

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Programa Macro de Investigación

SEMINARIO DE GRADUACIÓN

**Osteonecrosis de Maxilares Inducida por Medicamentos
(ONMIM)**

Investigador Principal:

Dra. Patricia Lorz Ulloa

Sustentantes del Seminario de Graduación:

- Karla Chaves Rodríguez
- Daniela Gamboa Chaverri
- Daniel Hernández Zúñiga

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio Brenes, Costa Rica

San José, Costa Rica

Año 2017

**HOJA DE APROBACIÓN MEMORIA
SEMINARIO DE GRADUACIÓN**

Nombre del Proyecto

-Osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos (ONMIM)

Sustentantes

- Karla Chaves Rodríguez
- Daniela Gamboa Chaverri
- Daniel Hernández Zúñiga

Fecha: 6-12-2017

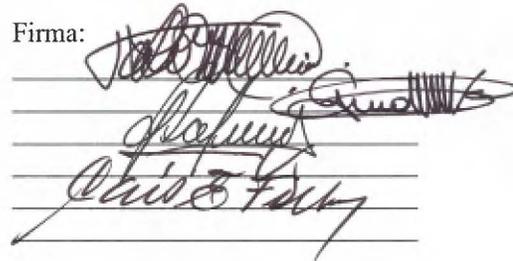


Miembros del Tribunal

Nombre:

Patricia Lora Ulloa
Sergio Murillo
David Lafont
Ivana Vaz
Carlos E. Fillo

Firma:



Dedicatoria

- Karla Chaves: dedico este trabajo y el esfuerzo que conllevó su realización a Dios que ha sido y siempre será mi fortaleza y mi guía, gracias Señor por nunca abandonarme y enseñarme el camino para llegar hasta donde estoy, también a mis padres que me han apoyado y ayudado en toda mi educación año tras año y finalmente a mis compañeros de carrera que de una u otra forma han dejado una enseñanza en mí, con los que he compartido momentos tristes y alegres que al final me hacen ser una mejor persona.
- Daniela Gamboa: este trabajo se lo dedico a mis familiares que durante estos años de carrera han partido ya que con esto me han enseñado que a pesar de los momentos de infortunio y desolación, debemos de continuar dando el máximo como personas con una sonrisa y la frente en alto. A mi mamá y mi papá porque sin su apoyo ninguno de mis sueños sería posible. Y a mi sobrina que este año llegó con su luz a hacer mi vida mejor.
- Daniel Hernández Zúñiga: este trabajo va dedicado a Dios, que me ha dado salud y fuerzas durante todos mis años de vida y me ha permitido concluir con otra meta personal, Él siempre me ayudó a seguir adelante. Haber sacado una carrera universitaria es una de las más grandes bendiciones que Dios me ha dado. También dedico este trabajo a mi familia, por su gran esfuerzo y motivación en los buenos y malos momentos no solo en la carrera universitaria, sino que durante toda mi vida, y por toda la inversión económica durante tantos años. En la carrera universitaria existen compañeros que lo animan a uno y hacen más llevaderas las circunstancias, también dedico este trabajo a todos esos compañeros que cambiaron el ambiente triste o aburrido con risas y sonrisas.

RECONOCIMIENTO

Reconocemos como equipo la labor y esfuerzo brindado por nuestra instructora guía la Doctora Patricia Lorz Ulloa la cual dedicó su tiempo, paciencia y esfuerzo para que este trabajo lograra ser culminado de la mejor manera, brindándonos su conocimiento sobre el tema y aportándonos la experiencia en un caso clínico.

También reconocemos la paciencia y colaboración de la paciente Su Lin, la cual nos permitió por medio de su caso clínico enriquecer nuestro conocimiento y experiencia en el manejo de la osteonecrosis.

CONSTANCIA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Programa Macro de Investigación

SEMINARIO DE GRADUACIÓN

El suscrito, Mario Bonilla Flores, filólogo, ha finalizado la lectura del Trabajo Final de Graduación de los Sustentantes del Seminario de Graduación: -Karla Chaves Rodríguez, Daniela Gamboa Chaverri, Daniel Hernández Zúñiga, titulado: **Osteonecrosis de Maxilares Inducida por Medicamentos (ONMIM)**, para optar al grado de Licenciatura en Odontología; y luego de realizar las correcciones pertinentes en cuanto a estilo y redacción da fe de que el trabajo está listo para presentarse, pues se ajusta a las normas gramaticales y ortográficas establecidas para el idioma español.

Dado en Desamparados, San José, el diez de noviembre de dos mil diecisiete a solicitud de los interesados y para los efectos administrativos pertinentes.

Mario Bonilla Flores
Cédula de identidad 104200768
Filólogo
Carné 5670, Colegio de Licenciados y Profesores

ÍNDICE GENERAL

Portada.....	i
Hoja de aprobación de la memoria.....	ii
Hoja de autorización para digitación de TFG-SIBDI.....	iii
Dedicatoria.....	v
Reconocimiento.....	vi
Hoja de revisión del filólogo.....	vii
Índice general.....	viii
Índice de ilustración.....	ix
Índice de cuadros.....	x
Índice de abreviaturas.....	xi
Resumen.....	xii
CAPÍTULO I	
Justificación.....	14
Introducción.....	15
Objetivos de estudio.....	17
CAPÍTULO II	
Definición de osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos.....	18
Bifosfonatos.....	20
Otros medicamentos que ocasionan osteonecrosis de los maxilares.....	23
Estadios de la osteonecrosis de los maxilares y factores de riesgo para su desarrollo.....	26
Técnicas diagnósticas, signos y síntomas de osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos.....	34
Hipótesis sobre las causas que explican fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos.....	44

Opciones de tratamiento para casos de osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos desde casos en estadio 0 hasta 4.....	49
Tratamientos alternativos.....	56
Medicamentos anabólicos de metabolismo óseo (antiesclerostín).....	63
Reporte de caso.....	71
Conclusión.....	77
Bibliografía.....	78

Índice de ilustraciones

Mecanismo de acción de antiesclerostin.....	65
Imagen 1: Radiografía panorámica de la paciente.....	73
Imagen 2: Mesa quirúrgica.....	73
Imagen 3: Extracción de sangre.....	73
Imagen 4: Muestra de sangre luego de pasar por la centrifuga.....	74
Imagen 5: Separación de fibrina.....	74
Imagen 6: Vista de las piezas a extraer.....	74
Imagen 7: Avulsión de las piezas 28 y 41.....	75
Imagen 8: Tejido de granulación removido.....	75
Imagen 9: Lavado de los alveolos con suero fisiológico.....	75
Imagen 10: Colocación de tapón de fibrina.....	76
Imagen 11: Foto final del proceso quirúrgico.....	76
Imagen 12: Foto cita de control 12 días posteriores a la extracción.....	76

Índice de cuadros

-Clasificación de los bifosfonatos y su potencia21

-Grado de penetración de algunos medicamentos a hueso.....22

Abreviaturas

- ONM: osteonecrosis de los maxilares
- ONMIM: osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos
- EPC: células endoteliales progenitoras
- CPC: células progenitoras circulantes
- OPG: osteoprotegerina
- RANK: receptor activador del factor nuclear
- NBP: bifosfonato nitrogenado
- AAOMS: asociación americana de cirujanos oral y maxilofacial.
- IgG2: inmunoglobulina G2
- M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófago
- RANK-L: receptor activador del factor k-b ligando
- VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial
- PDGF (factor de crecimiento derivado de plaqueta
- c-Kit: (receptor de tirosin kinasa)

Resumen

El presente documento consiste en una revisión bibliográfica de 92 artículos acerca de la osteonecrosis de los maxilares, enfermedad en la que día a día se encuentran actualizaciones por los nuevos casos y estudios que se aplican en pacientes. La osteonecrosis es un padecimiento que se caracteriza por el uso de diversos medicamentos que se utilizan en general para modificar procesos de metabolismo óseo y tumoral y que a su vez causan hueso necrótico expuesto por un tiempo mayor a 8 semanas. Existen varias hipótesis acerca de su causa y distintos tratamientos que han mostrado resultados favorables. Actualmente también se encuentra como novedad un tratamiento que viene a sustituir los medicamentos que causan la osteonecrosis llamado antiesclerostin que modifica los procesos óseos de forma favorable.

JUSTIFICACIÓN

La población que actualmente consume medicamentos como bifosfonatos, denosumab, entre otros relacionados con metabolismo óseo que pueden afectar la función habitual de los osteoclastos en el cuerpo, está cada vez en aumento porque cada vez es más el número de adultos mayores con osteoporosis y pacientes con cáncer a los que se les receta este tipo de medicamento.

Es importante que los profesionales en el área de la salud tengan conocimiento de cómo diagnosticar la ONM, diferenciar sus etapas, saber las hipótesis de su aparición, factores de riesgo y demás características sobre esta enfermedad con el objetivo de prevenir eventos relacionados con necrosis de los maxilares por medicamentos. En caso de que el paciente ya presente la condición debe saber qué tipos de tratamientos se puede realizar, asimismo las ventajas y repercusiones de cada uno.

Es común ver estos casos de osteonecrosis relacionados a los bifosfonatos y al denosumab; sin embargo, son varios los casos que reportan la relación con otros medicamentos y condiciones sistémicas propias de cada paciente que se relacionan a esta condición, situación que es fundamental que sea de conocimiento de los médicos encargados de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La descripción de osteonecrosis de los maxilares fue mencionada por primera vez en la literatura en el año 1838 por Lonister, un científico alemán al llamar a la enfermedad fosforismo crónico en una condición que encontró en varios pacientes. En 1841 se dio a conocer la osteonecrosis fosfórica de los maxilares o phossy jaws en Zurich, la cual tuvo su apogeo luego del diagnóstico en 67 pacientes de una fábrica de fósforos donde se encontró una "inflamación especialmente peligrosa que se expandía a los dientes y los maxilares" la cual es consistente con la osteonecrosis de los maxilares descrita actualmente (1).

El término Osteonecrosis inducida por bifosfonatos fue planteado por Marx en el año 2003 y Ruggiero en el 2004 en donde describe tres características para reconocer un caso de osteonecrosis provocada por uso de bifosfonatos, la primera es el uso de bifosfonatos como tratamiento ante un padecimiento, la segunda es la presencia de hueso necrótico expuesto por un tiempo mayor a 8 semanas y la última es no tener un historial de radiación en cabeza o cuello (2), (3), (4).

Recientemente se afirma que existen muchos factores y co-factores que tienen la capacidad de inducir lesiones necróticas en los huesos maxilares.

Aún no se conoce con exactitud la fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos (ONMIM), en el transcurso de los años se han desarrollado diversas hipótesis para tratar de explicar el mecanismo de tal padecimiento, muchos de los autores que han estudiado la condición recalcan que es necesario efectuar más estudios clínicos en personas y animales, además de pruebas de laboratorio, así como avances en la tecnología para esclarecer la fisiopatología de la ONMIM.

Los factores de riesgo sistémicos y locales que pueden desencadenar la ONMIM, no son concluyentes, pero son de suma importancia para un abordaje idóneo por parte del médico y odontólogo tratante.

En cuanto al tratamiento de la ONMIM, se menciona que es muy variado porque depende de agentes locales y sistémicos del paciente, así como el tratamiento que se le esté suministrando. El tratamiento va desde muy conservador hasta muy invasivo. Sin embargo

aun realizando los tratamientos respectivos, siempre hay una posibilidad de fracaso y que las lesiones continúen sin resolver.

Es de suma importancia la comunicación entre médico-odontólogo-paciente para proporcionar un mejor abordaje y educación al paciente sobre las implicaciones de los tratamientos que pueden inducir a una osteonecrosis de los maxilares, y todo lo que conlleva la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL

- Realizar una revisión bibliográfica de 8 años a la fecha, sobre osteonecrosis de maxilares inducida por medicamentos, con el fin de brindar información más detallada acerca del estado del arte.
- Observar algunas técnicas de tratamiento de dicha patología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Definir osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos y especificar cuáles influyen actualmente en el desarrollo de la enfermedad.
2. Determinar cuáles son los estadios de la osteonecrosis de los maxilares y factores de riesgo para su desarrollo.
3. Conocer las diferentes técnicas diagnósticas, así como los signos y síntomas más característicos que facilitan la identificación de la patología.
4. Resumir las posibles causas que explican la fisiopatología de la ONMIM.
5. Conocer opciones de tratamiento para casos de ONMIM desde casos en estadio 0 hasta 4 y tratamientos alternativos de esta patología según evidencia científica.
6. Considerar un nuevo medicamento anabólico de hueso como opción para el tratamiento de la osteoporosis en contraposición al tratamiento con bifosfonatos.
7. Conocer el enfoque de los odontólogos sobre el correcto actuar en los casos de ONM.

GENERALIDADES DE LA OSTEONECROSIS

Definición de osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos

En el año 1800 se empezaron a sintetizar los bifosfonatos y en 1960 unos químicos alemanes empiezan a producirlos de forma masiva, los bifosfonatos se hicieron similares a los pirofosfatos; los cuales, fueron recetados para el manejo de las alteraciones en el metabolismo del calcio que son caracterizados por una reabsorción ósea (3), (4).

