientes



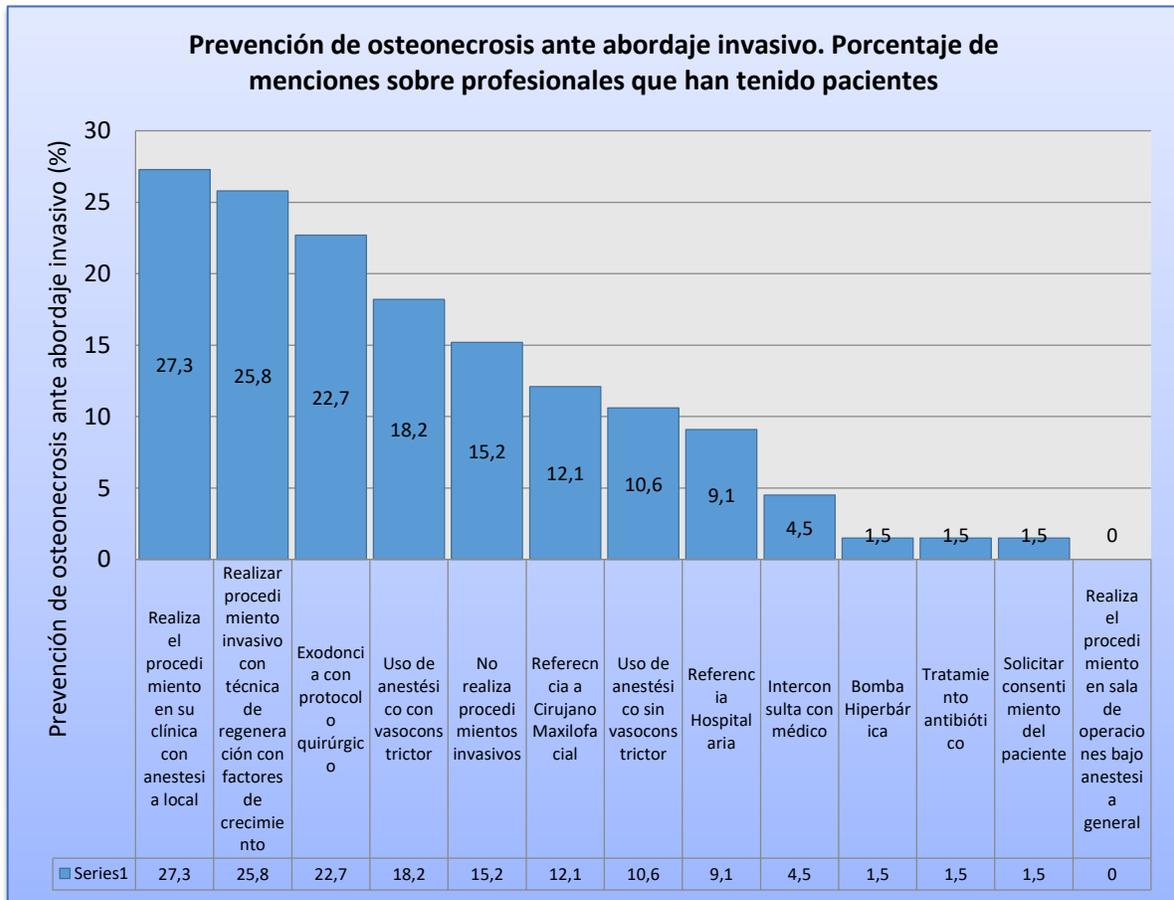
El estudio de la historia clínica, la interconsulta con el médico tratante y el mantenimiento de la cavidad oral en óptimas condiciones, (92,4%, 87,9%, 83,3% respectivamente) son los 3 métodos de abordaje no invasivo utilizados en el tratamiento de la osteonecrosis por bifosfonatos estadio "0". Este gráfico se realiza a partir del 66% que ha atendido pacientes en estadio 0.

Gráfico 7. Abordaje no invasivo, osteonecrosis estadio 0. Porcentaje de menciones sobre el total de los entrevistados.



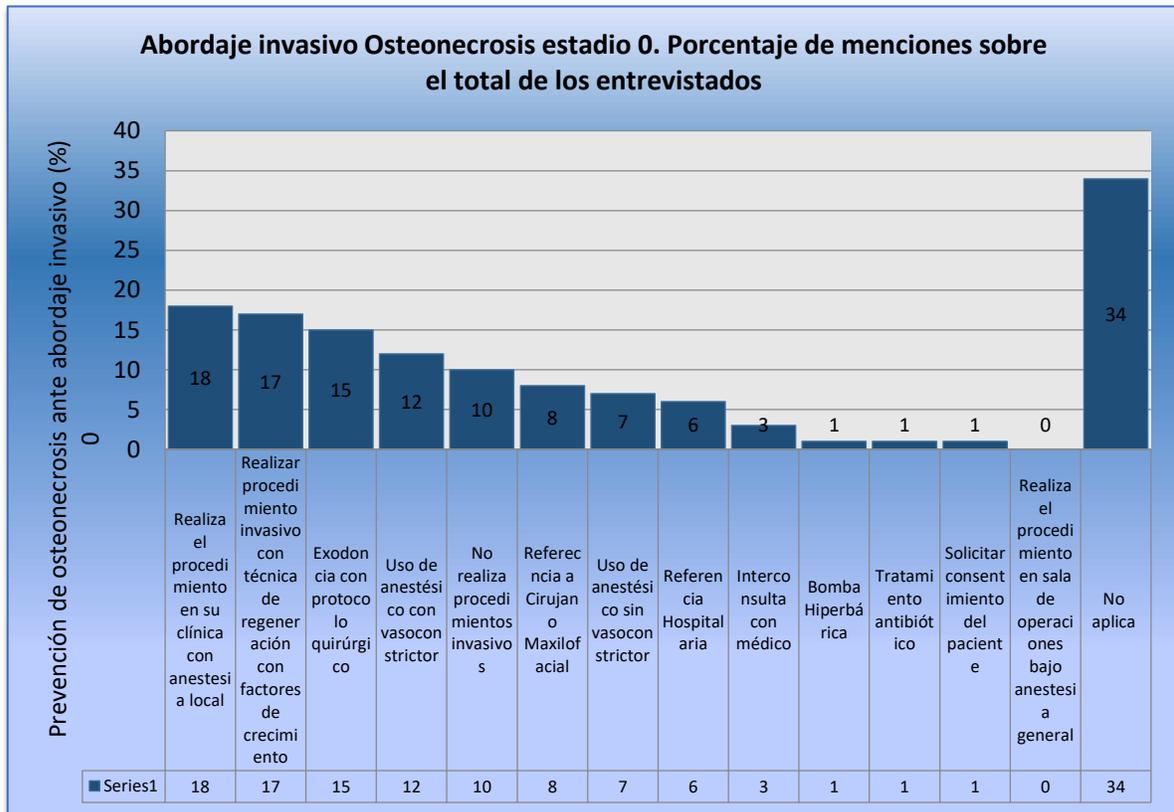
El estudio de la historia clínica, la interconsulta con el médico tratante y el mantenimiento de la cavidad oral en óptimas condiciones, son los 3 métodos de abordaje no invasivo utilizados en el tratamiento de la osteonecrosis por bifosfonatos estadio "0". Este gráfico se realiza a partir del 100% al que se le aplicó la encuesta.

Gráfico 8. Prevención de osteonecrosis ante abordaje invasivo. Porcentaje de menciones sobre profesionales que han tenido pacientes.



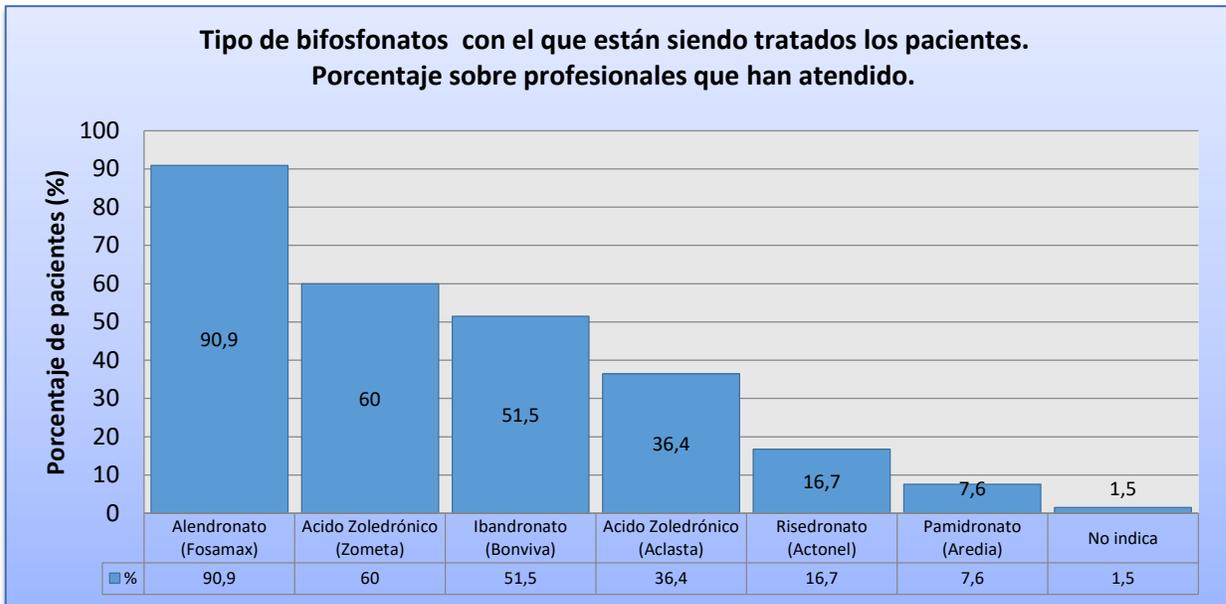
La prevención de la osteonecrosis ante un abordaje invasivo se distribuye en 12 posibles procedimientos. La realización del procedimiento con anestesia local, la utilización de técnicas con factores de crecimiento y la exodoncia con protocolo quirúrgico son las más utilizadas, más del 20% de las veces. Este gráfico se realiza a partir del 66% que ha atendido pacientes en estadio 0.

Gráfico 9. Abordaje invasivo, osteonecrosis estadio 0. Porcentaje de menciones sobre el total de los entrevistados.



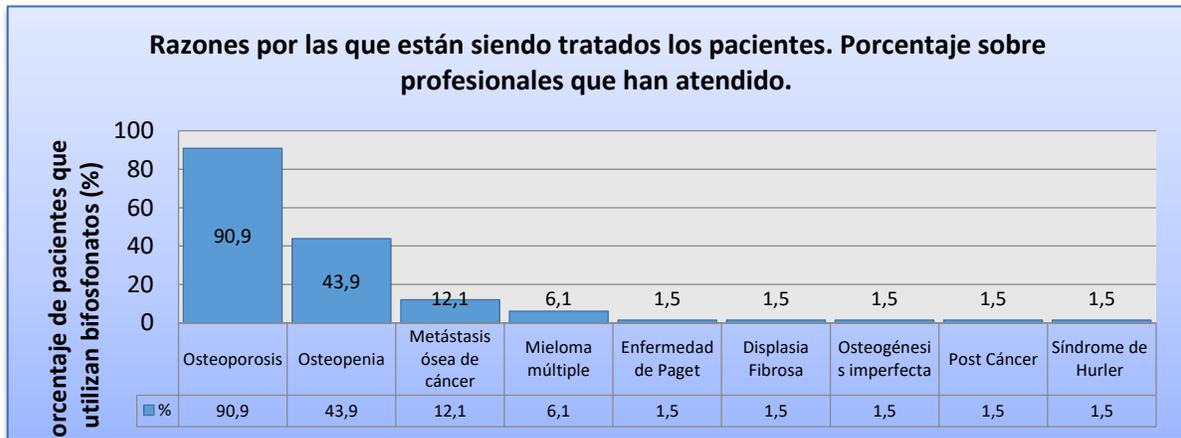
La prevención de la osteonecrosis ante un abordaje invasivo se distribuye en 12 posibles procedimientos. La realización del procedimiento con anestesia local, la utilización de técnicas con factores de crecimiento y la exodoncia con protocolo quirúrgico fueron las más utilizadas, con más del 20% de las veces. Muchos no aplicaron. Este gráfico se realiza a partir del 100% de la encuesta.

Gráfico 10. Tipo de bifosfonatos con el que están siendo tratados los pacientes. Porcentaje sobre profesionales que han atendido.



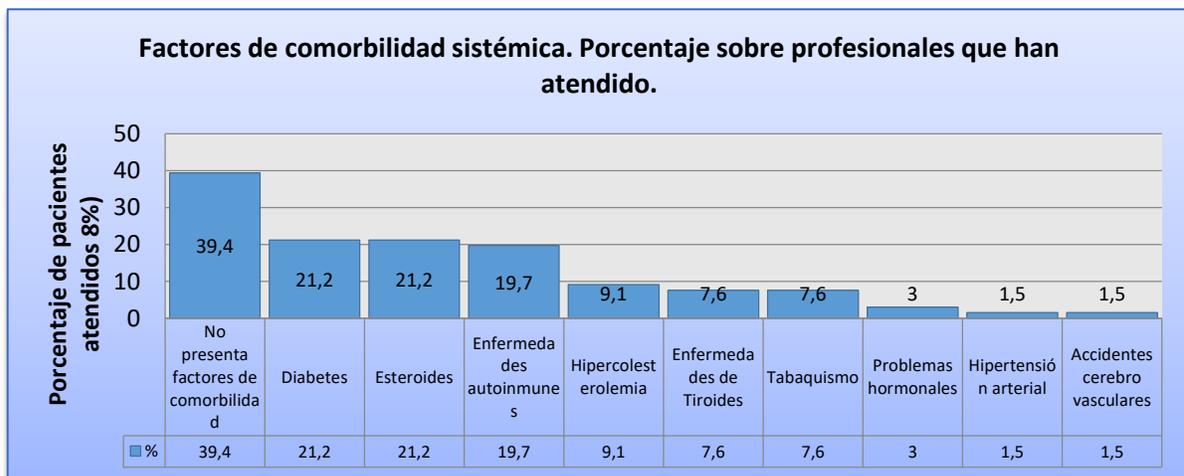
El Alendronato (Fosamax) es el bifosfonato más consumido por los pacientes en riesgo por osteonecrosis por bifosfonatos estadio "0", con casi un 91% de los casos y el Pamidronato (Aredia) el de menos utilización con solo un 7,6% de los casos. Esto se explica debido a que el Alendronato es el medicamento que dispensa la C.C.S.S. donde se atiende la mayoría de la población.

Gráfico 11. Razones por las que están siendo tratados los pacientes. Porcentaje sobre profesionales que han atendido.



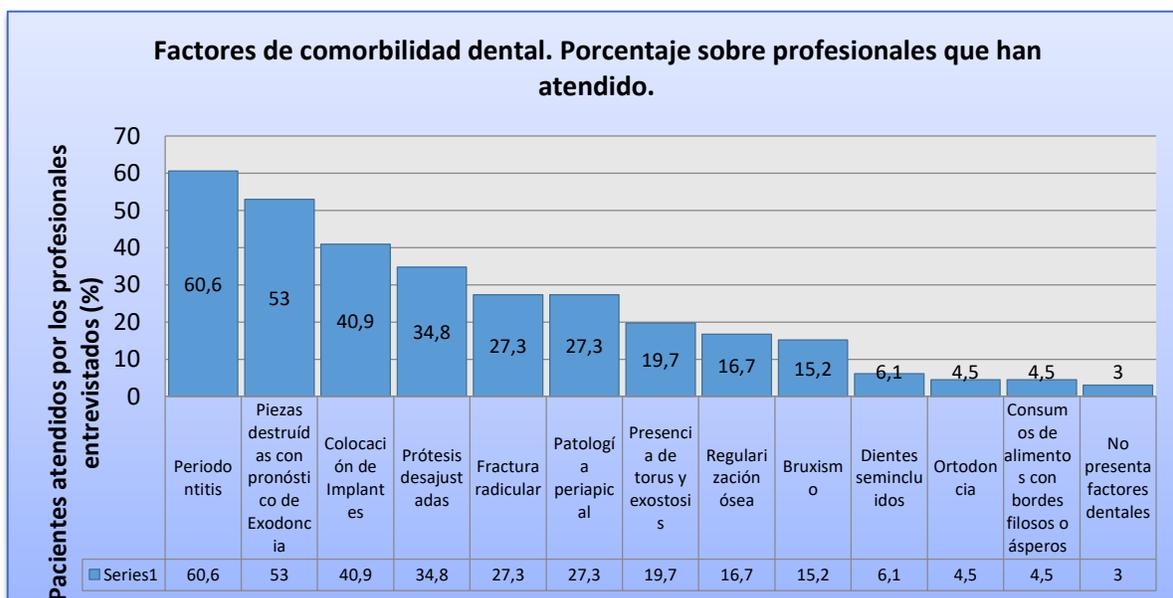
La osteoporosis es la principal causa del consumo de bifosfonatos por parte de los pacientes, representa casi un 91% de las razones de consumo, mientras las restantes razones combinadas no alcanzan ni el 70%. Esto debido a que las otras patologías diferentes de la osteoporosis poseen otros abordajes además del uso de bifosfonatos.

Gráfico 12. Factores de comorbilidad sistémica. Porcentaje sobre profesionales que han atendido.



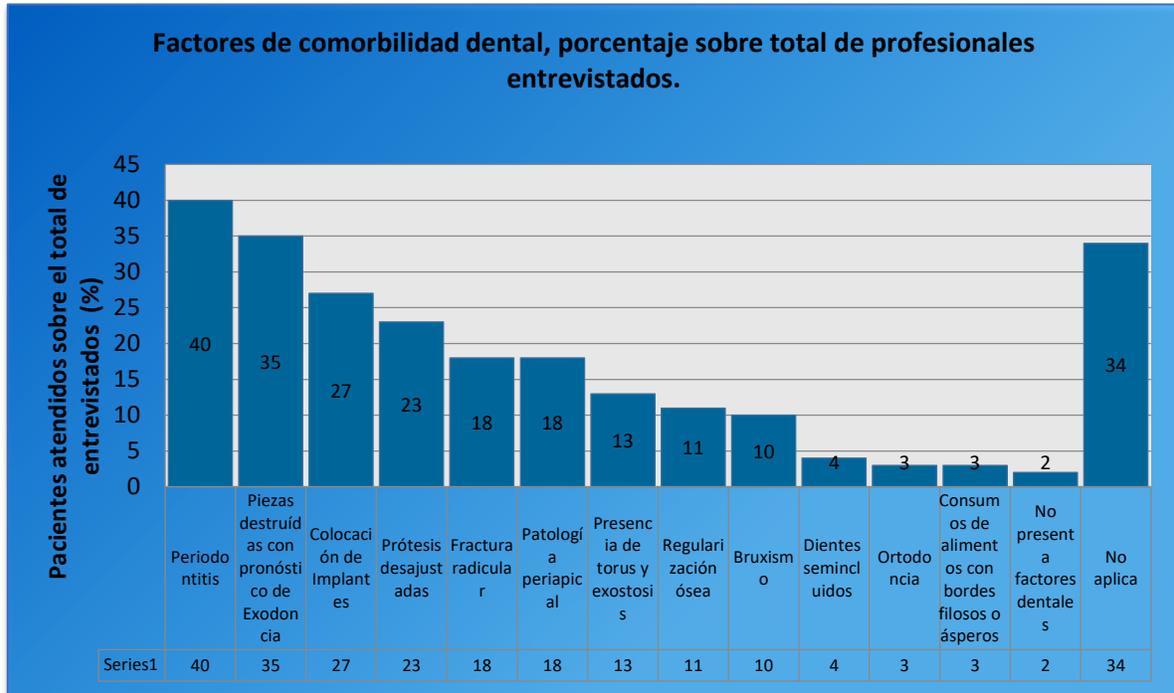
Casi el 40% de los profesionales entrevistados manifiesta que los pacientes atendidos no presentan factores de comorbilidad sistémica adicionales al padecimiento que los obliga a consumir los bifosfonatos. Por otra parte, la diabetes, esteroides y las enfermedades autoinmunes son los principales factores de comorbilidad sistémica que presentan los pacientes atendidos

Gráfico 13. Factores de comorbilidad dental. Porcentaje sobre profesionales que han atendido.



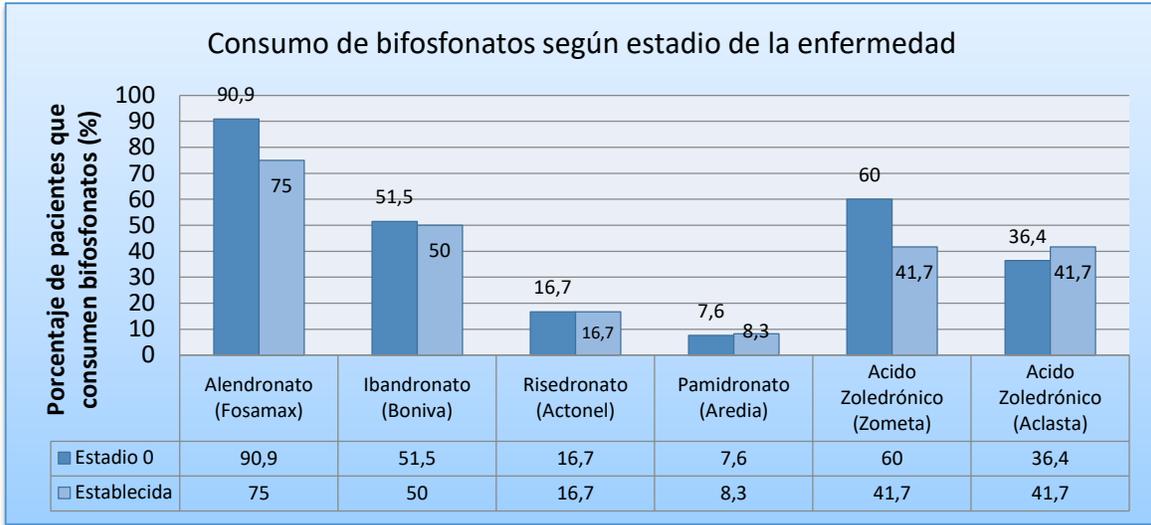
La periodontitis es el factor de comorbilidad dental que se presenta más comúnmente en los pacientes de los profesionales entrevistados. Seguido por la identificación de piezas dañadas con posible exodoncia como el segundo en importancia. Por otra parte, solamente un 3% de los pacientes atendidos no muestra factores de comorbilidad dental.

Gráfico 14. Factores de comorbilidad dental. Porcentaje sobre total de profesionales entrevistados.