Los bifosfonatos son medicamentos con un efecto antiangiogénicos (interfieren en la formación de nuevos vasos sanguíneos). Se conocen por tener perfil de seguridad alto y son recetados principalmente en casos de osteoporosis, la enfermedad de Paget, cáncer, tumores óseos y entre otras condiciones en los que hay problemas en la asimilación del calcio por parte del cuerpo. (3), (5), (6), (7).

El efecto antiangiogénico de los bifosfonatos se evidencia en una investigación donde se estudió a 40 pacientes, 10 con mieloma múltiple con ONM por bifosfonatos, 10 con mieloma múltiple sin ONM antes del tratamiento con bifosfonatos, 10 con mieloma múltiple sin ONM después del tratamiento con bifosfonatos y 10 de control (8).

Las muestras fueron recolectadas mediante exámenes de sangre, en el examen de sangre evaluaron los valores de EPC (Endothelial progenitor cells), células progenitoras endoteliales, valores de CEC (circulating endotelial cells), y células endoteliales circulantes. En los resultados la apoptosis de las células endoteliales de los controles fue extraña, en los pacientes con mieloma múltiple después de haber usado bifosfonatos se halló menor cantidad de EPCs, los pacientes con ONM tuvieron menor cantidad de EPCs en comparación a los pacientes con mieloma múltiple y los controles. En los pacientes del control y antes del uso de bifosfonatos los valores de la EPC y CEC fueron parecidos. Donde se encontró mayor muerte celular fue en el grupo con osteonecrosis (8).

En el estudio de Allegra se demuestra que la apoptosis de células endoteliales es mayor en los pacientes con mieloma múltiple después de haber usado bifosfonatos y en los pacientes con ONM. Ellos evidencian que los bifosfonatos tienen efectos antiangiogénicos y esto provoca una disminución en la proliferación de células endoteliales y apoptosis de estas células, como consecuencia se disminuyen los vasos sanguíneos y esto eventualmente podría desencadenar una necrosis (8).

Estos medicamentos se absorben en el intestino en un bajo porcentaje (0.5-2%) y son eliminados por la orina, una vez que el medicamento es empleado por el paciente una gran cantidad es depositada en el hueso principalmente en las zonas donde hay hidroxiapatita carente de tejido conectivo (zonas óseas sub remodeladas), un ejemplo de estas zonas sería la mandíbula y la maxila, los cuales están propensos a fracturas e inflamación. La mandíbula está en constante remodelación gracias a la tensión mecánica en la que se encuentra sometida así como microfracturas que presenta frecuentemente las cuales debe reparar, al existir fracturas e inflamación se da una proliferación de sustancias como citoquinas, prostaglandinas E2 y los factores de necrosis tumoral, los cuales juegan un papel importante ya que estos son capaces de activar los osteoclastos (células óseas encargadas de la reabsorción del hueso) y potenciar la difusión de sus precursores (3),(4),(6).

El osteoclasto es el único encargado de la eliminación del bifosfonato que está unido a la hidroxiapatita en el hueso, el osteoclasto fagocita la hidroxiapatita junto con el bifosfonato que está unido a él químicamente, esto lo logra acidificando el medio; ya que libera enzimas e iones de hidrógeno de manera que se acidifica el medio y se incrementa la relación entre el bifosfonato y el osteoclasto. Al fagocitarse el bifosfonato por parte del osteoclasto da como resultado la apoptosis del osteoclasto afectando la reabsorción ósea y generando la posibilidad de que se presente la osteonecrosis (5).

Según lo formularon Hellstein y Marek, los osteoclastos se ven incapacitados para retirar hueso contaminado y al mismo tiempo conlleva a la falta de una base ósea apropiada para que se desarrolle tejido óseo sano, aumentando la cantidad de hueso necrótico. Esta disminución de la actividad osteoclástica y de remodelación da como resultado la reducción de la vascularidad del mismo provocando la apoptosis de las células endocrinas. Se da una mayor actividad osteoblástica, mientras que la osteoclástica está reducida. Lo cual sumado a un proceso infeccioso donde se produce exige un mayor nivel de remodelación la cual si no puede ser suplida da lugar a la necrosis, no está definido si se da primero la necrosis ósea que se llega a infectar o si primero se presenta la infección propiciando la necrosis (4), (5).

Existen varias teorías que explican la aparición de la osteonecrosis inducida por bifosfonatos; sin embargo, estas teorías han cambiado con el tiempo debido a que se han registrado casos en los que se ha visto necrosis sin la presencia de medicamentos como bisfosfonatos o denosumab (9), (10), (11).

Generalidades de la fisiología ósea

Para entender cómo funcionan los medicamentos que se encargan del desarrollo de la osteonecrosis y su influencia en la vida del paciente se necesita un entendimiento de cómo ocurren los procesos fisiológicos de los huesos. La remodelación ósea es un proceso complejo, hasta los 30 años es positivo, y después de los 50 años se caracteriza por la disminución de la masa ósea y dominio de la resorción (4).

De una manera simple se explica que los osteoclastos y los osteoblastos constituyen las células de resorción y aposición ósea respectivamente. Los osteoblastos se diferencian a partir de células madre óseas, mientras que los osteoclastos provienen de la línea de diferenciación de monocito-macrófago, funcionando bien bajo la influencia de los siguientes factores de crecimiento (12):

M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos

RANK-L: receptor activador del factor k-b ligando

VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial

La actividad osteoclástica se activa primordialmente con la activación de RANK-1, en contraposición la actividad osteoblástica se ve activada por los mediadores que se generan en la actividad osteoclástica.

Bifosfonatos

Al ser el proceso óseo de remodelado, tan complejo, desde 1960 las casas farmacéuticas desarrollaron medicamentos como los bifosfonatos con el fin de suspender y curar manifestaciones óseas que debilitan los huesos (4).

Los bifosfonatos son muy parecidos a los pirofosfatos, ya que poseen 2 átomos de fósforo y uno de carbono. Por lo que se unen a la hidroxiapatita de la matriz mineral y resisten fuertemente a la hidrólisis de enzimas (4). Esa unión a la hidroxiapatita es de forma rápida, por lo que a las dos horas ya la mayor parte del medicamento se ha desechado del plasma y absorbido en el hueso (13). Los bifosfonatos poseen dos tipos de estructuras: son

nitrogenados y no nitrogenados. Los nitrogenados se usan como apoyo para tratar osteoporosis, procesos cancerosos y manejando la morbilidad relacionada con el cáncer como lo son las fracturas patológicas, hipercalcemia y dolor óseo, también son estos los que se encuentran más relacionados en casos de osteonecrosis (12), (6).

Los bifosfonatos al disminuir la resorción ósea, en algunos pacientes, utilizados por mucho tiempo pueden alterar los procesos de mineralización ósea, y dar como resultado un hueso fácil de quebrar y débil. Por esta razón desde el 2010 la FDA, solicitó incluir en la ficha técnica de este medicamento dichos efectos (4).

Aunque existan beneficios al utilizar cualquiera de los dos tipos, el médico tratante debe de ser responsable de alertar al paciente de los efectos negativos de los bifosfonatos como lo son: la osteonecrosis de los maxilares, cáncer de esófago, fibrilación auricular y fracturas atípicas (14). La sepsis causada por un hueso en un proceso avanzado de necrosis en pacientes con avanzada edad y múltiples factores sistémicos influyendo, podría causar la muerte del paciente (15) (54).

Los bifosfonatos nitrogenados como alendronato y pamidronato, poseen una potencia de 100 veces más que los que no poseen nitrógeno (13).

El zolendronato posee un átomo de nitrógeno heterocíclico, que lo hace muy superior en la potencia con respecto a los demás (13). En un estudio a los pacientes que asistían a un centro para 1.100.000 habitantes desde el 2004 y el 2011 en España, se encontró osteonecrosis de los maxilares en donde el 25,7% de los enfermos consumían bifosfonatos orales y el 74,3% intravenosos. De estos 68,57% de los pacientes enfermos consumió ácido zoledrónico. De este estudio sobresale un paciente al cual con una única dosis de ácido zoledrónico intravenoso, se le desarrolló osteonecrosis (16).

Se mencionan los bifosfonatos con su clasificación y potencia (13):

Familia de Bifosfonatos	Bifosfonato	Potencia
No nitrogenados	Etidronato	1
No nitrogenados	Clodronato	10

Alkyl amino bifosfonato	Pamidronato	100
Alkyl amino bifosfonato	Alendronato (Bonalon)	100-1000
Alkyl amino bifosfonato	Ibandronato	1000-10000
Bifosfonato con nitrógeno heterocíclico	Risendronato	1000-10000
Bifosfonato con nitrógeno heterocíclico	Zolendronato (Zometa)	10000

A continuación se muestran los datos de la penetración de varios medicamentos a hueso (16):

Bifosfonato con dosis en mg	Porcentaje de depósito en hueso
Alendronato 16592,73	1%
Ibandronato 5742,86	1%
Ácido Zolendrónico 73,9	70%
Pamidronato 1575	70%

En la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social se encuentra que los bifosfonatos distribuidos en Costa Rica son: alendronato y zolendronato (17).

Se reporta que la forma de administración más común es la intravenosa, el bifosfonato oral mayormente usado es el alendronato y el intravenoso más utilizado es el zolendronato (18).

El mecanismo de acción a nivel celular de los bifosfonatos de acuerdo con su estructura celular (13):

- Los bifosfonatos no nitrogenados se convierten en equivalentes de ATP, lo que ocasiona que haya un depósito de metabolitos dentro de los osteoclastos, que ocasiona apoptosis.

- Los bifosfonatos nitrogenados frenan a la farnesil pirofosfato sintasa, la cual detiene las vías de señalización de las GTPasas, y crea la interrupción del proceso de reabsorción ósea.

Otros medicamentos relacionados con la osteonecrosis de los maxilares

Los demás tipos de drogas capaces de inducir osteonecrosis por medicamentos corresponden a las siguientes (19):

- Anticuerpo humano monoclonal IgG2 (denosumab)
- Drogas con mecanismos antiangiogénicos (bevacizumab, sunitinib, aflibercept)
- Inhibidores de la tirosin kinasa (cabozantinib)

También se encuentra que se relacionan los medicamentos utilizados en la Artritis reumatoide como lo es el Adalimumab (20).

Anticuerpo humano monoclonal IgG2 (denosumab)

El denosumab se indica, en su mayoría para mujeres postmenopáusicas en las que se requiere que disminuya la resorción ósea como consecuencia de un tratamiento por cáncer de mama. También varones para disminuir la pérdida ósea ocasionada por el cáncer de próstata (21).

El denosumab ha demostrado eficacia superior al ácido zoledrónico en pacientes para el manejo de cáncer de seno y de próstata (22). El mecanismo de acción principal del denosumab corresponde a inhibición de la diferenciación osteoclástica con un aumento de la apoptosis, conllevando a disminución del remodelado y resorción. La tasa de incidencia de osteonecrosis por denosumab es del 0,7 al 1.9% o sea, 70 a 90 casos por cada 10.000 personas y resulta mayoritaria en mandíbula que en maxila (23).

A nivel más microcelular lo que ocurre con el denosumab es que este es un medicamento anticuerpo monoclonal IgG2 humano que se une con gran afinidad y especificidad al ligando del receptor activador del factor de nuclear kappa B (Rank-L) que impide la activación del receptor RANK en la superficie de los osteoclastos y los osteoblastos (23), (10), (19), (27).

Por ende, los osteoclastos pierden su funcionalidad, su formación y supervivencia, provocando disminución de la resorción ósea (21). La diferencia entre el denosumab y los bifosfonatos, es que tiene una vida media más corta y menos unión a hueso (24).

Denosumab no se integra a la matriz ósea como si lo hacen los bifosfonatos. No se sabe actualmente al cuanto tiempo de suspensión de denosumab, vaya a mejorar el pronóstico de una necrosis ósea (23). Pero sí se sabe que al dejar de consumir el denosumab, habrá una reactivación de la actividad osteoclástica luego de 6 meses, en comparación con los bifosfonatos que al dejar de consumirlos estos mantendrán la apoptosis; puesto que, estos permanecen en el hueso por unos 10 años (19).

La asociación del denosumab con la osteonecrosis de los maxilares se debe a las características particulares de la cavidad oral como lo son: grosor particularmente delgado de la mucosa que cubre el hueso, la presencia de miles de bacterias que son comunes de encontrar en la cavidad bucal, las fuerzas constantes a las que son sometidos estos huesos dada la oclusión, la exposición al medio que tendría una lesión en boca y la forma en la que las piezas dentales erupcionan al romper el epitelio generando la invasión inminente de bacterias en la unión que se da entre el epitelio y el diente (9).

Drogas con mecanismos antiangiogénicos utilizadas en pacientes con cáncer (bevacizumab, sunitinib, aflibercept).

Los tumores que se encuentran en un estado sólido son tumores que expresan factores de crecimiento de la familia VEGF y se ha encontrado en modelos animales que al suprimirlos, disminuye el tamaño del tumor (19). El mecanismo específico de los siguientes medicamentos es suprimir estos factores de crecimiento, para que de esta manera el tumor no crezca más.