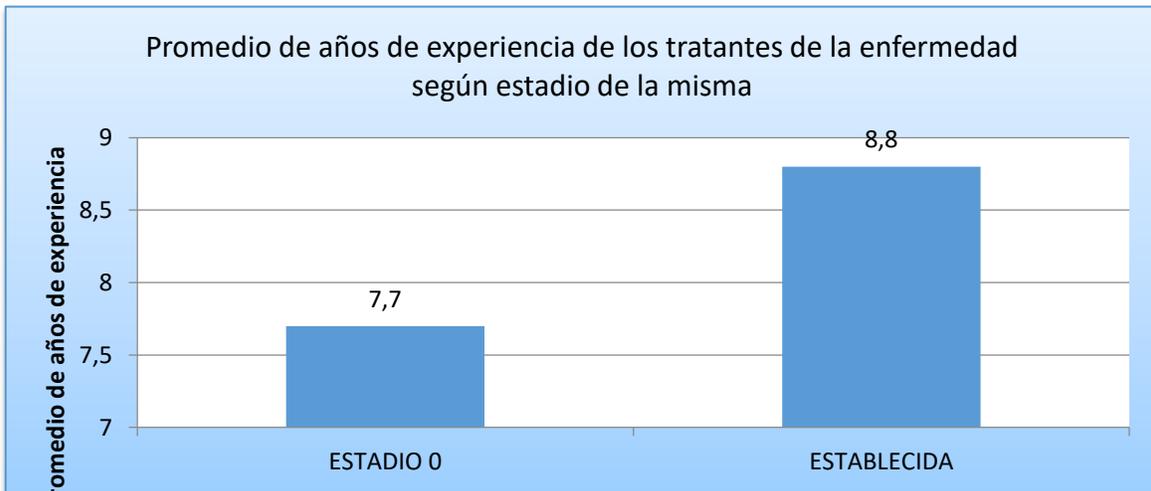
La periodontitis es el factor de comorbilidad dental que se presenta más comúnmente en los pacientes de los profesionales entrevistados. Seguido por la identificación de piezas dañadas con posible exodoncia como el segundo en importancia. En el 34% de los entrevistados no se encontraron factores de comorbilidad dental asociados a la patología.

Gráfico 15. Consumo de bifosfonatos según estadio de la enfermedad.



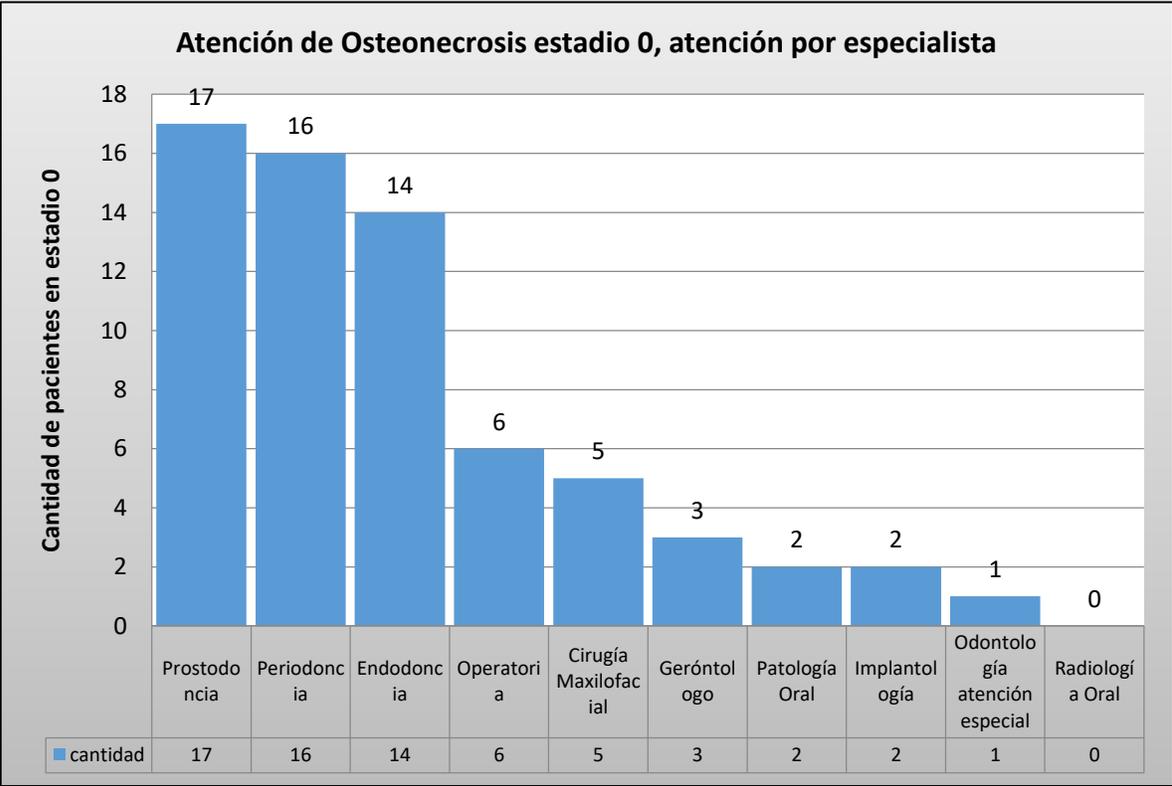
El consumo de bifosfonatos por parte de los pacientes presenta tendencias similares en ambas etapas de la enfermedad. El Alendronato (Fosamax) ES el más consumido y el Pamidronato (Aredia) el de menor consumo. Esto debido a que el Alendronato es el medicamento que dispensa la C.C.S.S. y el Zometa el de mayor uso en la consulta privada.

Gráfico 16. Promedio de años de experiencia de los tratantes de la enfermedad según estadio



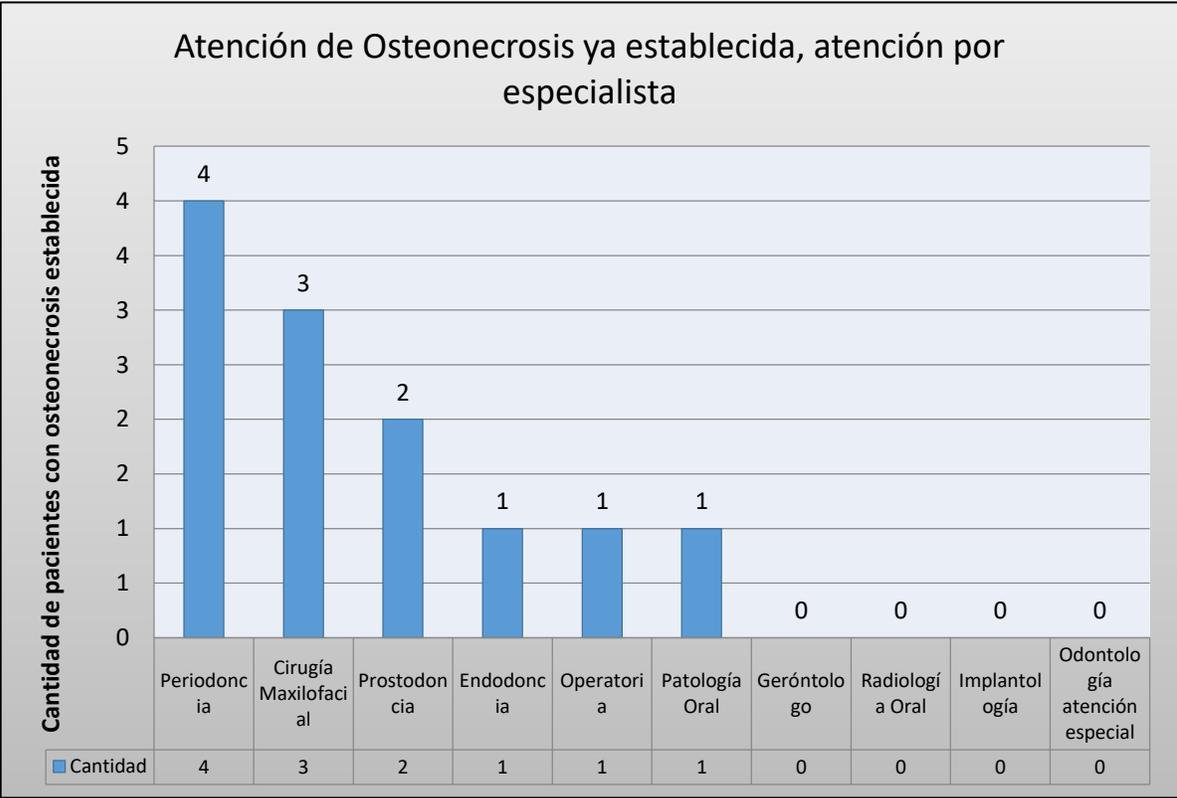
Los profesionales que han atendido pacientes con osteonecrosis por bifosfonatos establecida presentan un promedio de años de experiencia mayor. Esto debido a que la cantidad de pacientes atendidos está estrechamente relacionada a la experiencia a lo largo del tiempo.

Gráfico 17. Atención de Osteonecrosis estadio 0, atención por especialista



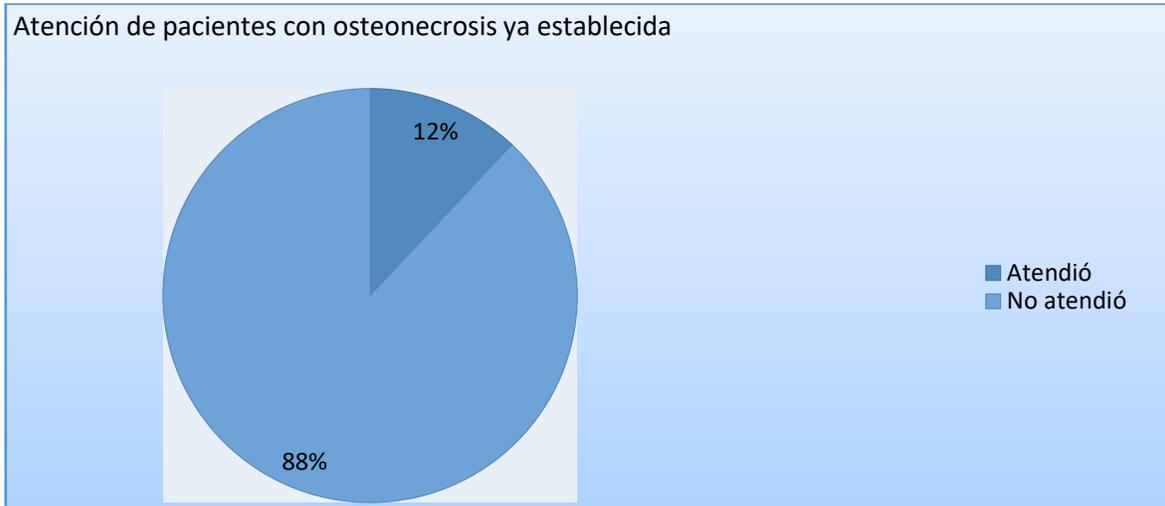
La atención de pacientes en riesgo de osteonecrosis estadio “0” está representada en el gráfico anterior. Un total de 17 especialistas en prostodoncia atendieron estos casos, lo cual representa 25.76% de las veces, seguido por periodoncistas 16 veces, para un 24.24% de las veces y en tercer lugar de importancias se encuentran los especialistas en endodoncia con un total de 14 especialistas para el 21.21% de las atenciones de la enfermedad.

Gráfico 18. Atención de Osteonecrosis ya establecida, atención por especialista



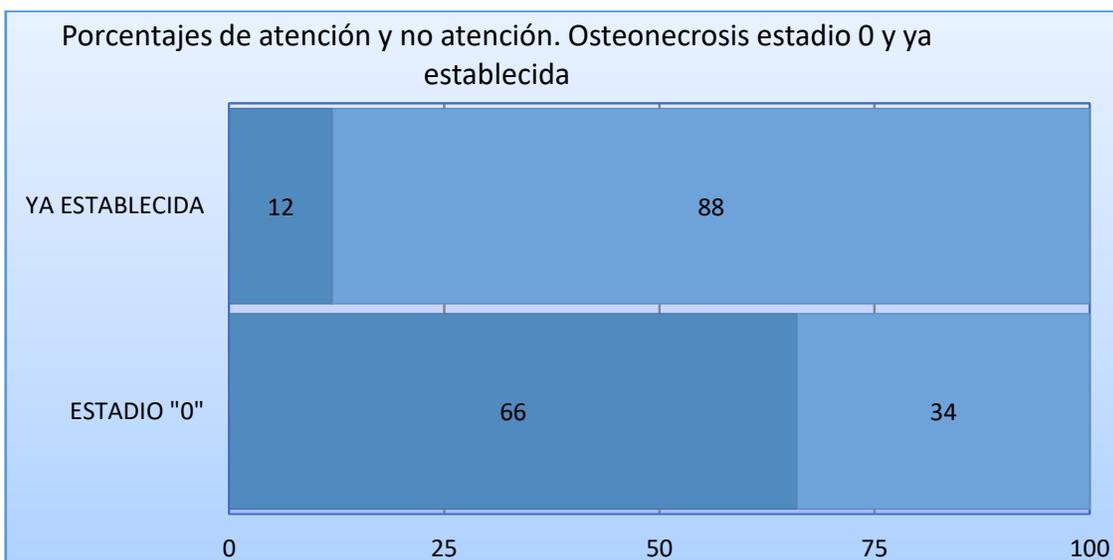
Para el caso de la osteonecrosis por bifosfonatos ya establecida, la atención fue solamente por un 12% de los entrevistados, siendo los periodoncistas quienes más atendieron esta enfermedad en 4 casos para un 33.33% de las veces, los cirujanos maxilofaciales en 3 casos para un 25% y los endodoncistas en 2 para un 16.67% de la atención brindada.

Gráfico 19. Atención de pacientes con osteonecrosis ya establecida.



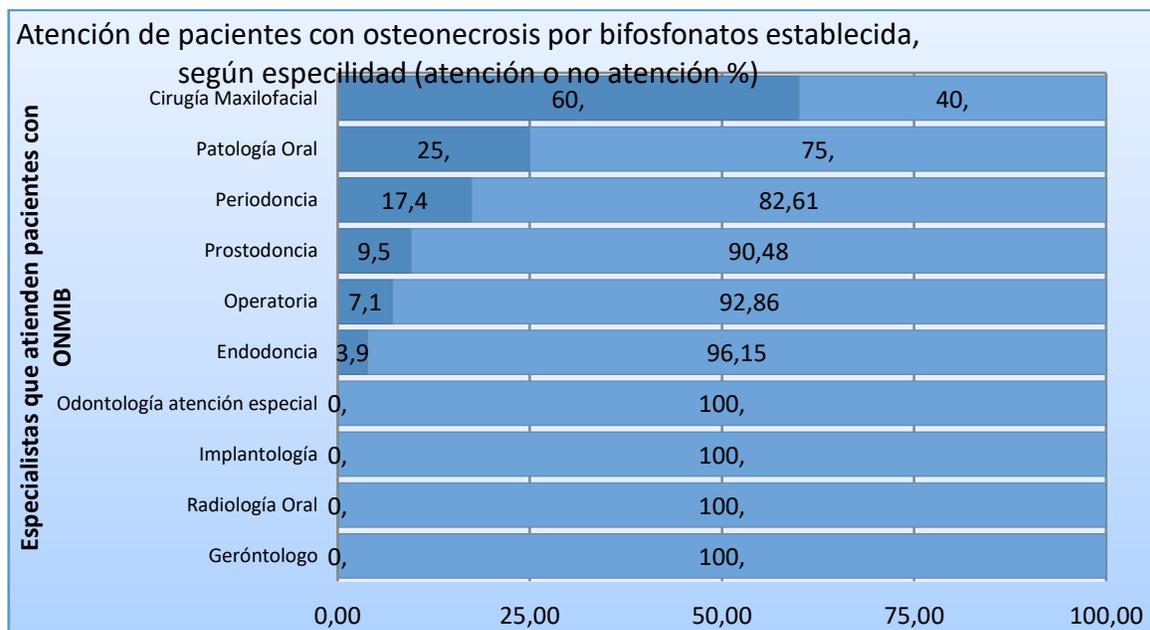
Solamente el 12% de los profesionales entrevistados ha atendido pacientes con osteonecrosis por bifosfonatos ya establecida. Esto debido a que la mayoría de pacientes con esta condición son manejados a nivel hospitalario.

Gráfico 20. Porcentajes de atención y no atención. Osteonecrosis estadio 0 y ya establecida



Solamente el 12% de los profesionales entrevistados ha atendido pacientes con osteonecrosis por bifosfonatos ya establecida. Contra un 66% que atendió la enfermedad en estadio "0". Esto reafirma que la mayoría de pacientes con la condición se abordan a nivel hospitalario.

Gráfico 21. Atención de pacientes con osteonecrosis por bifosfonatos establecida, según especialidad (atención o no atención %)



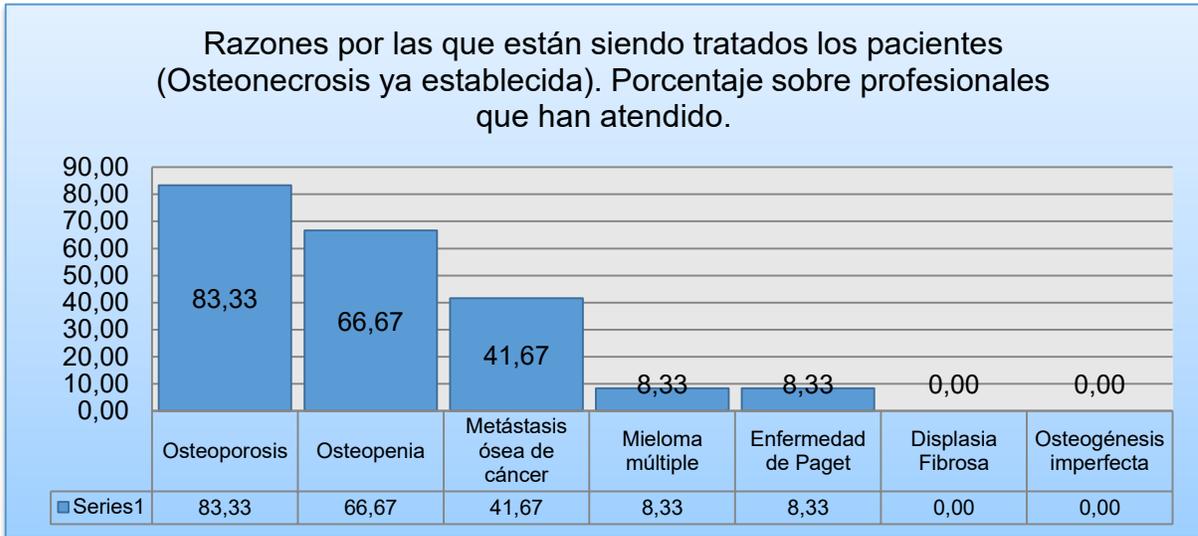
Los cirujanos maxilofaciales son los profesionales que más atienden pacientes con la condición ya establecida, seguido por patólogos orales y periodoncistas. Los implantólogos, los gerontólogos, los radiólogos y los odontólogos de atención especial no atendieron pacientes con la patología establecida.

Gráfico 22. Tipo de bifosfonatos con el que están siendo tratados los pacientes (osteonecrosis ya establecida). Porcentaje sobre profesionales que han atendido.



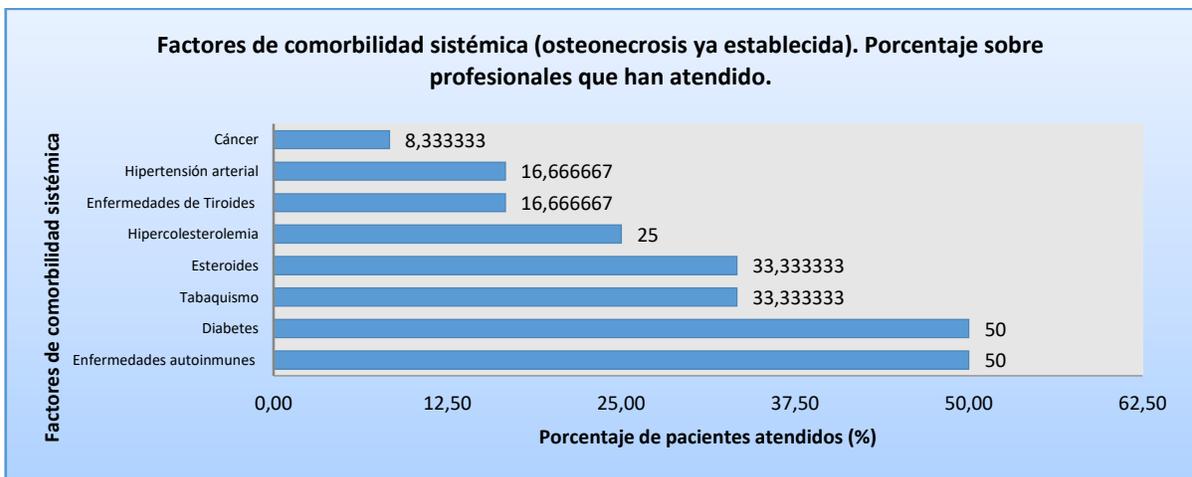
Al igual que en el caso de la enfermedad en estadio "0" el Alendronato (Fosamax) es el bifosfonato mas consumido por los pacientes (75%) y el Pamidronato el de menos consumo con un 8,3%.

Gráfico 23. Razones por las que están siendo tratados los pacientes (Osteonecrosis ya establecida). Porcentaje sobre profesionales que han atendido.



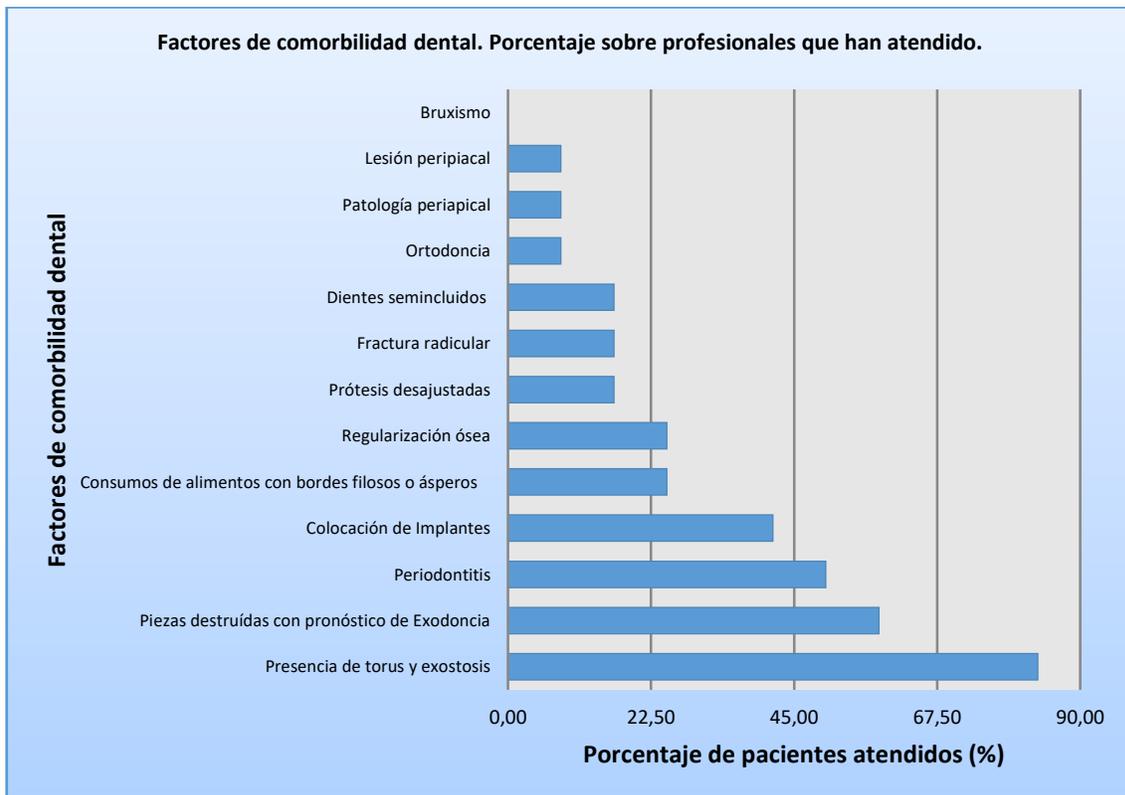
En ambos estadios de la enfermedad, la osteoporosis es la principal razón por la que los pacientes consumen bifosfonatos (83,33%), seguida por la osteopenia con un 66,67%.