Bevacisumab

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la acción de VEGF administrado intravenosamente (19). Es comúnmente utilizado para terapia de cáncer colorrectal, renal, de pulmón, ovario y para angioblastoma (25),(19). La incidencia de osteonecrosis por el consumo de bevacizumab solo es de 0,2%, al combinarlo con bifosfonatos, se encuentra una incidencia de 2,4% (19).

Para saber si el bevacizumab se relacionaba con la osteonecrosis se toma en cuenta un estudio que muestra que de 3560 pacientes que tomaban en conjunto bevacisumab con bifosfonatos, 14 pacientes desarrollaron osteonecrosis. En otro estudio realizado en el

Sloan-Kettering Memorial Center se encuentra la presencia de ONM en 2 de 1711 casos que combinaban bevacizumab con bifosfonatos (13).

Sunitinib

El sunitinib tiene como blanco los receptores VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial, PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas, c-Kit (receptor de tirosin kinasa), FLT3 (receptor tirosin kinasa que codifica el factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa y beta) y RET kinasas (proteína implicada en crecimiento tumoral). Las indicaciones para este medicamento son (19):

- Cáncer del estroma gástrico metastásico irreseccable, previamente tratado con imitinib.
- Carcinoma de las células renales avanzado o con metástasis.
- Tumores neuroendocrinos pancreáticos irreseccables o con metástasis.

Al utilizarse en conjunto con los bifosfonatos, el riesgo de osteonecrosis aumenta. En un reporte de caso de 21 pacientes que consumían zolendronato con sunitinib se encuentra que 5 pacientes desarrollaron osteonecrosis de los maxilares o sea un 24% (19).

Ziv-aflibercep

Entre el grupo de medicamentos relacionados con este tipo de factor de crecimiento se encuentra el ziv-aflibercep. Se le brinda a pacientes con cáncer colonorrectal con metástasis refractaria, este es un recombinante del receptor VEGF que se usa en tumores sólidos avanzados y el cual al unirse al ligando de los tejidos provoca el bloqueo de la angiogénesis y la permeabilidad vascular. Por esta razón se considera que podría desarrollar osteonecrosis y se indica tener precaución, aunque no se han reportado casos en la literatura (26).

Inhibidores de la tirosin kinasa (carbozantinib)

Durante la fase III de prueba del medicamento, en 1,4% de los pacientes se encontró osteonecrosis de los maxilares (19).

Medicamentos utilizados en la Artritis reumatoide y el desarrollo de la Osteonecrosis por medicamentos

Adalimumab se une al factor de necrosis tumoral alfa lo que provoca inflamación en las enfermedades autoinmunes. Es un inhibidor de TNF (factor de necrosis tumoral), capaz de

parar la pérdida ósea, pero al mismo tiempo ha surgido la hipótesis de que el anti-TNF como tratamiento para la artritis podría llevar a la inhibición de la remodelación ósea por una reducción de RANK-L. También que la muerte celular provocada por monocitos humanos activos llega a complicar la reparación del hueso luego de una necrosis mandibular; ya que uno de los efectos secundarios que han sido reportados por el uso de adalimumab han sido las infecciones, por lo que se puede decir que la osteonecrosis puede ocurrir por la propagación de la infección (20).

Estadios de la osteonecrosis de los maxilares y factores de riesgo para su desarrollo

Estadios clínicos según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS).

La primera clasificación que se presentó es la siguiente (4):

- Estadio 0: clínicamente no se puede observar hueso necrótico, hay presencia de dolor en la mandíbula que se extiende hasta la ATM, dolor en los senos paranasales, evidencia en hallazgos radiográficos. Ante una exodoncia hay pérdida de hueso sin remodelar en los alvéolos, también se puede tener fístula a pesar que las piezas no tengan necrosis pulpar, disminución del ligamento periodontal y movilidad dental no asociada a enfermedad periodontal.

-Estadio 1: puede haber exposición de hueso necrótico o no existir exposición ósea pero sí una exposición de la mucosa, no hay sintomatología.

-Estadio 2A: exposición de hueso necrótico o bien sin exposición ósea, pero con ulceración de la mucosa, es sintomático y su progresión puede verse controlada con tratamiento conservador.

-Estadio 2B: puede haber hueso necrótico expuesto o bien haber una mucosa ulcerada en la cual no hay exposición de hueso necrótico, ambas manifestaciones son sintomáticas.

-Estadio 3: exposición ósea, el hueso está necrótico, hay dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral, u osteolisis que se extiende al borde inferior del piso mandibular o sinusal, comunicación nasal o antral (4), (23), (27).

Esta clasificación ha entrado en desuso y en el 2009 la AAOMS postuló una nueva clasificación:

-Paciente con riesgo: no hay presencia de hueso con necrosis ni síntomas de que esto se esté dando; sin embargo el paciente está tomando bifosfonatos.

- Etapa 0: no se observa clínicamente hueso necrótico, sin embargo ya empiezan a aparecer síntomas poco específicos.

- Etapa 1: ya se encuentra presencia de hueso necrótico el cual está expuesto, no existe infección ni sintomatología.

- Etapa 2: el hueso está necrótico y expuesto con dolor e infección.

-Etapa 3: esta etapa presenta las mismas características que la etapa 2, agregándole alguna de estas características: el hueso en estado necrótico abarca más allá de la región del hueso alveolar, presencia de fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oroantral u oronasal o bien presencia de una osteolisis que abarca el borde inferior de la mandíbula o el suelo sinusal (28).

Filleul et al mediante una búsqueda en Pubmed, encontraron casos de ONM en pacientes que consumían bifosfonatos, en su estudio utilizaron 138 artículos que incluían 2400 pacientes. Ellos vieron que la ONM inducida por bifosfonatos es más común en mujeres que en hombres, las lesiones se encuentran mayormente en mandíbula, el estadio 2 es el más común, entre las complicaciones del estadio 3 mayormente se encuentra la fístula cutánea (18).

Existen factores que por sí solos vuelven a los pacientes más susceptibles a desarrollar ONM como lo es la edad, el tabaco, la deficiencia de vitamina D y el consumo de medicamentos (29) entre otros; cabe mencionar los siguientes:

-Si se está tratando con bifosfonatos de tipo amino o no amino:

Si son compuestos amino presentan mayor fijación al hueso provocando mayor concentración y aumentando la dificultad para ser eliminado. Si se coloca en orden los bifosfonatos según la afinidad que tienen hacia la hidroxapatita del hueso y por tanto con mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis; en este caso el zolendronato (utilizado en casos de hipercalcemia, malignidades óseas, tumores que hacen metástasis a hueso entre otras) es el medicamento con mayor afinidad y más potencia seguido del pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato y clodronato (3), (5). En su mayoría se muestra un riesgo mayor al utilizar el zolendronato. En un estudio donde se estudiaron 33 pacientes, se encontró que 22

fueron tratados con zolendronato, en el estudio se revela que luego de 5 dosis de este medicamento hay un riesgo acumulado de desarrollar ONM (30).

-Vía de administración, intravenosa, oral o subcutánea:

Los medicamentos administrados vía intravenosa tienen mayor potencia por lo que es más común ver casos de osteonecrosis inducida por medicamentos en aquellos administrados de forma intravenosa. La elección de la vía de administración varía según la condición del paciente, la vía oral es común usarla en aquellos con alguna modificación en su metabolismo óseo como la osteoporosis, en estos casos la acumulación en hueso es progresiva afectando en menor medida a los osteoclastos y presentándose el riesgo de osteonecrosis a un tiempo mayor a 3 años de ingesta constante; por otra parte la vía intravenosa es usada en casos en los que exista un compromiso sistémico como cáncer o mieloma; se da una mayor acumulación ósea afectando fuertemente a los osteoclastos y dando riesgo de osteonecrosis después de 8 meses de uso (4), (31), (32), (5), (33).

-Duración del tratamiento con bifosfonato: entre más tiempo se está con el tratamiento mayor riesgo hay (15), (10).

-Condición sistémica del paciente: los pacientes inmunosuprimidos, con artritis reumatoide o cualquier enfermedad autoinmune, diabetes, cáncer, obesidad, entre otros van a presentar mayor posibilidad de desarrollar la enfermedad (29).

-Pacientes con artritis reumatoide:

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica inflamatoria que produce síntomas hematológicos, neurológicos, respiratorios y cardiovasculares. Tiene mayor prevalencia en mujeres, posiblemente debido a un factor de las hormonas sexuales. La pérdida de hueso periarticular, erosiones y pérdida generalizada de este son las manifestaciones óseas más comunes que se pueden encontrar relacionadas con esta patología, además del aumento de señales inflamatorias (34).

Entre los años 2004 y 2013 se tomaron datos en tres centros hospitalarios italianos donde se estudiaron 18 pacientes con artritis reumatoide, osteonecrosis y a su vez tratados con bifosfonatos; de estos 18 pacientes 16 estaban siendo tratados para la artritis con diferentes terapias (metotrexato, esteroides sistémicos) y solo dos de ellos no recibían tratamiento

para esta condición; los 18 pacientes recibían NBPs (bifosfonatos nitrogenados) para tratar la osteoporosis.

Se realizó un estudio cohorte en el que se hicieron mediciones radiográficas con el uso de panorámicas y TAC (tomografía axial computadorizada) y se logró como resultado ver que la osteonecrosis se mostró en mayor medida en la mandíbula en comparación con la maxila, además se postuló la hipótesis de que los pacientes con artritis reumatoide al ser expuestos a NBP son más propensos a desarrollar osteonecrosis de los maxilares (35).

- *Pacientes con diabetes mellitus:*

Se formalizó un estudio en 9 ratas a las cuales se les provocó la diabetes y se les medicó con alendronato. De las 9 ratas, 7 presentaron osteonecrosis de los maxilares luego de administrado el medicamento. La relación que se da entre a diabetes y la osteonecrosis radica en el metabolismo óseo, la formación de hueso alveolar y el recambio óseo.

Entre los efectos que genera la diabetes sobre los huesos y el cuerpo están la reducción de la densidad ósea y del radio del fémur, baja absorción de calcio por parte del intestino y excesiva excreción urinaria, modificación de la respuesta inmune, incremento de la apoptosis de los osteocitos y osteoblastos, entre otros (36).

- *Pacientes con metástasis ósea, cáncer de próstata sensible a hormonas:*

Se tomó en un estudio a 60 pacientes que tienen en común metástasis de cáncer de próstata con terapia de privación de andrógenos completa, esta terapia tiene repercusiones porque se genera una disminución en la densidad mineral ósea aumentando en número de casos de lesiones metastásicas, fracturas patológicas y efectos osteoporóticos.

Los 60 pacientes recibieron bifosfonatos (ácido zoledrónico) de forma intravenosa (4 mg) cada 3 a 4 semanas durante un tiempo de tres años y medio; estos 60 pacientes fueron estudiados desde enero del 2006 a agosto del 2009 en busca de aparición de osteonecrosis. Solo 9 presentaron osteonecrosis en la mandíbula como efecto secundario a la administración de bifosfonatos y la aparición de lesiones metastásicas óseas se dio en todos los pacientes estableciendo una asociación entre el uso de bifosfonatos en pacientes con cáncer de próstata y el riesgo de presentar osteonecrosis de la mandíbula o maxilares (37).

- *Pacientes con cáncer de mama metastásico e implantes dentales:*

Se ve el caso de una mujer tratada con quimioterapia, radioterapia y mastectomía, quien ingería 4 mg de zoledronato mensual por presentar cáncer de mama recurrente. La paciente tiene en boca implantes dentales colocados en el 2008 de los cuales 4 presentaron áreas de exposición ósea necrótica alrededor; por consiguiente, se refiere la paciente a la Unidad de Odontoestomatología de la Universidad de Bari en octubre del 2013.

El estudio histopatológico reveló zonas de necrosis ósea intercaladas con colonias bacterianas, ausencia de osteocitos, canales haversianos grandes y vacíos así como una disminución de los vasos sanguíneos y un aumento del infiltrado inflamatorio. Una hipótesis para explicar la presencia de osteonecrosis de los maxilares alrededor de los implantes es que la cantidad grande de médula ósea que existe alrededor de premolares y molares que es generalmente las zonas donde se colocan implantes dentales, además la reducción del flujo sanguíneo en el área facilita que se aglomeren las células metastásicas propiciando la osteonecrosis (38), (39).

-Pacientes con osteoporosis:

Thomas B. Dodson en el año 2015 realizó un estudio comparativo acerca de la frecuencia de la medicación relacionada con ONM y factores de riesgo involucrados con la ONM. Dodson coloca en su artículo un par de tablas, una que informa el riesgo en ONM en pacientes con cáncer dado por medicamentos y la otra trata de lo mismo, pero en pacientes con osteoporosis (40).

En la tabla con los valores de riesgo de ONM en pacientes con cáncer indica que según la bibliografía estudiada, el porcentaje de riesgo de ONM por bifosfonatos intravenosos va de un 0% hasta 6,7%. El riesgo de padecer ONM con el uso del denosumab va desde 0,7-1,7%, con el uso de bevacizumab el riesgo es de 0,2% y con el uso de bevacizumab junto con zoledronato el riesgo de ONM es de 0,9% (40).