Gráfico 24. Factores de comorbilidad sistémica (osteonecrosis ya establecida). Porcentaje sobre profesionales que han atendido.



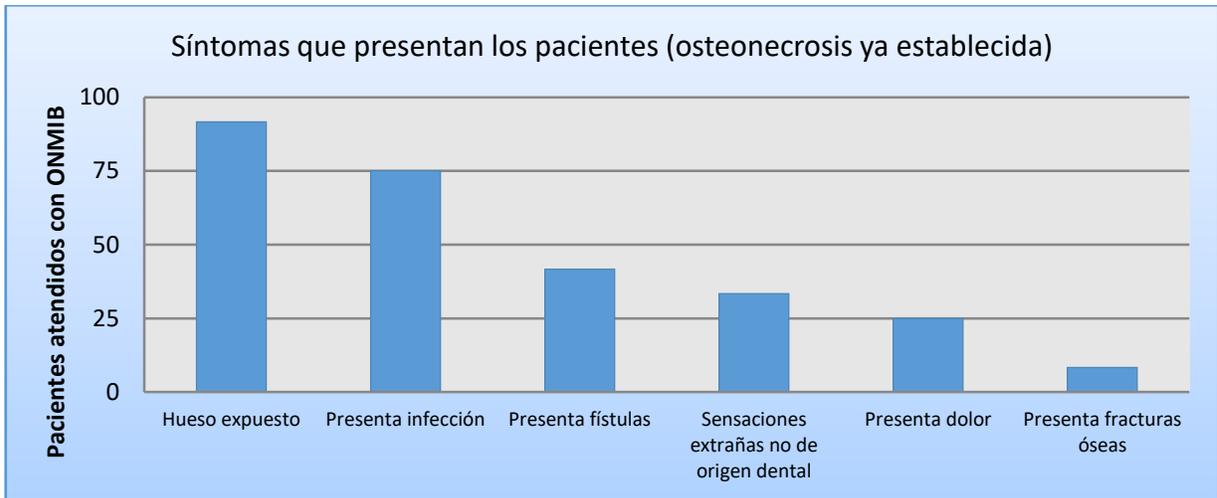
Las enfermedades autoinmunes y la diabetes son los principales factores de comorbilidad sistémica presentes en los pacientes con osteonecrosis por bifosfonatos ya establecida (50%), seguidos por el tabaquismo y esteroides (33,3%). En última instancia se encuentran las enfermedades de tiroides hipertensión arterial y el cáncer.

Gráfico 25. Factores de comorbilidad dental. Porcentaje sobre profesionales que han atendido.



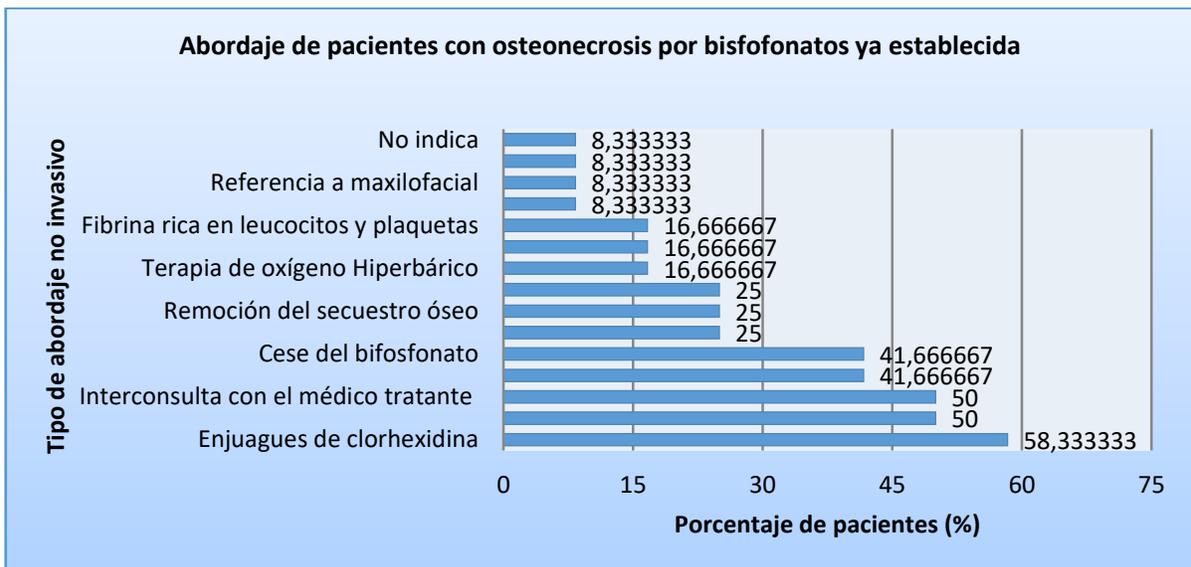
La presencia de torus y extosis es el factor de comorbilidad dental más importante en los pacientes con osteonecrosis por bifosfonatos (83,33%) a diferencia de los pacientes con la enfermedad con estadio "0" cuyo factor de comorbilidad más importante es la periodontitis. Además no se presentó ningún paciente con bruxismo.

Gráfico 26. Síntomas que presentan los pacientes (osteonecrosis ya establecida)



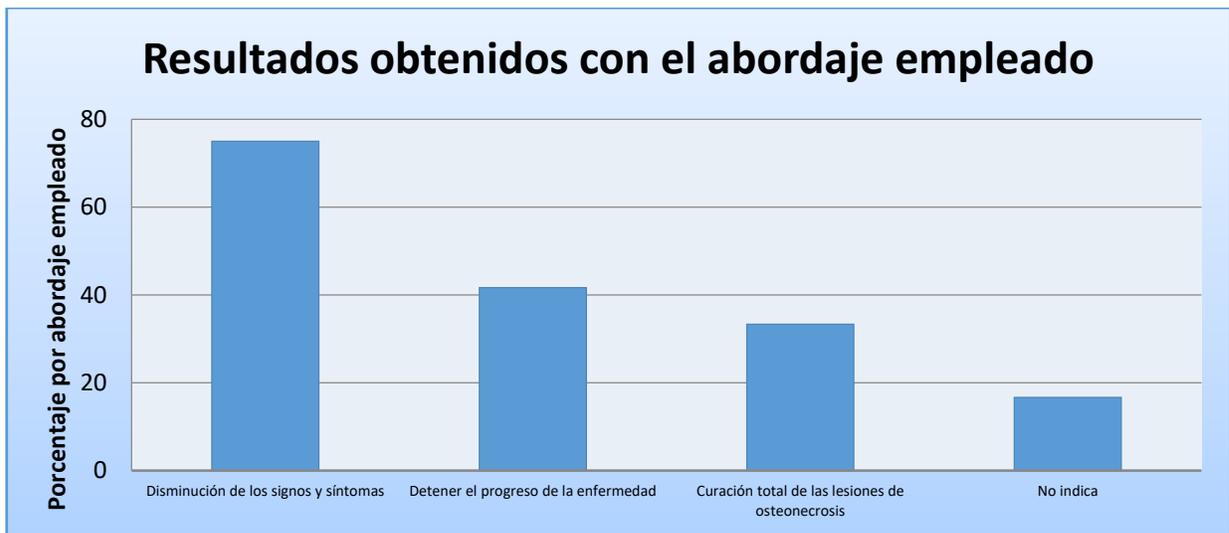
El hueso expuesto es el síntoma más importante que presentan los pacientes atendidos con osteonecrosis por bifosfonatos (91,67%) seguido de la presencia de infección orales (75%). Las fracturas óseas presentan el menor porcentaje de incidencia.

Gráfico 27. Abordaje de pacientes con osteonecrosis por bisfosfonatos ya establecida



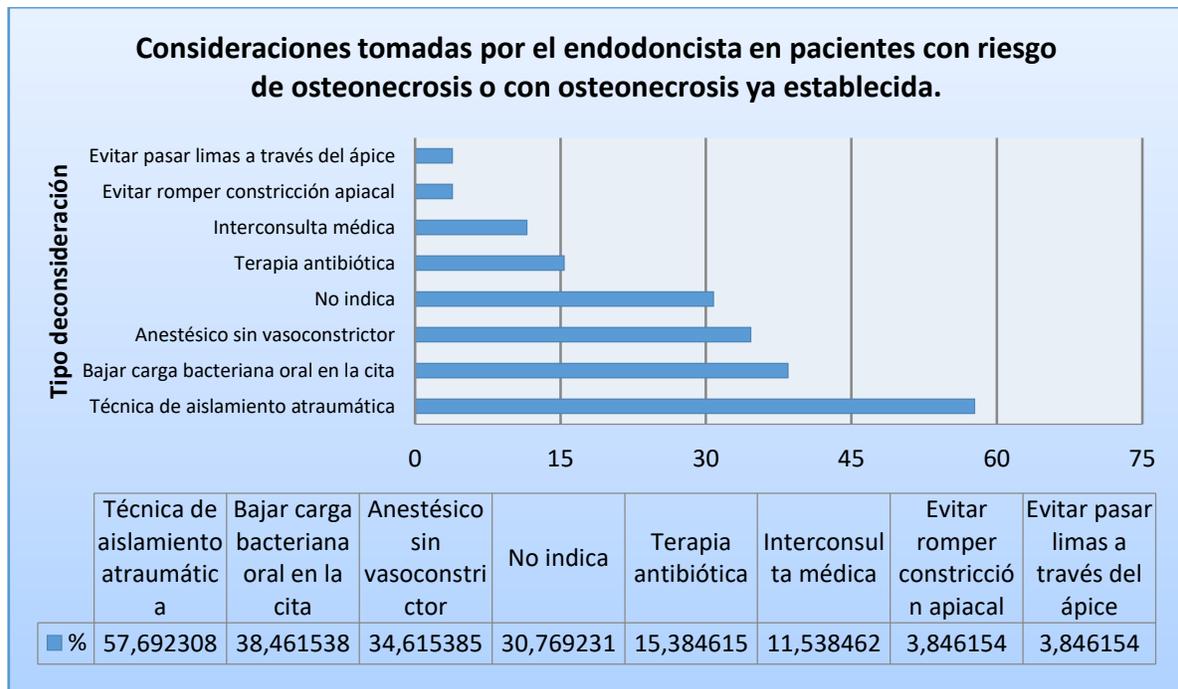
La aplicación de enjuagues de clorhexidina, el tratamiento antibiótico y la interconsulta con el médico tratante son los tratamientos de elección por los odontólogos especialistas.

Gráfico 28. Resultados obtenidos con el abordaje empleado



Los resultados obtenidos a partir de los diferentes abordajes son positivos, en ninguno de los casos se ha aumentado el tamaño de las lesiones ni ha progresado la enfermedad.

Gráfico 29. Consideraciones tomadas por el endodoncista en pacientes con riesgo de osteonecrosis o con osteonecrosis ya establecida.



La Técnica de aislamiento atraumática es la consideración que más toman en cuenta los endodoncistas a la hora de realizar los procedimientos en los pacientes con osteonecrosis ya establecida (57,69%). Otras consideraciones como la disminución de la carga bacteriana y la utilización de un anestésico sin vasoconstrictor le siguen con más de un 30% cada una.

Discusión

La encuesta formulada se realizó a odontólogos especialistas entre octubre del 2015 y octubre del 2016, con el objetivo de conocer la incidencia, manejo y conocimiento en pacientes en riesgo o que presentan osteonecrosis por bifosfonatos ya establecida y que están siendo atendidos en la práctica privada. La encuesta incluye aspectos demográficos de los entrevistados y se centra principalmente en las consideraciones que toman en cuenta los profesionales a la hora de realizar el abordaje invasivo y no invasivo de los pacientes. Asimismo, se indaga sobre aspectos clínicos de los pacientes como medicamentos, factores sistémicos o factores dentales que pudieron contribuir a que se encontraran en riesgo o a que se les estableciera la enfermedad, además de los signos y síntomas que presentaron.

Con base en los datos recolectados en nuestra investigación, se encontró que:

Con respecto a la atención de pacientes en riesgo (estadio 0), se reporta un 66% de atención por parte de los especialistas. Los cirujanos maxilofaciales, los gerontólogos, los implantólogos y los odontólogos en atención especial son los que más pacientes atendieron. Un comportamiento similar se observó en cuanto a la atención de pacientes con osteonecrosis ya establecida, donde el 88% de los especialistas sí realizó consulta a pacientes con esta condición; sin embargo, en este caso los especialistas que más pacientes atendieron fueron los cirujanos maxilofaciales, los patólogos orales y los periodoncistas. Al comparar el sexo de los pacientes que fueron atendidos, se observa una similitud para ambas

condiciones tanto para la condición de riesgo (estadio 0), como para la de osteonecrosis ya establecida. El mayor porcentaje de pacientes atendidos fueron mujeres, con un 97% para riesgo (estadio 0) y un 94% para osteonecrosis ya establecida, dato que resulta coincidente con lo que se reporta en la literatura (9,27).

También en nuestra investigación se indagó sobre los diferentes tipos de procedimientos que los especialistas realizan con respecto al abordaje no invasivo así como invasivo cuando a su consulta privada se presenta un paciente que se encuentre en riesgo de osteonecrosis por bifosfonatos. En el abordaje no invasivo un alto porcentaje de los especialistas que han atendido pacientes en riesgo de osteonecrosis por bifosfonatos coinciden en que realizar una buena historia clínica (92.4%), interconsulta con el médico tratante (87.9%), mantenimiento de la cavidad oral en óptimas condiciones (83.3%) y educación al paciente (57,6 %) son de las medidas que más implementan en el momento de tratar este tipo de pacientes. Es importante mencionar que suspender el bifosfonato que el paciente está consumiendo se encuentra dentro de las opciones que los especialistas considerarían menos utilizar, con un 15.2%. Al realizar el manejo invasivo de los pacientes con riesgo de osteonecrosis, los especialistas que sí han atendido este tipo de pacientes reportaron en primer lugar que el procedimiento lo realizan en su clínica privada bajo anestesia local, la utilización de técnica de regeneración con factores de crecimiento, la utilización de un protocolo quirúrgico, el uso de anestésico con vasoconstrictor. Y además de no realizar ningún tipo de tratamiento invasivo también tiene un peso importante en la percepción de los especialistas; cabe resaltar que la referencia a un especialista

en cirugía maxilofacial también está dentro de las medidas que más son empleadas por los demás especialistas para prevenir que se desarrolle una osteonecrosis. Este dato es coincidente y podría explicar que de las especialidades incluidas en el estudio, los cirujanos maxilofaciales son de los que más pacientes en riesgo atendieron, además de ser la especialidad que más porcentaje de pacientes con osteonecrosis ya establecida atendió.

Del total de la muestra que se utilizó en el estudio, un alto porcentaje (66%) reportó atender pacientes en riesgo y con osteonecrosis ya establecida de ese 66%. Todos reportaron conocimiento de la enfermedad y de su manejo. El 34% restante de los entrevistados, a pesar de no haber atendido pacientes en riesgo ni con osteonecrosis ya establecida, fue capaz de responder preguntas acerca del manejo de la enfermedad, lo que evidencia que aún sin atender pacientes, los especialistas tienen conocimiento acerca de esta condición.

Reconocer el tipo de bifosfonato que están utilizando los pacientes tanto de estadio 0 como los que presentan osteonecrosis ya establecida, así como identificar las razones por las cuales lo están consumiendo son dos puntos clave analizados en nuestra investigación. Para ambos casos, en cuanto al tipo de bifosfonato utilizado por los pacientes tanto para la condición de riesgo como para los que presentaban osteonecrosis ya establecida fue el alendronato el más utilizado, además del ibandronato y el ácido zoledrónico que también presentó alto consumo; sin embargo, en los pacientes con riesgo para estos dos últimos bifosfonatos, el mayor consumo fue de ácido zoledrónico, un comportamiento contrario al que sucede con los pacientes con osteonecrosis ya establecida, en los cuales el mayor consumo es de ibandronato comparado con el ácido zoledrónico.

(7, 8, 9) El uso de los bifosfonatos está relacionado con ciertas enfermedades en el caso de los pacientes de los especialistas entrevistados, tanto los que se encuentran en estadio 0, como los que ya presentan osteonecrosis establecida. Esta administración está relacionada mayoritariamente con el tratamiento de enfermedades como la osteoporosis, la osteopenia, metástasis ósea de cáncer y mieloma múltiple, en ese orden. La osteoporosis es la condición para la cual se utiliza más. Se indica también su uso en otras enfermedades como Paget, la Displasia fibrosa, la Osteogénesis imperfecta, el Síndrome de Hunter y para tratamiento post cáncer, pero en estos últimos casos el uso de estos medicamentos para tratamiento es mucho menor (7, 8, 9)

Aunado al uso de medicamentos como los bifosfonatos, también se van a encontrar factores sistémicos y dentales que podrían contribuir a aumentar el riesgo de que se presente la condición en el caso de los pacientes en estadio 0. Para los que presentaron osteonecrosis, el análisis que se hace va de desde el enfoque de cuáles de esos factores sistémicos y dentales pudieron desencadenar la enfermedad así como los signos o síntomas presentados. Sistémicamente, los pacientes en estadio 0, en su mayoría no presentaron factores que pudieran contribuir al desarrollo de la condición; sin embargo, en el porcentaje que sí tenía compromiso sistémico, las enfermedades más mencionadas fueron la diabetes, los esteroides y las enfermedades autoinmunes; se mencionan también hipercolesterolemia, enfermedades de la tiroides, tabaquismo, problemas hormonales, hipertensión arterial y ACV, estos últimos en un menor porcentaje. En los pacientes con la condición ya establecida, el comportamiento fue un poco diferente ya que todos presentaban una condición sistémica que pudo contribuir

con el desarrollo de la osteonecrosis. En orden descendente, las enfermedades autoinmunes y la diabetes se ubican en primer lugar, seguidas del tabaquismo y uso de esteroides y en menor grado, la hipercolesterolemia, las enfermedades de la tiroides, hipertensión arterial y cáncer. En este punto los síntomas que más presentaron los pacientes con osteonecrosis incluían exposición de hueso en primer lugar, seguido de infecciones, fístulas, sensaciones extrañas de origen dental, y fracturas óseas (25,26,28,29).

Dentalmente, tanto para los pacientes que se encuentran en riesgo como los que ya presentan osteonecrosis establecida, los factores de comorbilidad dental más mencionados por los especialistas fueron la periodontitis, la colocación de implantes, la presencia de torus y exostosis y las piezas destruidas con pronóstico de exodoncia. Esto se podría correlacionar con los síntomas que presentan los pacientes en que la exposición de hueso e infecciones son los principales, debido a que en estos procedimientos se tiene más contacto con el hueso y son más invasivos (21,24,25,26).

En el 2015, Rojas C (et al), plantea una serie de recomendaciones que se deben tomar en cuenta a la hora de realizar el abordaje endodóntico de un paciente con osteonecrosis establecida. Tales recomendaciones son:

- La realización de la interconsulta con el médico tratante.
- Reducir la carga bacteriana antes de iniciar la cita, esto realizando enjuagues de clorhexidina.
- La utilización de anestésicos sin vasoconstrictor.

- No se recomienda el tratamiento endodóntico quirúrgico.
- Evitar la sobreobturación.
- Ser lo más atraumático posible a la hora de realizar el aislamiento con el dique de hule y evitar el uso de clamp.

Con base en esto y analizados los resultados, podemos ver que las de medidas tomadas por los endodoncistas entrevistados al momento de realizar un procedimiento endodóntico que no sea quirúrgico, son muy similares a la propuestas por Rojas C. La técnica de aislamiento atraumática es la que más toman en cuenta, seguida de disminuir la carga bacteriana oral en la cita y como tercera, el uso de anestésico sin vasoconstrictor. También se mencionan el uso de terapia antibiótica, la interconsulta con el médico, evitar romper la constricción apical y evitar pasar limas a través del ápice estas dos últimas mencionadas en menor grado (52).

Para la técnica de aislamiento atraumática se debe tratar de no utilizar el clamp, ya que se podría realizar algún tipo de trauma en el tejido periodontal y el hueso marginal lo que conllevaría a riesgo de desarrollar la patología (52).

La disminución de la carga bacteriana oral durante o previo a empezar la cita tiene con objetivo evitar algún tipo de bacteremia en el caso de que produzca algún tipo de traumatismo (52).

El uso del anestésico sin vasoconstrictor estaría justificado para evitar que se altere o disminuya la vascularización ya que esto en sí constituye un factor de riesgo de osteonecrosis, sumado al aspecto de que los bifosfonatos por sí mismos

ya tienen un efecto antiangiogénico; sin embargo, la evidencia científica con respecto a esta relación es escasa y se toma como una medida preventiva (52).

No existe una clara evidencia científica en cuanto al efecto beneficioso de realizar una profilaxis antibiótica antes de realizar el tratamiento endodóntico, aspecto que se podría explicar una vez que ya está establecida una infección por osteonecrosis. Uno de los microorganismos encontrados es el *actinomyces sp*, asimismo, cuando se da un reinfección una vez que se ha realizado un tratamiento de endodoncia. Una de las especie de microorganismos reportada en las lesiones periapicales ha sido precisamente esta bacteria; también se ha demostrado que la extrusión de detritus durante la endodoncia no se puede evitar, estos argumentos podrían hacer que se piense en una relación de que una infección periapical constituiría un factor de riesgo (52).

La interconsulta con el médico tratante se podría explicar con base en que es necesario conocer factores sistémicos que presente el paciente, los que podrían contribuir a que se empeoren los síntomas de la osteonecrosis. Los pacientes con compromiso sistémico constituyen un grupo de riesgo especial (52).

El traumatismo periapical debe evitarse con el objetivo de disminuir el riesgo de que se produzca una bacteremia, la cual va a ser inherente a cualquier procedimiento endodóntico y esto explicaría por qué el evitar romper la constricción apical y evitar pasar limas a través del ápice como medidas empleadas por los endodoncistas encuestados a la hora de atender pacientes con osteonecrosis ya establecida, es de suma importancia (52).