En la tabla de riesgo de ONM en pacientes con osteoporosis este autor encuentra que con el uso de zoledronato el riesgo es de 0,02%, con el uso de bifosfonatos orales el riesgo va desde un 0,004% hasta 0,1% (Dodson 2015). También en su artículo manifiesta que el riesgo de ONM por zoledronato intravenoso para osteoporosis es menor que usando zoledronato intravenoso para cáncer, el riesgo es “100 veces menor” (40).

En la búsqueda bibliográfica de Dodson, él “reconfirma” como factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis en los maxilares, el uso de denosumab y bifosfonatos administrados vía oral o intravenosamente (40).

-Condición periodontal: esto por la presencia de infección e inflamación características de esta condición.

- *Pacientes con tratamiento antirresortivos e infección perirradicular*

Para mostrar esta relación entre el uso de antirresortivos, las infecciones perirradiculares y osteonecrosis de los maxilares se toman en un estudio de 12 semanas a 76 ratones machos de 4 meses de edad los cuales se trataron con ácido zoledrónico (tres veces por semana), RANK-Fc (receptor activador del factor nuclear) u OPG-Fc (osteoprotegerina), los animales fueron sacrificados y sus maxilares disecados para analizar por medio de escáner (41) (42).

Entre los resultados reportados se observó que los ratones tratados con RANK-Fc y OPG-Fc (antirresortivos que se unen al RANKL) presentaron lesiones líticas de igual forma que los tratados con ácido zoledrónico con la diferencia de que estos últimos lo presentaron en mayor medida y con una mayor extensión en sus pérdidas óseas. En los ratones tratados con antirresortivos al hacer el análisis de las áreas afectadas se veía zonas osteonecróticas con lagunas osteocíticas vacías así como hueso necrótico expuesto (70-80% de los casos tratados con antirresortivos), además entre estos no se pudieron determinar diferencias en el porcentaje de aparición de osteonecrosis o exposición ósea, sí se observó la eliminación casi total de la formación de osteoclastos en los lugares tanto sanos como enfermos (40), (41).

-Higiene del paciente: una higiene oral deficiente reacciona a un aumento del riesgo a desarrollar ONM (2).

-Exodoncias o cirugías previas: Los bifosfonatos no solo son capaces de dañar el tejido óseo sino también el tejido blando como las células epiteliales de la cavidad bucal, ellos reducen el transporte y proliferación de queratinocitos; lo cual, implica la exposición de hueso latente y la posterior infección. Por tanto, ante una extracción dental o una cirugía se da una lesión intraoral dando como resultado la osteonecrosis (5). La incidencia de osteonecrosis inducida por bifosfonatos ante una extracción dental es de 8,3-40% (11).

- *Extracción de piezas dentales con enfermedad perirradicular:*

En un estudio se analizó el sanado óseo que se da luego de una extracción dental, comparando dientes sanos y dientes con enfermedad perirradicular en ratones a los que se les dio ácido zoledrónico en altas dosis. Fueron analizados 6 ratones, los cuales fueron tratados durante 8 semanas, se les plasmó exodoncia de molares maxilares, luego de las extracciones se esperó 4 semanas para consumir la eutanasia de los ratones y la disección de los maxilares. Se utilizó paraformaldehído al 4% para fijar los maxilares durante un tiempo de 48 horas, luego pasaron a EDTA al 4 % por 3 semanas para ser descalcificados y finalmente ser impregnados en parafina.

Los maxilares donde se aplicó extracciones de piezas sanas se dio una curación costal, (tejido conectivo fibroso sin presencia de infiltrado inflamatorio) y en aquellos con enfermedad perirradicular se dio una alteración en la cicatrización comprobada por la presencia clínica de defectos en la mucosa, histológicamente existieron defectos costales, infiltrado inflamatorio, migración epitelial y áreas de osteonecrosis.

Se llega a concluir la relación que existe entre la enfermedad dental y la aparición de osteonecrosis no solo porque la enfermedad dental puede propiciar el requerir de extracciones dentales, sino que también es un factor de composición en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares (43).

Según estudios epidemiológicos se ha determinado que las extracciones son una de las principales etiologías para la aparición de osteonecrosis en pacientes que consumen bifosfonatos (86), si se le agrega un proceso de infección post extracción el riesgo es aumentado. Este riesgo también se ve incrementado si la extracción se efectúa en un paciente mayor a 65 años, sin embargo tratamientos preventivos como una buena higiene oral disminuyen esta incidencia (2).

-Uso de medicación atípica para la mandíbula:

Basándose en el caso clínico de un paciente masculino de 52 años el cual fue tratado con anti-angiogénicos por 4 años y al presentar dolor en el área izquierda de la boca con entumecimiento de la parte inferior izquierda del labio, fue diagnosticado con un quiste óseo por medio de una biopsia excisional. Además en el 2011 fue diagnosticado con neumoconiosis y entre los medicamentos que tomaba están el ozagrel, el erdoestein y

synatura, también tomaba para la hipertensión olmesartán y desde el 2015 tomó atorvastatina cálcica por presentar hiperlipidemia.

Este paciente presentó osteonecrosis de los maxilares, la cual se sospecha que fue causada por el abuso de anti-angiogénicos, una disminución en la vascularidad que recibía la médula ósea mandibular, necrosis grasa y osteolisis de la mandíbula.

El uso del medicamento para la hipertensión y para la hiperlipidemia fue menor a 2 meses por lo que no indujeron a que se diera la osteonecrosis; pero sí potenciaron su avance, agregado a esto el padecer de neumoconiosis hace que la pérdida ósea que este presentaba fuera mucho mayor; el uso de atorvastatina el cual es un extracto de hoja de hiedra y tallo de coptis con el cual al igual que el olmesartán poseen propiedades antiangiogénicas pueden inducir la osteonecrosis de la mandíbula (44).

-Uso de esteroides: los esteroides pueden provocar una disminución de las células inmunitarias exacerbando las infecciones; también aumentan el tiempo de la cicatrización de las heridas generando un ambiente favorable para la aparición de osteonecrosis (34), (5).

-Tratamientos endodónticos y lesiones endodónticas:

Se publicó en el 2016, un caso de una mujer que durante 4 años tomó zoledronato de forma intravenosa 4 mg-5 ml y con historia médica de cáncer de mama, esta presentó dolor en la región del canino maxilar con presencia de fístula, la cual estaba drenando; radiográficamente se apreciaba una radiolucidez apical por lo que se decidió realizarle el tratamiento endodóntico sin complicaciones, tiempo después la paciente volvió a consulta ya que el dolor y la supuración continuó, por lo que se decidió efectuar la exodoncia del canino, producto de todo esto se presentó luego una perforación de la tabla palatina y un secuestro óseo, se comprobó por medio de biopsia que la paciente tenía áreas con necrosis e infección y todo esto a raíz de una mala historia clínica que el odontólogo tratante hizo; ya que se aplicaron tratamientos invasivos como la endodoncia y la extracción en una paciente con historia de consumo de zoledronato.

Para realizar un tratamiento endodóntico en pacientes que presentan riesgo de osteonecrosis, se debe pasar por dos procesos indispensables como lo es el aislamiento absoluto de la pieza dental implicando la colocación de un clamp y evitar la salida de detritus por fuera del foramen apical, estos dos procesos que se dan en una endodoncia no

quirúrgica implican un aumento de riesgo de presentar ONM por tanto se establece una relación entre la endodoncia y la aparición de ONM (45) (46).

-Tipo de hueso en el que es retenido: el medicamento se retiene más en el hueso compacto como por ejemplo el alveolar (15-20 años) mientras que en hueso trabecular se retiene de forma considerablemente menor (2 años) (3), (4).

-Implantes dentales.

El hecho de que un paciente que requiere implantes esté tomando bifosfonatos no es visto como una contraindicación total para la colocación de estos; puesto que, la osteointegración se puede dar de forma exitosa. Sin embargo, esto no quita el riesgo inminente que existe al realizar el procedimiento quirúrgico para colocar el implante así como los riesgos de una complicación como lo es la periimplantitis y la inflamación que esta conlleva con la aparición de osteonecrosis, es por esto que el uso de prótesis es una opción más viable para pacientes que hayan perdido piezas dentales y desean ponerlas (47).

-Uso de prótesis sea esta fija o removible.

Una prótesis desajustada puede provocar laceraciones en los tejidos blandos, haciéndolos más propensos a desarrollar una osteonecrosis por lo que es aconsejable mantenerlos en control constante.

Técnicas diagnósticas, signos y síntomas de Osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos

La osteonecrosis de los maxilares inducida o no inducida por medicamentos se diagnostica mediante diferentes métodos y comparando las pruebas clínicas y radiológicas basadas en las teorías publicadas en artículos científicos de reportes de casos, en la evidencia clínica bien fundamentada o en estudios amplios elaborados por autores que llevan años investigando la enfermedad (23).

Como referencia se toman los Position Papers (artículos de posición de grupos de investigadores o Académicos importantes en el mundo) que son los documentos que tienen información oficial de la osteonecrosis de maxilares, entre más nuevos son estos position papers mejor es la información para evaluar la enfermedad estudiada. Conforme pasan los años hay nuevos hallazgos y pequeñas variaciones en el diagnóstico de la osteonecrosis de los maxilares, las imágenes médicas radiológicas se modernizan y brindan información más

clara y específica de la ubicación y extensión de la necrosis en los tejidos blandos y duros de los pacientes (23).

Los diferentes niveles o estadios de la enfermedad pueden ser diagnosticadas por odontólogos generales con conocimiento básico en la osteonecrosis de los maxilares. Como odontólogos practicantes es necesario estudiar las generalidades de la enfermedad y por cuáles razones sucede la enfermedad.

Es de vital importancia que el practicante en odontología tenga una buena relación con el paciente, que exista cierto grado de confianza, con esa confianza o tranquilidad para el practicante resulta beneficioso sobre todo para el paciente, confeccionar la historia clínica o anamnesis, que es la información básica de la condición sistémica, como lo son alergias, antecedentes patológicos y no patológicos, historia social, historia dental y factores desde bajo hasta alto riesgo que podrían desencadenar la osteonecrosis de los maxilares (23). El 67,1% de los pacientes presenta un factor local desencadenante y en el 48,6 % menciona que es la exodoncia (18).

Teniendo una historia clínica detallada se completaría la primera etapa, en donde se reconoce la administración de los medicamentos que influyen o que en teoría pueden desarrollar una osteonecrosis de los maxilares. Luego de reconocer el medicamento que puede desencadenar la osteonecrosis, se tiene que saber la vía de administración y el tiempo que tiene el paciente utilizándolo. Esto porque dependiendo de la vía y la duración del medicamento así es el factor de riesgo de osteonecrosis de los maxilares.

No es solo que el profesional en odontología apunte en la historia clínica los medicamentos que utiliza, sino conocer y reconocer las vías de acción de esos medicamentos y los efectos que tienen a nivel sistémico y cómo afectan oralmente los tejidos duros y blandos. El estudio previo a la atención del paciente brinda un mejor plan de tratamiento, tratamientos más efectivos y menos invasivos que no induzcan a una disminución en la calidad de vida del paciente.

Según la AAOMS, para el diagnóstico y definición de la osteonecrosis de maxilares deben existir tres requisitos: tomar un medicamento relacionado, necrosis de hueso

expuesto por más de 8 semanas y por último no tener historia de radiación a nivel de cabeza y cuello (23).

El hueso necrótico expuesto en la boca de los pacientes es el signo más evidente para el diagnóstico de la condición, la “examinación física es el método más efectivo para establecer el diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares” (23). Es muy común encontrarse en los pacientes con osteonecrosis, inflamación e infección en etapas avanzadas, estos son síntomas o signos secundarios a la necrosis de los maxilares (23).

En un principio para el diagnóstico eran necesarios esos tres puntos, pero con el tiempo esto ha cambiado, debido a que la osteonecrosis no es solo por bifosfonatos, existe un estadio subclínico que se caracteriza por no presentar hueso expuesto, pero sí imágenes radiográficas que revelen esclerosis óseas (9).

Los signos y síntomas del paciente son importantes porque dependiendo del nivel en donde se encuentren, así será el tratamiento, que primeramente va desde lo conservador hasta lo más invasivo.

Los estadios se determinan dependiendo de cómo se encuentre la lesión o las lesiones clínicamente, sea intraoral o extraoral, también con el estudio de imágenes médicas radiológicas. En la actualidad existen muchos métodos radiográficos, ellos se pueden combinar para el mejoramiento de la definición de la extensión y profundidad de las lesiones (23).

En el artículo de Yoneda et al. (9) se mencionan síntomas clínicos dependiendo de estadiaje, para el diagnóstico. Se presentan 4 estadios, del 0 al 3. En el estadio 0 los síntomas clínicos son: ausencia de hueso expuesto, presencia de bolsas periodontales profundas pérdida de dientes, ulceraciones en la mucosa oral, agrandamiento de tamaño de la región, formación de abscesos, trismus, pérdida de sensibilidad (hipoestesia) o adormecimiento del labio inferior (síntoma de Vincent) y dolor no odontogénico (9).

Min et al. (5) mencionan síntomas del estadio 0 como dolor de dientes de origen no dental, como caries o gingivitis, dolor sordo a nivel de hueso en la mandíbula, que transcurre la mandíbula a través del cuerpo mandibular hasta la articulación

temporomandibular y también disestesia. En los síntomas clínicos se encuentra movilidad dental sin enfermedad periodontal o gingival, fístulas no relacionadas con abscesos periapicales relacionados con necrosis pulpares (5).

Clínicamente la osteonecrosis de los maxilares producida por bifosfonados tiene hueso necrótico asociado con signos inflamatorios, con o sin dolor, puede o no haber descargas de pus, tractos fistulosos, fracturas patológicas y osteolisis. En la mayoría de los pacientes la necrosis en los maxilares inicia y se desarrolla por medio de un evento que modifica la barrera mucosa de oral, que puede explicar la condición del paciente para brindar un diagnóstico (48) (53).

En el estadio 0 no hay seguridad de que los síntomas y signos siempre progresen a osteonecrosis de los maxilares. En el Position Paper japonés del año 2012 se dice que no hay presencia de hueso expuesto, este estadio es reportado en un 25-30% de la ONM y la mitad de los casos en estadio 0 sanan sin progresión a estadio 1 (9).

En el Position Paper de la AAOMS se menciona el estadio 0 como una condición pre osteonecrótica, en el Position Paper Japonés del 2017(Yoneda et al 2016 DHZ 9) se ve el estadio 0 como una etapa en la cual al ser diagnosticada tiene que tener objetivo terapéutico al igual que el de la AAOMS. En los hallazgos radiológicos en el estadio 0 se encuentra un hueso alveolar esclerótico, esclerosis y engrosamiento de la lámina dura y alveolo sin sanar después de una exodoncia (9).

En el estudio de Schiodt et al (49 2014 DaniG) se examinaron a 102 pacientes con osteonecrosis de los maxilares por medicamentos, de esos 88 presentaban hueso expuesto y 12 sin hueso expuesto. Se encontró que la osteonecrosis con hueso expuesto y no expuesto es parecida respecto a la información demográfica, síntomas, características clínicas, imágenes, histopatología y sobrevivencia (49).

El hecho de que el hueso no se encuentre expuesto no significa que el paciente no presente osteonecrosis de los maxilares producida por medicamentos, por eso es importante el estadio 0 en el diagnóstico de la enfermedad (49).

Schiodt et al concluyeron que osteonecrosis con o sin hueso expuesto es la misma enfermedad biológica, y la necrosis sin hueso expuesto forma una parte significativa de todos los casos de osteonecrosis de los maxilares por medicamentos, por eso la importancia de un estadio 0 (49).

El tamaño de las exposiciones óseas necróticas en los maxilares va entre 0,5-2 cm de diámetro, se pueden encontrar en una o más zonas de la cavidad oral y al mismo tiempo. Generalmente presentan sintomatología cuando existen patologías o infecciones secundarias en los tejidos blandos circundantes al hueso necrótico expuesto (4).

Otras manifestaciones de la necrosis de los maxilares por medicamentos son: alteraciones de la función neurosensorial, pérdida de piezas dentales sanas, disestesias, úlceras repentinas, mala cicatrización de los tejidos, dolores inespecíficos y linfadenopatía regional. Todo lo anterior ocurre por causa de algún procedimiento quirúrgico o de manera espontánea (4).

Las características que proponen Yoneda et al. (9) en el estadio 1 son: existencia de hueso expuesto, pero asintomático y de necrosis sin signos de infección, en los hallazgos radiográficos se encuentra lo mismo que en el estadio 0. En el estadio 2 los síntomas clínicos se agravan porque se encuentra el hueso expuesto, pero acompañado de dolor, infección y fístula; además puede haber fractura patológica, fístula extraoral, comunicación fistulosa oroantral, osteolisis extendida al seno maxilar o al margen mandibular inferior. (9)

Según la clasificación de Ruggiero et al. el estadio que es mayormente diagnosticado es el 2, debido a que el paciente presenta dolor, inflamación en comparación al estadio 1 donde el paciente se encuentra con hueso expuesto pero asintomático. Cuando los pacientes presentan dolor o molestia es cuando deciden visitar el médico u odontólogo (16).

Según Yoneda et al. (2016 DHZ 9) en el estadio 3 los síntomas clínicos se agravan todavía más, en las imágenes radiográficas hay presencia de osteolisis y/o osteosclerosis en la región afectada, fractura mandibular patológica y osteolisis que se difunde en el piso del seno maxilar (9).

Los síntomas y signos clínicos no se diferencian entre la necrosis producida por bifosfonatos y la relacionada por denosumab; no existe la suficiente evidencia en lo referente a imágenes médicas y estudios histopatológicos que logren resaltar diferencias científicas (9).

Según Khan et al (50) existen muchas condiciones que provocan dolor oral y muchas otras sintomatologías, es necesario realizar un mayor estudio para confirmar el diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares (50). La osteonecrosis de los maxilares no siempre es sintomática, sino que puede llegar a ser asintomática por largos periodos desde semanas hasta años (23).

De los 70 pacientes que revisaron Pelaz et al. en su estudio, la manifestación clínica más frecuente fue el hueso expuesto (88,6%) y en 8 pacientes se identificó la necrosis sin presencia de hueso necrótico. En el 48,6% se reconocieron otros signos como infección, sangrado y halitosis (16).

Existen condiciones que se tienen que excluir para dar el diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares producida por medicamentos, entre las condiciones están: pulpa necrótica con abscesos periapicales, abscesos periodontales, pulpitis reversible/irreversible, sinusitis crónica, dolores miofasciales, caries dental, lesiones neoplásicas, o lesiones de tejido blando a nivel de la mucosa oral (50).

El operador brinda un mal diagnóstico cuando confunde la osteonecrosis de los maxilares con otras condiciones con características (signos y síntomas) similares, algunos malos diagnósticos comunes son: osteítis alveolar, sinusitis, periodontitis, gingivitis, caries, patologías periapicales, sarcoma, lesiones fibro-óseas, osteomielitis esclerosante crónica, odontalgias, neuralgias atípicas y desórdenes de la articulación temporomandibular (23).

Marcadores bioquímicos

En el artículo de Yoneda et al. (DHZ 9) se comenta acerca de marcadores bioquímicos en el suero del recambio óseo y el uso de agentes antiresortivos. Estos marcadores son reducidos con el tratamiento de bifosfonatos y denosumab. Los marcadores bioquímicos podrían ser importantes, porque podrían ayudar en el diagnóstico de la enfermedad, pero no

existe suficiente evidencia científica que relacione las modificaciones en los bioquímicos en suero con la presencia o avance de la osteonecrosis relacionada por antirresortivos (9).

La medición del CTX (componente del colágeno tipo I presente en la materia orgánica del hueso) se realiza mediante un examen de sangre en ayunas, el cual, permite conocer la actividad de los osteoclastos y el recambio del hueso, y ayuda a conocer qué tanto riesgo tiene el paciente de desarrollar osteonecrosis de los maxilares por medicamentos. El valor normal de CTX es mayor de 300pg/mL, si los valores son menores, el riesgo de osteonecrosis de los maxilares por medicamentos aumenta (4).

Valores de riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares (4):

- CTX < 100pg/mL = riesgo alto
- CTX entre 100-150pg/mL = riesgo moderado
- CTX > 150pg/mL = riesgo bajo

Imágenes radiológicas

Las imágenes médicas radiológicas sirven de ayuda para facilitar el diagnóstico de la condición de necrosis en hueso. Entre los métodos se encuentran radiografías intraorales, tomografía computarizada, resonancia magnética, escáner de hueso y position emission tomography (50).

Para la osteonecrosis de los maxilares se pueden usar imágenes radiológicas desde periapicales hasta tomografías con métodos combinados avanzados. Como primera línea se pueden usar las radiografías intraorales y panorámicas, en estas se pueden observar todas las estructuras anatómicas a nivel de la maxila y la mandíbula, donde dependiendo del tamaño y la agresividad de lesión en hueso se puede evidenciar la enfermedad (23), (27).

En los primeros estadios de la osteonecrosis de los maxilares puede que las imágenes radiográficas planas no demuestran cambios o anormalidades a nivel de los tejidos duros del paciente, debido a la poca descalcificación (23). La poca descalcificación o ausencia de ella, después de extraer un diente, resulte un signo radiográfico temprano (23), (27).

En el 2016, Yoneda et al. describen técnicas radiológicas para el diagnóstico de la osteonecrosis de los maxilares. Dicen que conociendo si el paciente se encuentra en tratamiento antirresortivo, con signos clínicos u otras manifestaciones y con una radiografía intraoral o panorámica se podría dar un diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares (9).

Es recomendable, como parte del tratamiento de rutina en pacientes con cáncer y alta utilización de antirresortivos, un juego de radiografías intraorales de todos los dientes presentes y una radiografía panorámica. “Las radiografías intraorales con alta resolución pueden revelar el sitio de infección con detalle” (9).

Las radiografías se deberían de tomar aun cuando no haya ningún signo clínico, con solo la presencia de un factor de riesgo o factores de riesgo potenciales que puedan desarrollar la osteonecrosis en los maxilares (9).

La tomografía computarizada (TC) es un método radiológico empleado para observar las dimensiones de las lesiones, haciéndola importante para el tratamiento quirúrgico. Los hallazgos en la tomografía computarizada son inespecíficos, pero esta técnica tiene la ventaja de que es sensible a cambios en la mineralización y puede mostrar áreas donde exista esclerosis, engrosamientos de la lámina dura, formación temprana de sequestros óseos y presencia de hueso periosteal reactivo (27), (23).

Wasserzug et al. (51) realizaron un estudio en el que involucraron 173 pacientes diagnosticados con osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos, entre octubre del 2003 y agosto del 2014, de esos pacientes 71 (41%) desarrollaron osteonecrosis en maxila, 86 en mandíbula (49%) y 16 (9%) en maxila y mandíbula. Lograron tener imágenes con tomografía computarizada en 50 pacientes de 71 que desarrollaron necrosis en la maxila (51).

En las imágenes de tomografías computarizadas hallaron pérdida de hueso a nivel de la región posterior de la maxila en 24 pacientes (48%), en la región anterior maxilar en 14 pacientes (28%) y en ambas regiones, anterior y posterior maxilar en 12 pacientes (24%). Los 50 pacientes tuvieron destrucción a nivel del reborde alveolar, el 50% mostró

destrucción del piso del seno maxilar, mientras que en las paredes medial, anterior y lateral la destrucción no fue común (2%) (51).

En las imágenes con la tomografía las paredes de seno se mostraban con un aumento de la densidad en 36 pacientes (72%) y 7 pacientes (14%) mostraron una disminución de la densidad. El aumento de la opacidad del seno maxilar (mucosa del seno se encuentra involucrada) se mostró en 36 pacientes (72%) y esta se dividió en opacidad parcial o total, parcialmente fueron 12 pacientes (24%) y total en 24 pacientes (48%). La opacidad del seno maxilar se relaciona más que todo cuando las paredes del seno se encuentran con lesiones (51).

Las imágenes del estudio también revelaron que de los 50 pacientes, 16 presentaron fístula oroantral y 5 fístulas oronasales. Todos los resultados anteriores muestran la utilidad de la tomografía computarizada para evaluar las zonas que se afectan y los cambios que se dan a nivel del seno nasal, incluyendo la mucosa del seno afectada y presencia de fístulas (51).

La tomografía computarizada y el CB/CT (cone beam/computed tomography) son capaces de detectar lesiones incipientes en el hueso, que cambien la anatomía normal, como por ejemplo cambios en las corticales y trabeculado óseo, presencia de fístulas, anomalías en el periostio, secuestros óseos y dientes relacionados con la necrosis en huesos maxilares (9). Las técnicas de imágenes radiográficas se pueden combinar una panorámica con el uso de tomografía computarizada o con CB/CT o con radiografías intraorales (9).

Otra imagen diagnóstica que se utiliza para el estudio de lesiones en hueso es la resonancia magnética nuclear (RMN). Las IRM (imágenes por resonancia magnética) ayuda para descifrar el diagnóstico de necrosis en los huesos maxilares, en esas imágenes se observa cambios a nivel de la médula ósea y a nivel de tejidos blandos circundantes (9).

Las imágenes de resonancia magnética tienen una alta sensibilidad cuando el paciente presenta inflamación y edema óseo, también puede reconocer cuando la osteomielitis aguda se encuentra en sus fases iniciales. Debido a su baja especificidad no predice con exactitud las etapas tempranas de la enfermedad (23), (27).

Existe una técnica híbrida novedosa, SPECT/CT (single-photon emission computerized tomography/computerized tomography), la imagen ayuda al operador o cirujano en la diferenciación de las lesiones con el hueso sano circundante en las cirugías (9).