Conclusiones y recomendaciones

1. La osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos es una condición que a pesar de que no es comúnmente encontrada en la población costarricense, sí hay odontólogos atendiendo casos, razón por la cual es sustancial hacer conciencia como profesionales en salud sobre la importancia de conocer esta enfermedad, así como los diferentes protocolos de abordaje que permitan minimizar el riesgo y realizar un buen manejo en aquellos pacientes que estén en riesgo de padecerla o cuya enfermedad se encuentre ya establecida.
2. Es primordial educar a la población sobre los riesgos al consumir bifosfonatos, de manera que su uso sea de forma responsable, considerando principalmente a las mujeres, ya que son la población más afectada por la osteoporosis y por lo tanto, los pacientes que más utilizan los bifosfonatos como tratamiento antirresortivo.
3. Realizar una excelente anamnesis e historia médica, así como realizar interconsulta con el médico tratante, son factores claves para garantizar un manejo óptimo en pacientes que se encuentre en riesgo de sufrir ONMIB o bien con condición ya establecida.
4. En la investigación se observó que es primordial conocer el tipo de fármaco que el paciente utiliza, así como la patología para la cual se está tratando, con el fin de realizar un buen diagnóstico y plan de tratamiento, según cada caso.

5. Considerar y analizar los diversos factores de riesgo que pueden favorecer la ONMIB en los diversos casos, es fundamental para realizar un manejo adecuado en procedimientos tanto invasivos como no invasivos.
6. En cuanto a la parte endodóntica, se observa que estos especialistas realizan un buen manejo de la enfermedad, así como de las consideraciones a tomar en los diversos casos, ya que los abordajes que utilizan han sido descritos en la literatura como exitosos en el tratamiento de la ONMIB.

Glosario

AAOMS: Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial

ACV: Accidentes cardiovasculares

CTX: Telopéptido C-terminal

FA: Fibrilación auricular

HBO: Terapia con oxígeno hiperbárico

HIF1A: factor enlazante subunidad alfa-1

IL-6: Interleucina 6

IV: Intravenoso

M-SCF: factor estimulante de colonia de fagocitos

OGA: Odontólogo General Avanzado

ONMIB: Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos

OPG: Osteoprotegerina

PRF: Fibrina rica en leucocitos y plaquetas

PRP: Plasma rico en plaquetas

PTH 1-34: Teriparatide

RANKL: Activador nuclear del factor kappa-B ligando

VEGF: Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

VO: Vía oral

Cronograma de Actividades

Fecha	Actividades	Recursos	Responsables	Evaluación del Director	Evaluación del Grupo
16 de abril de 2016	<p>-Detallar aspectos básicos sobre el tema "Osteonecrosis de los maxilares por Bifosfonatos" .</p> <p>-Buscar artículos relevantes, actualizados sobre el tema.</p> <p>-Metodología, la encuesta a profesionales en Odontología.</p>	Computadora	Todos		
30 abril de 2016	<p>Aspectos teóricos del tema: "Osteonecrosis de los maxilares por Bifosfonatos" por parte de la Dra Patricia Lorz.</p> <p>Búsqueda de artículos relacionados con el tema, para la revisión en la próxima reunión.</p>	Computadora Artículos	Todos		
13 mayo de 2016	<p>Revisión de artículos que cada integrante busco, así como la aceptación de cada uno por parte de la tutora, Se define que la bibliografía debe de realizarse en Vancouver.</p>	Computadora Artículos	Todos		

4 de junio de 2016	<p>Se determina los artículos que se van a tomar en cuenta para el marco teórico de la investigación, aproximadamente 60 artículos</p> <p>Se actualiza la lista de especialistas del 2016 tomando en cuenta la lista del 2015.</p> <p>Se definen las partes que conformaran el marco teórico.</p>	Computadora Artículos	Todos		
7 julio de 2016	<p>Se realiza revisión de marco teórico y se establecen las correcciones. Se revisa entrevista para correcciones en la próxima reunión.</p> <p>Se define que debe terminarse de actualizar la lista de odontólogos que son especialistas.</p>	Computadora	Todos		
14 de julio de 2016	Se realiza corrección de la encuesta del 2015, revisión de la lista de especialistas de 2016.	Computadora	Todos		

19 de julio de 2016	Corrección y revisión de la encuesta.	Computadora	Todos		
20 de agosto de 2016	Finalización de las correcciones de la encuesta; se deja lista para empezar a aplicar.	Computadora	Todos		
10 de setiembre de 2016	Revisión del marco teórico	Computadora	Todos		
14 de octubre de 2016	Revisión de las encuestas realizadas y conteo de las mismas, se revisa la memoria en general	Computadora Encuestas	Todos		
4 de noviembre de 2016	Revisión de la memoria a entregar para revisión	Computadora	Todos		

Factores Facilitadores

- La encuesta es un facilitador de la investigación ya que era cerrada y fácil de contestar por el entrevistado.

Obstáculos y Dificultades

- Dificultad para localizar a los entrevistados.
- A la hora de aplicar la encuesta era un poco difícil que el entrevistado recordara adecuadamente los números de los pacientes que tenían.

Bitácora

1. Reunión 16 de abril de 2016

Se detallan aspectos básicos sobre el tema “Osteonecrosis de los maxilares por Bifosfonatos”, así como la manera en que se va a iniciar el trabajo. Se van a buscar artículos relevantes actualizados sobre el tema, así como la metodología, la encuesta a profesionales en Odontología, especialmente Endodoncistas
Duración 1-4pm

2. Reunión 30 abril de 2016

Se hablan aspectos teóricos del tema: “Osteonecrosis de los maxilres por Bifosfonatos” por parte de la Dra Patricia Lorz. Se realiza una exhaustiva explicación sobre cómo se desarrolla la osteonecrosis, el proceso de formación ósea y cómo los medicamentos interfieren en la formación adecuada de hueso, la clasificación según estadio, casos clínicos, posibles tratamientos. Además, se trata la búsqueda de artículos relacionados con el tema, para la revisión en la próxima reunión.

3. Reunión 13 mayo de 2016

Se realiza la revisión de artículos que cada integrante buscó, se relata por parte de cada uno un resumen de lo leído, así como la aceptación de cada uno por parte de la tutora, se hace un análisis de cuales artículos y bases de datos son las más adecuadas, así como los artículos que sin lugar a duda tienen que estar presentes en la investigación. Se define que la bibliografía debe de realizarse en Vancouver;

se define que para la próxima reunión se va a tener la lista de profesionales a entrevistar.

4. Reunión 4 de junio de 2016

Se determina qué artículos se van a tomar en cuenta para el marco teórico de la investigación: aproximadamente 60, de los cuales la mayoría son posteriores al año 2013. Se comenta de las herramientas que se utilizaron en años anteriores(encuesta). Se actualiza la lista de especialistas del 2016 tomando en cuenta la lista del 2015. Se definen las partes que conformarán el marco teórico, las cuales son: osteonecrosis generalizada, osteonecrosis inducida por bifosfonatos, factores de riesgo locales y sistémicos, fisiopatológicos, incidencia, clasificación y protocolos de tratamiento. Se dividen labores para empezar a trabajar en el marco teórico.

5.Reunión 7 julio de 2016

Se realiza revisión de marco teórico y se establecen las correcciones. Se revisa entrevista para correcciones en la próxima reunión. Se define que debe terminarse de actualizar la lista de odontólogos que son especialistas.

6. Reunión 14 de julio de 2016

Se realiza corrección de la encuesta del 2015, revisión de la lista de especialistas de 2016.

7. Reunión 19 de julio de 2016

Corrección y revisión de la encuesta. Se organiza para la próxima reunión.

8. Reunión 20 de agosto de 2016

Finalización de las correcciones de la encuesta; se deja lista para empezar a aplicar.

9. Reunión 10 de setiembre de 2016

Revisión del marco teórico

10. Reunión 14 de octubre de 2016

Revisión de las encuestas realizadas y conteo; se revisa la memoria en general.

11. Reunión 4 de noviembre de 2016

Revisión de la memoria a entregar para revisión.

Bibliografía

1. Erviti López J. *Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: ¿evitan o producen fracturas?* BIT Bol Inf Farmacoter Navar 2009; 17(5): 65-75
2. Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety Considerations with Bisphosphonates for the Treatment of Osteoporosis. *Drug Safety*. 2007;30(9):755-763.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*. 2014;72(10):1938–1956.
4. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis International*. 2015;27(3):853-859.
5. Khan A, Morrison A, Hanley D, Felsenberg D, McCauley L, O’Ryan F et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;30(1):3-23.
6. Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J et al. Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients after Treatment with Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(12):1850-1855.

7. Arbildo-Vega H, Chumpitaz- Durand R, Vidal-Mosquera A. Osteonecrosis de los maxilares relacionado con el tratamiento con bifosfonatos. Una revisión. KIRU. 2014;11(1):90-100.
8. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2006;35(7):588-593.
9. Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. European Journal of Cancer. 2015;51(1):62-74.
10. Sarasquete M, González M, San Miguel J, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. Oral Diseases. 2009;15(6):382–387.
11. Fournier P, Stresing V, Ebetino F, Clezardin P. How Do Bisphosphonates Inhibit Bone Metastasis In Vivo. Neoplasia. 2010;12(7):571-578.
12. Rosen CKessenich C. Comparative Clinical Pharmacology and Therapeutic Use of Bisphosphonates in Metabolic Bone Diseases. Drugs. 1996;51(4):537-551.
13. Marx R, Cillo J, Ulloa J. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2007;65(12):2397-2410.

14. Loke Y, Jeevenantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Safety*. 2009;32(3):219-228
15. Fraunfelder F. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1275-1279.
16. French D, Margo C. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina*. 2008;28(6):889-893.
17. Gonzalez-Moles M, Bagan-Sebastian J. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2000;29(10):514-518.
18. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2005;34(10):613-617.
19. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2015;27(4):489-496.
20. Joshi J, Rollón A, Coello J, Lledó E, Lozano R, Sánchez M et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: revisión de ocho casos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2011;33(1):15-21.

21. Dodson T. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2015;27(4):509-516.
22. Bone H, Chapurlat R, Brandi M, Brown J, Czerwiński E, Krieg M et al. The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4483-4492.
23. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Annals of Oncology*. 2014;26(2):313-320.
24. Niibe K, Ouchi T, Iwasaki R, Nakagawa T, Horie N. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *Journal of Prosthodontic Research*. 2015;59(1):3-5.
25. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis C et al. Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in Cancer Patients of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5356-5362.

26. Saad F, Brown J, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer S, Stopeck A et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*. 2011;23(5):1341-1347.
27. Shapiro C. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2009;20(4):431-432.
28. Borromeo G, Brand C, Clement J, McCullough M, Crighton L, Hepworth G et al. A Large Case-Control Study Reveals a Positive Association Between Bisphosphonate Use and Delayed Dental Healing and Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(6):1363-1368.
29. Fleisher K, Glickman R. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case-Control Study of Risk Factors in Breast Cancer Patients. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2009;20(2):135-138.
30. Rollason V, Laverrière A, MacDonald L, Walsh T, Tramèr M, Vogt-Ferrier N. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2.
31. Baud'huin M, Duplomb L, Velasco C, Fortun Y, Heymann D, Padrines M. Key roles of the OPG–RANK–RANKL system in bone oncology. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2007;7(2):221-232.