El escaneo de hueso con technetium 99m da una muy buena imagen, sirve para identificar las zonas inflamadas, que son comunes en los pacientes diagnosticados con osteonecrosis de los maxilares por medicamentos (23).

El escaneo de hueso utilizando la medicina nuclear mediante el technetium 99 (Tc 99m) methylene Biphosphonate (MDP) es una técnica novedosa donde se observa el metabolismo óseo y enfermedades relacionadas en hueso. Cuando se utiliza este medio de contraste se pasa por tres fases, la primera se da justamente después de la inyección del medio de contraste, se da el angiograma nuclear (52).

La segunda fase se da minutos después de la inyección y es llamada “blood pool image” que muestra la vascularización del área. La tercera fase se da horas después de la inyección, y muestra la imagen más importante para la observación de la necrosis en hueso, porque muestra el recambio óseo en el sitio de la lesión (52).

La técnica de PET/CT, “photon emission tomography/computarizad tomography”, se combina con solución de contraste infundidas en la sangre, como los realizan con el technetium 99 (tc-99), para mejorar todavía más las dimensiones y la definición de la lesiones en las imágenes (52).

Con las imágenes radiográficas se efectúan los diagnósticos diferenciales, porque no toda lesión esclerótica tiene que ver con osteonecrosis en los maxilares, por consiguiente, es de suma importancia tener una anamnesis e historia clínica detallada, si el paciente indica que tiene cierta cantidad de tiempo con la administración de algún fármaco con efectos a nivel de hueso o en la angiogénesis, sí se sospechará que sea alguna lesión necrótica en hueso por medicamentos.

Hallazgos histopatológicos

El hueso necrótico en la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos, no presenta osteocitos, el hueso es invariablemente esclerótico y en caso de que el hueso se encuentre expuesto en la cavidad oral, este presenta bacterias y residuos de ellas. Los osteoclastos están ausentes, debido a la apoptosis inducida por agentes antirresortivos. Respecto a los tejidos blandos circundantes, se encuentran con tejido de granulación con o sin formación de abscesos. Las características anteriores no son exclusivas de la osteonecrosis relacionada con medicamentos (23).

En el 2016 Yoneda et al. mencionan que el hallazgo histopatológico de mayor relevancia se caracteriza por osteomielitis crónica con osteonecrosis, y en la necrosis por bifosfonatos los osteoclastos se encuentran separados de la zona del hueso afectado. En las imágenes histológicas el hueso trabecular muestra un patrón de remodelado con un aumento de grosor y disminución de densidad ósea (9).

Las colonias de *Actinomyces sp* muchas veces se encuentran unidas al hueso necrótico de los maxilares, demostrando que también tienen participación en el proceso de la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos (9).

En el estudio de Pelaz et al. se analizaron 35 porciones de hueso necrótico, todos ellos presentaron osteítis necrótica con infiltrado inflamatorio que tenía incorporado linfocitos y granulocitos en proporciones diferentes. También se encontró fibrosis medular y colonias de bacterias principalmente de *Actinomyces sp*. (16).

En la osteonecrosis de los maxilares la colonización de *actinomyces* es la que predomina, la función o el papel de esta especie en la enfermedad no es clara. Estos microorganismos tienen una relación comensal con los animales y humanos, además tienen preferencia por ciertos lugares de la cavidad oral como surco crevicular gingival, fosas tonsilares, caries y forman parte del biofilme dental. Crecen principalmente en condiciones anaerobias. Son susceptibles a penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, macrólidos y tetraciclinas (53).

Los japoneses en un estudio histopatológico evidenciaron que la cantidad de osteoclastos maduros disminuye y la cantidad de inmaduros con pocos núcleos aumentan en las lesiones de necrosis inducida por denosumab, pero indican que ese evento se relaciona por el efecto del denosumab (9).

Complicaciones de la osteonecrosis de los maxilares

La osteonecrosis de los maxilares aumenta la morbilidad, e influye negativamente en la calidad de vida del paciente. El paciente con las lesiones en hueso no se alimenta de forma normal debido al dolor de sus lesiones, su dieta es diferente, por consiguiente, pueden tener pérdidas de peso o deficiencias vitamínicas que alteran la función normal del cuerpo, y los sistemas colapsan al no obtener la cantidad suficiente de sustancias para el metabolismo. Además la fetidez de las lesiones es otro factor que induce a mala alimentación y problemas emocionales.

Si la necrosis no es tratada, la infección de los huesos maxilares se disemina a través de los tejidos ubicados en cabeza y cuello, provocando lesiones serias, potencialmente debilitantes que disminuyen la calidad de vida del paciente y lo pueden llevar hasta la muerte (54), (55).

La exacerbación de la enfermedad se da debido a factores de riesgo que se encuentran en el paciente, como un sistema inmune debilitado, enfermedades concomitantes, una mala higiene oral y entre otros. Esos factores de riesgo se combinan, provocando efectos más nocivos en la salud general del paciente (54), (55).

En la revisión de artículos se estudiaron casos referentes a las complicaciones de la osteonecrosis de los maxilares.

En el estudio de Jowett et al (2015) presentan un caso de una paciente de 77 años referida a la clínica de “The Royal Surrey County Hospital, Guildford” del Reino Unido, la paciente había sido referida debido a un defecto en el “sanado” de tejidos luego de la exodoncia de la pieza 47. La paciente tomaba ácido alendrónico 70mg vía oral una vez por semana por 7 años, debido a osteoporosis y reemplazo total de cadera (56).

Como tratamiento recibió penicilina V, metronidazol y con enjuagues de clorhexidina. Luego de 3 años la paciente regresó con síntomas similares a los anteriores. Entonces la

paciente recibió curetajes, pero bajo anestesia general. Un año después la paciente presentó un aumento en el trismus y un aumento del tamaño del contorno facial a nivel de la región derecha, intraoralmente presentaba drenaje de pus, en la radiografía se observó necrosis en el cuerpo y en la rama derecha de la mandíbula incluyendo el cuerpo coronoides (56).

En la reconstrucción tridimensional con tomografía computarizada se encontró la fractura patológica de la apófisis coronoides derecha. La fractura del proceso coronoides se puede tomar como una complicación de la ONM debido a medicamentos. En el artículo se menciona que la extensión de la necrosis es muy impredecible, y esto afecta la morbilidad y mortalidad del paciente. Las cirugías extensas no erradican totalmente la necrosis, puede que estas continúan con más destrucción de tejidos adyacentes (56).

Qaisi et al (24) presentan un caso en donde una paciente de 65 años con historia previa de hipertensión, reflujo gastroesofágico, anemia debido a déficit de hierro, y con artritis reumatoide, llegó a la clínica con hueso expuesto a nivel de la región mandibular izquierda y una fístula persistente a nivel de cuello. Consumía bifosfonatos debido a osteoporosis, utilizó risedronato por 4 años y luego ácido zolendrónico por dos años y había comenzado a utilizar denosumab subcutáneamente (24).

Conforme pasaba el tiempo la fístula del cuello aumentaba de tamaño y la tomografía computarizada mostraba áreas escleróticas en la mandíbula de la paciente. Debido a la difusión de la necrosis en el hueso y su progresión, decidieron dejarla en observación para pensar en el tratamiento de la paciente que podría ser una resección quirúrgica o una reconstrucción microvascular (57), (24).

La paciente se complicó y decidieron llevarla a otro hospital, a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis. La fístula del cuello incrementó su tamaño al doble y tenía aspecto necrótico. Otras lesiones necróticas en hueso que tenía la paciente aumentaron su tamaño y el lado derecho de su paladar blando presentaba una necrosis espontánea involucrando también una parte de la nasofaringe (57), (24).

La paciente recibió antibióticos, y se complicó con problemas en el corazón y respiratorios, por ende, se diagnosticó con “Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)” y fue

ayudada con oxígeno. También recibió transfusiones de sangre antes de llegar a cuidados intensivos del hospital de Mississippi (24).

Hematología diagnosticó que la sepsis se debió a problemas autoinmunes, los cuales provocaron una púrpura trombocitopénica idiopática o por causas relacionadas con las drogas que la paciente utilizaba. Mediante el uso de distintos antibióticos, sin cirugía, lograron estabilizar a la paciente (24).

En el reporte de caso de Yamashiro et al (54), presentan a un paciente de 59 años de edad, con historia de fumado, alcohol, uso de insulina, cirrosis debido a hepatitis C, uso de esteroides por neumonía, sepsis y hernia de disco. El paciente llenó el consentimiento informado del “Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital”. El paciente fue atendido debido a una neumonía intersticial y dos meses después desarrolló ONM por medicamentos. El paciente durante el tratamiento de la neumonía recibió esteroides intravenosos y luego vía oral. Para prevenir osteoporosis debido a esteroides el paciente recibió bifosfonatos orales (35mg de alendronato por semana por 7 semanas) (54).

Dejaron de administrar alendronato debido a una infección en la región bucal derecha. En esta ubicación tuvo un aumento en el tamaño del contorno facial, hiperestesia y con el área sensible, pero con ausencia de dolor espontáneo. El paciente usaba una prótesis total superior y presentaba lesiones ulcerativas y hueso expuesto en las porciones incisales y molar derecha, también drenaje de pus (54).

Mediante estudios radiológicos y microbiológicos el paciente, fue diagnosticado con una celulitis mandibular derecha, sepsis y con “disseminated intravascular coagulation (DIC)”. El tratamiento utilizado fue antibioticoterapia intravenoso y uso de yodo-povidona en el hueso expuesto todos los días de la semana. Se realizó secuestrectomía y drenaje. En el transcurso del tratamiento el paciente desarrolló una inflamación aguda entonces cambiaron los antibióticos. Unas lesiones sanaron y otras no. Encontraron bacterias resistentes a los antibióticos entonces decidieron volver a cambiar de antibiótico (54).

El paciente con el tiempo fue empeorando hasta morir debido a una falla múltiple en los órganos. Este paciente murió por muchos factores de riesgo y el conjunto de ellos al mismo tiempo resultó ser letal para él (54).

Setabutr et al (55) reportan una fascitis necrotizante secundaria a ONM inducida por ácido zoledrónico. Describen el caso de una paciente de 69 años de edad, que recibió ácido zoledrónico debido a cáncer de seno. Seis meses antes de recibir la emergencia (fascitis necrotizante) ella desarrolló ONM luego de una exodoncia y la ONM se trató de manera conservadora. En el examen clínico la paciente presentaba poca conciencia, taquicardia, taquiapnea y fiebre. En la región anterior del cuello presentaba eritema, edema y sensibilidad, en la región derecha mandibular tenía hueso erosionado. La imagen de la tomografía computarizada mostró espacios libres en los espacios submental y submandibular, la paciente fue diagnosticada con fascitis necrotizante (55).

El tratamiento de la paciente fue elegido por su propia familia. Se realizó incisión, drenaje y debridamiento de la región anterior del cuello, se removieron músculos necróticos y secuestrectomía de la mandíbula. Luego se administró antibioticoterapia vía intravenosa (55).

Fractura y fibrilación auricular:

El uso de bifosfonatos no solo se relaciona a la aparición de osteonecrosis, sino también a la aparición de fracturas atípicas y fibrilación auricular, las fracturas son de bajo impacto que se dan por un trauma mínimo y sin importar la densidad ósea del hueso. A partir del 2005 se dio el reporte de casos de fractura femoral en nueve pacientes que tenían en común el consumo de alendronato por un tiempo mayor a tres años, esto se explica por la modificación que se da en la mineralización dando como resultado un hueso más bien frágil (14).

En el 2010 se realizó otro estudio con resultados iguales al efectuado en el 2005, este fue elaborado por la American Society for Bone and Mineral Research y fueron vistos 310 casos de pacientes que presentaron fracturas atípicas, luego de consumir por más de 7 años

bifosfonatos, con esto se demuestra la relación que existe entre el consumo de este tipo de medicamentos y la aparición de fracturas (14).

En el 2007 también se documentó un ensayo clínico con el uso de zolendronato administrado de forma intravenosa anualmente y se logró determinar que el uso de este aumentaba el riesgo de presentar una arritmia cardíaca, en mayor medida la fibrilación auricular, aunque se ignora la causa por la que se da este aumento. Entre las hipótesis se piensa que la presencia de una inflamación activa, afectación de la conducción cardíaca dada la alteración en los electrolitos o bien modificaciones en las estructuras de las aurículas (14).

Hipótesis sobre las causas que explican fisiopatología de la Osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos

Si se efectúa una revisión en diferentes artículos para determinar la causa de la aparición de la ONM no se podría llegar a una conclusión definitiva; ya que, existen múltiples hipótesis que tratan de explicar su aparición, desarrollo y características.

Una de las causas por las que posiblemente se manifiesta la ONM es por los medicamentos tipo antirresortivos, dentro de los cuales se encuentran: los bifosfonatos o BFs, los anti-RANKL (receptor activador del factor nuclear Kappa-B ligando), los SERM (moduladores selectivos de los receptores de estrógeno) (41).

La estructura de los bifosfonatos está compuesta por moléculas de carbono y fosfato, esta composición por medio de la esterificación del grupo fosfato permite la alteración en el átomo de carbono (58) (3).

El principal objetivo de los bifosfonatos es la FPPS (farnesilo pirofosfato sintetasa) que participa en la modificación postraduccional de GTPasas (pequeñas guanosinas trifosfatasa), las cuales están encargadas de regular vías intracelulares que son vitales para los osteoclastos y su función, la cual va desde su citoesqueleto hasta su apoptosis (3).

Hellstein y Marek postulan la hipótesis de que al estar los osteoclastos incapacitados para retirar, reparar y contener zonas de hueso afectado o hueso que ya no cumple su función, ya que terminaron con su vida útil, es la principal causa para la aparición de la osteonecrosis.

Dando como resultado una menor adaptación del tejido óseo. Ellos han propuesto una serie de acontecimientos relacionados a la osteonecrosis (4), (31).

- Una reducción de la actividad osteoclástica con un incremento de la acción osteoblástica por medio de la modificación del eje osteoclástico - osteoblástico.
- Factores concomitantes.
- Ante la pérdida de la posibilidad de los osteoclastos para aumentar en número y activarse, estos se ven incapacitados para hacer la eliminación del hueso que esté enfermo y conlleva a la ausencia de un lecho óseo apto para el desarrollo del tejido óseo sano, por consiguiente, el hueso necrótico aumenta.
- “Cofactores bacterianos generan secuestro óseo, osteomielitis e inhiben la regeneración epitelial y del periostio sobre el hueso expuesto” (heber albindo).

El proceso de necrosis se inicia en primer lugar a nivel de tejidos blandos, los cuales al tener altas concentraciones de bifosfonatos acumulados desarrollan fácilmente la necrosis ante un estímulo como lo es el trauma. Existen estudios in vitro en los que se ha podido ver que aquellos bifosfonatos nitrogenados inhiben los FPPS bloqueando así la proliferación de células epiteliales, con esto se llegó a la conclusión de que al combinar el consumir bifosfonatos nitrogenados cuya acción es muy localizada con un posible proceso de inflamación que puede ser provocado por diferentes circunstancias lleva a un incremento de la rotación ósea y liberación localizada de bifosfonatos en una proporción suficiente para llegar a generar daño a nivel de tejidos blandos, dejando expuesto el hueso y haciéndolo vulnerable a infecciones sin la presencia de un sistema de defensa (3), (41).

Así como se habla de la inhibición de los osteoclastos como factor fundamental para explicar el desarrollo de la osteonecrosis; también existen teorías que relacionan la osteonecrosis con la deficiencia del suministro de sangre, en estas se postula que los bifosfonatos tiene un efecto de antiangiogénesis. En el proceso de angiogénesis la formación de vasos sanguíneos involucra la migración y el crecimiento de células endoteliales encargadas de formar vasos sanguíneos nuevos, el efecto antiangiogénico se da por la unión de señales a nivel molecular que alteran la cascada de señalización

angiogénica, sin embargo, esta hipótesis no ha sido reportada con el uso de denosumab (23).

Entre las hipótesis también se menciona un mayor porcentaje de ONM a nivel de mandíbula incluso por encima de la maxila (73% mandíbula en contra de 22,5 en maxila), esto se explica al analizar el proceso de la masticación en el que las fuerzas generadas se reparten entre las bases de los dientes y en mayor medida sobre la lámina dura que reacciona remodelándose ante este estímulo, al existir un aglomerado de bifosfonato esta remodelación de la lámina dura se ve inhibida provocando un incremento de la densidad ósea. La ausencia de la acción osteoclástica en la matriz mineral y la liberación de proteínas óseas morfogenéticas provocan un bloqueo en la formación de osteoblastos haciendo que las osteonas se hagan acelulares y necróticas (3), (6), (42), (40).

Opciones de tratamiento para casos de Osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos desde casos en estadio 0 hasta 4.

La forma ideal de evaluar si un tratamiento fue exitoso contra la osteonecrosis no es creer que se curó por completo, sino la erradicación de los síntomas que llevará a detener la progresión de la enfermedad (59).

La consulta odontológica a un paciente que está a punto de consumir alguno de este tipo de medicamentos resulta mandatorio; ya que el odontólogo ayudará a que disminuya la incidencia de osteonecrosis, la progresión y favorecerá para que el paciente disfrute de una salud bucal óptima. A mayor entendimiento se divide los tipos de tratamientos de acuerdo con:

- Terapia de cesación
- Tratamiento conservador
- Tratamiento quirúrgico
- Tratamientos alternativos

Terapia de cesación

Cesación de los medicamentos antes de una extracción dental o procedimientos con injuria ósea

Es una opción de tratamiento muy debatida; ya que la AAOM en el 2009 recomienda el cese de las medicaciones antiresortivas y antiangiogénicas 3 meses antes y 3 meses después

de un procedimiento dental invasivo, a pesar de que no exista evidencia científica que respalde una baja de la incidencia de la osteonecrosis al aplicar este método.

Algunos autores rescatan de este método de tratamiento que al ser los bifosfonatos 50% excretados por la orina, la mayor cantidad de reservorio del medicamentos son los osteoclastos, cuya vida media es de 2 semanas, por eso la suspensión del tratamiento. Por esta razón la concentración sérica será extremadamente baja después de la última dosis del medicamento (23, 27).

Terapia de cesación en pacientes consumiendo antiresortivos intravenosos mensualmente

A este tipo de pacientes no se les debe de ejecutar ningún procedimiento dental invasivo. Se debe crear conciencia en el paciente, reconocimiento temprano de la osteonecrosis si se encuentra. A pesar de la controversia, en estos casos el especialista en oncología podría discontinuar la terapia al menos hasta que haya cierre de tejido blando.

Pacientes con cáncer prontos a iniciar tratamiento antirresortivo o antiangiogénico intravenoso

Si la etapa del tratamiento de cáncer lo permite, se recomienda retrasar la terapia hasta que haya existido atención dental. Se deben de extraer los dientes sin buen pronóstico y realización de cirugías indicadas. Si es posible hasta 14 o 21 días que haya sanado la mucosa se debe continuar la terapia. Si se utilizan prótesis parciales o totales se debe de evaluar posible trauma.

Tratamiento Conservador

El tratamiento conservador es mayormente utilizado para los casos de ONM inducida por bifosfonatos (18). La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial menciona un éxito entre el 20 y 50% para el tratamiento conservador (60). Se describe como terapia conservadora aquella que involucra todo lo tenga que ver con medicamentos analgésicos, antimicrobianos, antimicóticos, antiinflamatorios y enjuagues con antisépticos para combatir inflamación e infección y que no progrese a una osteonecrosis establecida (61). El tratamiento conservador no manipula directamente el sanado de la mucosa, lo que podría llevar a abscesos o generaría dolor al paciente si no elimina los tejidos con infección (60).

Un manejo conservador se da por 2 semanas de antibioticoterapia en casos de etapa 0 y 1, en contraposición a un manejo quirúrgico exitoso que puede durar de 3 a 4 semanas en completarse y durar por años (60).

Tratamiento Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es recomendado cuando el paciente se encuentra en etapa 2 y 3 de osteonecrosis de los maxilares. Toshiyuki menciona que el tratamiento adecuado para dichas etapa corresponde a:

- Etapa 2: enjuagues antimicrobianos, aplicación tópica o inyectable de agentes antimicrobianos combinables, administración de antimicrobianos a largo plazo, remoción de secuestro óseos, curetaje de hueso necrótico y osteotomía.

Fukushima et al en el año 2015 consumaron un estudio acerca de los posibles tratamientos para ONM en fase 2. La muestra de estudio fue de 18 pacientes con ONM por bifosfonatos con secuestros óseos y 12 pacientes con osteonecrosis, pero no por bifosfonatos. Las edades de los pacientes comprendían desde los 38 años hasta los 84 años. En el grupo de ONM por bifosfonatos el principal factor desencadenante fue la exodoncia, otros factores fueron periodontitis marginal, periodontitis apical y estomatitis protésica. En el grupo de pacientes con necrosis, pero no por bifosfonatos la exodoncia también fue el principal factor desencadenante (62).

Los tratamientos realizados en los pacientes del artículo de Fukushima et al, fueron terapia conservadora, curetaje del secuestro óseo y secuestrectomía. Según los resultados del estudio el tratamiento más exitoso fue la secuestrectomía, en comparación con la terapia conservadora y el curetaje del secuestro óseo (62).

- Etapa 3: remoción de secuestro óseo, curetaje de hueso necrótico, osteotomía, extracción de hueso necrótico como fuente de infección, mantenimiento de la nutrición con suplementos e infusiones, resección marginal o segmentar el hueso necrótico.

En una intervención quirúrgica, el porcentaje de éxito es de 85%. La remoción de todos los residuos debe ser minuciosa, debido a que pequeños restos podrían tender a recurrir y progresar la enfermedad (Ristow 60). Un área expuesta sin sanado mucoso, es un área propensa a invasión profunda por *Actynomices sp*, que es microorganismo

antes mencionado que influye en el agravo de la enfermedad (60). Al remover hueso, se ha encontrado que el sangrado no debe ser un parámetro determinante en el diagnóstico de hueso necrótico debido a que en estudios histológicos esta no se correlaciona con hueso vital (Ristow 60).

De acuerdo con la tasa de éxito, Rugani menciona que en un estudio aplicado a 111 pacientes, en 38 pacientes se encontraron lesiones de hueso expuesto, las cuales fueron manejadas con intervención quirúrgica con análisis previo de la extensión de la necrosis con tomografía computarizada con cone-beam, tomografía computarizada y tomografía de emisión de positrones, de estos 38 pacientes, 3 desarrollaron sanado con tejido de granulación y dehiscencias, 2 en mandíbula y 1 en maxila (61).

Para el tratamiento de la ONM se pueden combinar técnicas conservadoras con quirúrgicas. Janovska et al, presentan un estudio de 11 pacientes con ONM debido al uso de bifosfonatos, con edades de 58 a 85 años. El tratamiento de los pacientes fue conservativo y quirúrgico, conservativo mediante el uso de enjuagues orales antimicrobianos, analgésicos y con antibioticoterapia, dependiendo de la condición del paciente se administraron vía oral o intravenosa. Las cirugías fueron secuestrectomía y debridamiento de tejido necrótico y se complementaron con antibioticoterapia (63).

De los 11 pacientes, 9 fueron tratados de manera conservadora, uno con secuestrectomía y otro con debridamiento de tejido necrótico. Seis de los pacientes tuvieron un sanado completo, 2 pacientes con sanado satisfactorio, en dos pacientes la ONM se estabilizó y en un paciente la ONM más bien progresó. Los dos pacientes tratados de manera quirúrgica tuvieron un restablecimiento total de la salud de la zona comprometida, mientras los tratados de manera conservativa la mayoría tuvieron sanado completo, pero también satisfactorio, estabilización o progresión de la ONM (63).

Técnica quirúrgica en capas dobles o “Double Layered”

Matsumoto et al. en su artículo describen esta técnica quirúrgica aplicada justamente después de la exodoncia para prevenir ONM relacionada por medicamentos. Ellos realizaron esta técnica en 19 pacientes con terapia de denosumab. La técnica quirúrgica se llama “double layered” (doble capa). Primero se anestesia al paciente, luego se ejecuta la exodoncia, alisan los bordes de hueso con una broca, luego efectúan un colgajo

mucoperióstico con relajante para disminuir la tensión y terminan cerrando con la técnica de doble capa (11).

Consumaron 40 exodoncias en los 19 pacientes, la técnica resultó exitosa en 17 pacientes, porque no hubo complicaciones con infecciones o fístulas. En 2 pacientes hubo complicaciones después de la exodoncia, uno tuvo fístula y otro ONM en fase 1, mediante cirugía, lograron el restablecimiento de la salud de los tejidos (11).

En pacientes con riesgo de ONM por medicamentos al realizarle una exodoncia es necesaria una técnica quirúrgica adecuada para la prevención de alguna complicación, la técnica de “doble capa” puede ser utilizada para disminuir el riesgo, pero existen otras técnicas que se utilizan, y la elección depende de la experiencia del operador.

Debridamiento en contraposición y/o resección ósea.

“El debridamiento es una remoción empírica y cautelosa del hueso, pero sin eliminar todo el hueso que posee necrosis” (60). La remoción debe ser lo más pequeña posible removiendo los bordes filosos y manteniendo una forma adecuada del alveolo, la tensión del colgajo debe de ser sin tensión y con colgajos en la misma zona con anestesia local o anestesia general (61).

Mientras que la resección es una remoción calculada del hueso necrótico, más márgenes indudablemente sanos que se remueven para prevenir la remisión. Es un proceso de sumo cuidado, porque se desea que el paciente tenga suficiente soporte óseo para la rehabilitación protésica (60). En casos de osteonecrosis avanzados de fístula oro-cutánea o fractura patológica se recomienda la resección. Aunque se han notado serias complicaciones como desarrollo de largos defectos óseos necróticos y se debe de considerar la estética y función en intervenciones tan agresivas (61).

Horta propone para etapas 2 y 3 colgajo libre de fíbula osteo-septocutánea, lo cual brindará una reconstrucción interna y externa en casos que requieran mandibulectomías extensas.