32. Aghaloo T, Kang B, Sung E, Shoff M, Ronconi M, Gotcher J et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(8):1871-1882.
33. Allen M, Burr D. The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5):61-70.
34. Aguirre J, Akhter M, Kimmel D, Pingel J, Williams A, Jorgensen M et al. Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(10):2130-2143.
35. Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry S et al. Periapical Disease and Bisphosphonates Induce Osteonecrosis of the Jaws in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28(7):1631-1640.
36. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2006;35(3):155-160.
37. Gacche R, Meshram R. Angiogenic factors as potential drug target: Efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2014;1846(1):161-179.
38. Pabst A, Ziebart T, Ackermann M, Konerding M, Walter C. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of

- bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. *Clinical Oral Investigations*. 2013;18(3):1015-1022.
39. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, et al: Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A case series. *The American Journal of Medicine*. 2010;123(11):1060-1064
40. Allen M, Ruggiero S. A review of the pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaws affected the field. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2014;29(1):e45–e57.
41. Kim K, Rhee Y, Kwon T, Lee J, Kim D. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Journal of Bone Metabolism*. 2015;22(4):151-165.
42. Hinchy N, Jayaprakash V, Rossitto R, Anders P, Korff K, Canallatos P et al. Osteonecrosis of the jaw—Prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncology*. 2013;49(9):878-886.
43. Dimopoulos M, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M et al: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of Oncology*. 2008;20(1):117-120.
44. Vandone A, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni M, Beatrice S et al: Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated

- osteonecrosis of the jaw: A single-center clinical experience. *Annals of Oncology* 2012;23(1):193-200.
45. Bonacina R, Mariani U, Villa F, et al: Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of 282 patients. *The Journal of the Canadian Dental Association*. 2011;77:b147.
46. Marx R, Cillo J, Ulloa J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65(12):2397-2410.
47. Kim K, Park W, Oh S, Kim H, Nam W, Lim S et al. Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporosis International*. 2014;25(5):1625-1632.
48. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari H. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(3):575-80.
49. Lee C, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *Journal of Oral Implantology*. 2007;33(6):371-82.
50. Freiburger J, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman H, Kraft K, Stolp B 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;70(7):1573–83.

51. Soydan S, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(2):322-6.

52. Rojas C, Rivera C, Villanueva J, Yanine N. Manejo endodóntico en pacientes con riesgo de osteonecrosis asociada a bifosfonatos. Scoping review. *Revista Clínica de periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*. 2015;8(2):178-181.

Anexos

Anexo #1

Encuesta utilizada en la investigación



Proyecto Macro de Investigación

Estimados Doctores/as, esta es una investigación del Proyecto Macro de la Facultad de Odontología de la Universidad de Costa Rica, el cual se encuentra aprobado en la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad. Tiene como objetivo investigar la incidencia de pacientes en riesgo o que presentan osteonecrosis por bifosfonatos que estén siendo atendidos en la práctica privada, en el periodo de octubre de 2015 a octubre del 2016 por lo que solicitamos su valiosa cooperación. El proyecto está dirigido por la doctora Patricia Lorz Ulloa; los participantes en este trabajo somos: Karol Cubillo, Greivin Chaves, Armando Picado, Andrea Retana y Carlos Rodríguez. Le estaremos sumamente agradecidos por su gran colaboración.

Datos del profesional	
1-Especialidad:	2.Años de experiencia en especialidad:
3- Provincia:	
Investigación	
4-Ha atendido pacientes en riesgo de osteonecrosis por bisfosfonatos (Estadio 0)? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
5- Si su respuesta es Si, cuántos pacientes atiende (elija un rango dependiendo del número de pacientes): ____ 0-5 ____ 5-10 ____ 10-15 ____ 15-20 ____ 20 -25	
6-Sexo (número): _____ Femenino _____ Masculino	
7.¿Cómo realiza el abordaje no invasivo del paciente en riesgo de osteonecrosis por bisfosfonatos?: (pueden marcar varias opciones)	<input type="checkbox"/> Mantenimiento de la cavidad oral en óptimas condiciones <input type="checkbox"/> Solicitar Epicrisis médica <input type="checkbox"/> Interconsulta con médico tratante <input type="checkbox"/> Buena historia clínica <input type="checkbox"/> Radiografía panorámica <input type="checkbox"/> Examen CTX <input type="checkbox"/> Referir a Endodoncia en lugar de Exodoncia <input type="checkbox"/> Uso de anestésico con vasoconstrictor <input type="checkbox"/> Uso de anestésico sin vasoconstrictor <input type="checkbox"/> Referencia a otro especialista <input type="checkbox"/> Suspensión del bifosfonato <input type="checkbox"/> Educación al paciente <input type="checkbox"/> Otros _____
8.¿Si tiene que realizar un abordaje invasivo de un paciente en riesgo de osteonecrosis por bisfosfonatos, que hace para prevenir una osteonecrosis? (puede marcar varias opciones)	<input type="checkbox"/> Realizar procedimiento invasivo con técnica de regeneración con factores de crecimiento <input type="checkbox"/> Exodoncia con protocolo quirúrgico <input type="checkbox"/> Realiza el procedimiento en su clínica con anestesia local <input type="checkbox"/> Uso de anestésico con vasoconstrictor <input type="checkbox"/> Uso de anestésico sin vasoconstrictor <input type="checkbox"/> Realiza el procedimiento en sala de operaciones bajo anestesia general <input type="checkbox"/> Otro _____

<p>9. Tipo de bifosfonatos con el que están siendo tratados sus pacientes: (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Alendronato (Fosamax →) <input type="checkbox"/> Ibandronato (Boniva →) <input type="checkbox"/> Risedronato (Actonel →) <input type="checkbox"/> Pamidronato (Aredia →) <input type="checkbox"/> Acido Zoledrónico (Zometa →) <input type="checkbox"/> Acido Zoledrónico (Aclasta →)
<p>10. Razón por la cual el paciente recibe este tratamiento: (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Osteoporosis <input type="checkbox"/> Osteopenia <input type="checkbox"/> Mieloma múltiple <input type="checkbox"/> Metástasis ósea de cáncer <input type="checkbox"/> Enfermedad de Paget <input type="checkbox"/> Displasia Fibrosa <input type="checkbox"/> Osteogénesis imperfecta <input type="checkbox"/> Otro, ¿Cuál? _____
<p>11. Factores de comorbilidad sistémica que presenta el paciente además de la razón por la cual consume el bifosfonato : (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoidea) <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Enfermedades de Tiroides <input type="checkbox"/> Hipercolesterolemia <input type="checkbox"/> Tabaquismo <input type="checkbox"/> Esteroides <input type="checkbox"/> Otro ¿Cuál? _____
<p>12. Factores de comorbilidad dentales que presenta el paciente con riesgo: (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Presencia de torus y exostosis <input type="checkbox"/> Prótesis desajustadas <input type="checkbox"/> Periodontitis <input type="checkbox"/> Piezas destruidas con pronóstico de Exodoncia <input type="checkbox"/> Bruxismo <input type="checkbox"/> Ortodoncia <input type="checkbox"/> Fractura radicular <input type="checkbox"/> Consumos de alimentos con bordes filosos o ásperos <input type="checkbox"/> Patología periapical <input type="checkbox"/> Dientes semincluidos <input type="checkbox"/> Colocación de Implantes <input type="checkbox"/> Regularización ósea <input type="checkbox"/> Otros _____
<p>13. Ha atendido pacientes con osteonecrosis por bifosfonatos ya establecida?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No 	
<p>14. Si su respuesta es Si, ¿Cuántos pacientes atiende con esta patología? Elija un rango dependiendo del número de pacientes: ___ 0-5 ___ 5-10 ___ 10-15 ___ 15-20 ___ 20-25</p>	
<p>15. Sexo (número): _____ Femenino _____ Masculino</p>	
<p>16. Tipo de bifosfonato con el que están siendo tratados sus pacientes: (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Alendronato (Fosamax →) <input type="checkbox"/> Ibandronato (Boniva →) <input type="checkbox"/> Risedronato (Actonel →) <input type="checkbox"/> Pamidronato (Aredia →) <input type="checkbox"/> Acido Zoledrónico (Zometa →) <input type="checkbox"/> Acido Zoledrónico (Aclasta →)

<p>17. Razón por la cual el paciente recibe este tratamiento: (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Osteoporosis <input type="checkbox"/> Osteopenia <input type="checkbox"/> Mieloma múltiple <input type="checkbox"/> Metástasis ósea de cáncer <input type="checkbox"/> Enfermedad de Paget <input type="checkbox"/> Displasia Fibrosa <input type="checkbox"/> Osteogénesis imperfecta <input type="checkbox"/> Otro, Cual? _____
<p>18. Factores de comorbilidad sistémicos que presentan el o los pacientes además de la razón por la cual consumen el bifosfonato: (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoidea) <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Enfermedades de Tiroides <input type="checkbox"/> Hipercolesterolemia <input type="checkbox"/> Tabaquismo <input type="checkbox"/> Esteroides <input type="checkbox"/> Otros _____
<p>19. Factores de comorbilidad dentales que pudieron desencadenar la osteonecrosis establecida: (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Exodoncias <input type="checkbox"/> Torus y exostosis <input type="checkbox"/> Prótesis desajustadas <input type="checkbox"/> Periodontitis <input type="checkbox"/> Bruxismo <input type="checkbox"/> Ortodoncia <input type="checkbox"/> Consumos de alimentos con bordes filosos o ásperos <input type="checkbox"/> Espontánea <input type="checkbox"/> Apicectomías <input type="checkbox"/> Dientes semincluidos <input type="checkbox"/> Implantes <input type="checkbox"/> Regularización ósea <input type="checkbox"/> Otros _____
<p>20. Marque cuales síntomas o signos presentó el o los pacientes con osteonecrosis establecida: (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Presenta infección <input type="checkbox"/> Sensaciones extrañas no de origen dental <input type="checkbox"/> Hueso expuesto <input type="checkbox"/> Presenta dolor <input type="checkbox"/> Presenta fístulas <input type="checkbox"/> Presenta fracturas óseas
<p>21. ¿Cómo realiza el abordaje de pacientes con osteonecrosis por bisfosfonatos ya establecida? (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Antibiótico <input type="checkbox"/> Interconsulta con el médico tratante <input type="checkbox"/> Enjuagues de clorhexidina <input type="checkbox"/> Analgesia, control del dolor <input type="checkbox"/> Cese del bifosfonato <input type="checkbox"/> Debridamiento quirúrgico de la lesión <input type="checkbox"/> Remoción del secuestro óseo <input type="checkbox"/> Terapia de oxígeno Hiperbárico <input type="checkbox"/> Resección ósea guiada por fluorescencia <input type="checkbox"/> Terapia láser de baja intensidad <input type="checkbox"/> Factores de crecimiento y diferenciación <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Plasma Rico en Plaquetas <input type="checkbox"/> Fibrina rica en leucocitos y plaquetas <input type="checkbox"/> Teriparatide <input type="checkbox"/> Otro, cual? _____

<p>22. Con el abordaje utilizado, que resultados obtuvo: (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Curación total de las lesiones de osteonecrosis <input type="checkbox"/> Disminución de los signos y síntomas <input type="checkbox"/> Detener el progreso de la enfermedad <input type="checkbox"/> Aumentar el tamaño de las lesiones y progreso de la enfermedad
<p>23. Si usted es endodoncista que consideraciones toma al realizar la endodoncia en pacientes con riesgo de osteonecrosis o con osteonecrosis ya establecida. (pueden marcar varias opciones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Técnica de aislamiento atraumática <input type="checkbox"/> Anestésico sin vasoconstrictor <input type="checkbox"/> Terapia antibiótica <input type="checkbox"/> Bajar carga bacteriana oral en la cita <input type="checkbox"/> Otros ¿Cuál? _____