Luz fluorescente

“La luz fluorescente verde con una longitud de onda de 525 a 540 nm se utiliza en combinación con tratamiento de tetraciclina siendo esto una forma de mejorar la terapia quirúrgica. Este medicamento que se adhiere al hueso vital, muestra al hueso sin iluminación o con una iluminación fluorescente pálida (60). La lámpara VELscope

aprobada por ADA, se utiliza para diagnosticar anormalidades de la mucosa oral. Se ha encontrado que aún sin el consumo de la tetraciclina el hueso vital fluoresce y el hueso necrótico no" (60).

En un reporte de caso, un paciente se presenta con un alveolo sin sanado después de 3 meses de extraída la pieza, con dolor e inflamación, tratada con denosumab subcutánea 60 mg dos veces al año, se menciona sanado completo de mucosa al efectuar la resección asistida con luz fluorescente donde el hueso vital fluorescía y el no vital no. La paciente tras 1 año de aplicada la resección muestra signos de recambio óseo en una radiografía panorámica de control (10).

También se reporta una paciente femenina de 58 años con un alveolo sin sanar tras una extracción realizada tres meses atrás, usando la luz fluorescente se removió el hueso necrótico y se hizo cierre de la mucosa, ésta tuvo un sanado satisfactorio 6 meses después de la intervención (10).

Tratamientos Alternativos

Es mandatorio, una revisión exhaustiva visual y radiográfica para la eliminación de focos infecciosos, previo a un tratamiento con estos medicamentos.

Aspectos como la motivación del paciente, el uso de fluoruro, clorhexidina y prevención acerca de la enfermedad periodontal, uso de prótesis, estabilidad oclusal y remoción de restos radiculares, serán factores determinantes.

Asistir tempranamente a control dental, informar al paciente de la importancia de tomar el medicamento para su condición y el bajo riesgo que hay de tener osteonecrosis, pero al mismo tiempo se informará que es una condición que realmente podría suceder sino se siguen las recomendaciones del profesional en odontología.

En la Universidad Médica del Centro Leiden, se efectuó un estudio en el que pacientes con etapa 2 y 3 de Osteonecrosis que habían recibido bifosfonatos intravenosos por al menos un año, se les aplicó un método quirúrgico específico con una tasa de éxito de 93.2%, el cual consiste en: remoción quirúrgica de hueso no vital e infectado por medio de cauterización hasta que se alcanzaron márgenes con sangre, cierre con periostio sano con cierre tipo colchonero, dejar el menor espacio vacío con cierre de las capas de tejido y formular

además los siguientes medicamentos: penicilina G y metronidazole IV por una semana y amoxicilina oral y metronizadol oral por 3 semanas (64).

Realizar una adecuada alveolectomía, después de una extracción, reduce en un 6% la posibilidad de desarrollar Osteonecrosis, y con una diferencia mínimamente superior si se combina con una membrana biológica (PRDG) (65).

Tratamientos alternativos que han mostrado tasas de éxito al tratar pacientes con Osteonecrosis

Se menciona tratamiento de cámara hiperbárica, láser de alta intensidad, administración de plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento, como tratamientos alternativos sin embargo la eficacia se mantiene en duda todavía (9). A continuación se nombran algunos de estos:

Estimulación Bioláser

Luomnen (66), reporta el caso de una paciente osteoporótica que consumió alendronato por 4 años antes al ser diagnosticada con mieloma múltiple, momento en el que se incluyó talidomina, ciclofosfamida, bertzomib con dexometasona e inyecciones por 9 meses de zolendronato. Al presentarse a la consulta, se observan fístulas entre las piezas 3.6 y 3.7, junto con una radiografía panorámica, se decide utilizar la estimulación bioláser fotona para dar un tratamiento antibacterial que estimule el sanado de la mucosa. Se utiliza una fibra láser con un diámetro de 320 um que se encontraba a 1 mm de la mucosa por 1 minuto en las áreas de la mandíbula que poseían las fístulas y extendiéndose 5 mm cada una incluyendo las áreas rojas oscuras de la mucosa. Las exposiciones de láser se repitieron 5 veces en cada sesión con 5 segundos de intervalo entre cada una. Las sesiones se dieron por 6 meses, separándose cada una de 1 a 2 semanas. A la tercera sesión se encuentra que los fragmentos de hueso necróticos eran expulsados poco a poco. Nueve semanas después de la primera sesión hubo curación completa de las fístulas con reepitalización de las fistulas. Luego de 12 meses no se observó recurrencia.

Bolas de Bichat

En un reporte de caso se encuentra un procedimiento exitoso que se podría considerar en caso de estar tratando una osteonecrosis en maxila, al remover tejido necrótico profundo ocurre una comunicación bucoantral que es tratada con grasa de las bolsas de Bichat con

curación en primera intención a las 3 semanas (67). Entre los beneficios que se citan de este tipo de tejido es que las bolas de Bichat son altamente vascularizadas y elásticas.

Los tratamientos de la ONM dependen del estadio, Berrone et al, escribieron acerca del uso del injerto pediculado de bola de Bichat como tratamiento de ONM en fase 3 cuando afecta la porción posterior maxilar. Presentan 5 pacientes con ONM en fase 3, a ellos les efectuaron secuestrectomía, debridamiento de hueso y reconstrucción de la porción maxilar posterior afectada con injerto pediculado de bola de Bichat, todo lo anterior fue ejecutado bajo anestesia general, luego de la cirugía se les recetó antibiótico por 10 días (68).

La bola de Bichat es una estructura anatómica con mucha vascularización, la cual, es irrigada por la rama bucal y temporal profunda de la arteria maxilar, esa característica es importante para el sanado de las lesiones producidas por la necrosis en los maxilares, también sirve como barrera protectora y su tejido graso presenta células madre adultas que ayudan en la recuperación luego de la cirugía (68).

En las citas de control todos los casos tuvieron un buen sanado y sin complicaciones, demostrando que la técnica que utiliza el injerto pediculado de bola de Bichat es efectiva (68).

Tratamiento con Teriparatide

La hormona paratiroidea en el organismo se encarga del metabolismo del calcio y fosfato y ayuda en la formación de hueso, el teriparatide es un análogo de la hormona paratiroidea. Keskinruzgar et al, dicen que evita la resorción ósea en presencia de hueso de calidad pobre como en la osteoporosis y tiene efecto anabólico en hueso, el efecto de teriparatide consiste en la “estimulación de osteoclastos y osteoblastos cuando la resorción de hueso ocurre” (69).

El teriparatide es un recombinante humano PTH 1-34, se receta a pacientes con osteoporosis, debido a su efecto anabólico en hueso. Yao et al, manifiestan que el teriparatide tiene la capacidad de recuperar el hueso afectado por el uso de bifosfonatos, estimula la “actividad y viabilidad” de los osteoblastos (70).

Yao et al. presentan un caso en donde utilizaron teriparatide como tratamiento. El caso es de una paciente de 87 años de edad con una fractura mandibular en el lado izquierdo, debido al uso de minodronato por 2 años para la osteoporosis. El desencadenante de la

necrosis fue la exodoncia de la pieza 36. La paciente fue diagnosticada con ONM en estadio 3 (70).

Ellos en el tratamiento utilizaron teriparatide, antibiótico y realizaron una secuestrectomía. Siete meses después del tratamiento los síntomas se resolvieron y el antibiótico se discontinuó. Con el uso de teriparatide por 18 meses, en la tomografía computarizada el hueso de la mandíbula se observó bastante sano, puesto que, “tuvo regeneración y recuperación significativa” (70).

El resultado del uso del teriparatide fue exitoso, Yao et al, dicen que el teriparatide es una buena opción para el tratamiento de ONM en estadio 3 (70).

Keskinruzgar et al, presentan un estudio de los efectos histopatológicos del teriparatide en ratas. La muestra de estudio fue de 80 ratas a las que se les inyectó ácido zoledrónico junto con dexametasona por 7 semanas, luego de las 7 semanas se les aplicaron exodoncias, a las ratas se les administró teriparatide antes y después de la extracción y después de que la ONM se había establecido. En este estudio encuentran que el teriparatide ayuda en la formación osteoclástica y esto evita que la ONM se establezca. Respecto al tamaño de las lesiones necróticas, resultaron de menor tamaño en la muestra que recibió teriparatide en comparación con el grupo con bifosfonatos. Concluyeron que la administración de teriparatide justamente después de la exodoncia o antes de ella, es capaz de reducir el riesgo de iniciar ONM, que el teriparatide puede prevenir la ONM. En este estudio el teriparatide no funcionó como tratamiento para la ONM, todavía se requieren muchos más estudios de los efectos del teriparatide para comprobar su efectividad y prevención (69).

Tratamiento con pentoxifilina y tocoferol en pacientes con cáncer

Este tipo de tratamiento no se encuentra oficialmente recomendado por la AAOMS, aunque en un reporte de caso de 6 pacientes que fueron tratados con BP con anterioridad se muestra que la pentoxifilina al vasodilatar mejora el flujo sanguíneo periférico, la vasodilatación, reduce la viscosidad sanguínea e incrementa la flexibilidad de los eritrocitos. Induce efectos anti-TNF alfa, inhibe la inflamación y disminuye la fibrosis. En el caso del tocoferol: barre radicales libres de oxígeno, reduce los radicales libres generados por estrés oxidativo protege membranas celulares y reduce la inflamación y la fibrosis de los tejidos. Dichos medicamentos se brindaron por un periodo en promedio de 16,8 meses (70).

Cámara hiperbárica

Este tipo de tratamiento es utilizado generalmente para casos de osteoradionecrosis. Sin embargo, en un estudio aplicado a 46 pacientes con osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos, tratados con cámara hiperbárica se encuentra un sanado de mucosa en todos los pacientes (61).

Plasma rico en plaquetas

La utilización de concentrados plaquetarios fue una idea planteada por Robert Marx en 1998 y es hasta el 2007 cuando se presenta un primer informe clínico en el que se utiliza el plasma en un caso de osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (72).

Inicialmente se utilizaron estos concentrados para tratar casos de hemorragias causadas por una trombopenia grave, casos de leucemia aguda o una pérdida grande de sangre durante una cirugía (73).

Se ha logrado demostrar que genera una mejoría en el sanado tanto del hueso como de tejido blando luego de una cirugía oral. Ante el uso de concentrados plaquetarios autólogos no solo mejora el sanado, sino que también disminuye cuantiosamente la osteorrecurrencia, tiene además facultades antimicrobianas y analgésicas. Esto se demostró en 18 estudios diferentes en los que se observaron un total de 362 pacientes a los cuales se les realizó cirugía oral, como por ejemplo cirugía para colocación de implantes, cirugía periodontal, cirugía endodóntica y entre otras.

Esto es posible dado que el plasma es un compuesto activo de la sangre cuyos gránulos poseen grandes cantidades de proteínas bioactivas; las cuales ayudan a estimular la proliferación celular, la angiogénesis, el remodelado de la matriz ósea y el remodelado intrínseco óseo (72). Posee también factores pro-coagulantes, citoquinas, quimio-quinas, proteínas antimicrobianas y un grupo de factores genéticos que favorecen el proceso de curación por su capacidad de estimular la proliferación celular, el remodelado de matriz y la angiogénesis (factor genético derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento epidérmico, vascular y endotelial) (74), (73).

A 10 pacientes que presentaron atrofia radiográfica del seno maxilar con una cresta ósea residual de menos de 5 mm. Se les dividió en dos grupos: grupo de control y grupo de estudio. Se prepararon los tapones plaquetarios tras la extracción sanguínea con máquinas al vacío en medidas de 300g por 10 minutos. Al coagular se prepararon en forma de membrana y de tapón. Se realizó un colgajo mucoperióstico y osteotomía en la pared lateral del seno maxilar. Luego de que fuera elevada la membrana de Schneider, el material fue introducido de esta manera: grupo control con hueso mineral bovino desproteínizado y LPRF en el grupo de estudio; y solamente hueso mineral bovino desproteínizado en el grupo control. Luego de 6 meses antes de colocar implantes dentales se formalizan biopsias de hueso de ambos grupos y se encontró mayor formación de hueso nuevo con mayor sustitución de hueso residual en el grupo de estudio aunque no considerablemente significativo (72).

La técnica para recolectar el plasma tienen aspectos en común como lo es la utilización de anticoagulantes justo antes o durante la cirugía para hacer la recolección de la sangre del paciente, luego de tomada la muestra de sangre se coloca de forma inmediata en la centrífuga tardándose siempre menos de 1 hora en preparar el concentrado de plaquetas. Por medio de la centrífuga se logra separar en 3 fases la muestra, una capa inicial de glóbulos rojos que se deposita en el fondo seguido de una capa de plasma pobre en plaquetas, plasma acelular y finalmente una capa donde se concentran las plaquetas que es la capa leucocítica.

Terminado el proceso en la centrífuga se separa la última capa rica en plaquetas para ser aplicado directamente en el sitio quirúrgico junto con trombina y cloruro de calcio; los cuales promueven la activación plaquetaria y la polimerización de la fibrina (73).

Existe una técnica más sencilla y más económica para la extracción del plasma rico en plaquetas que es la planteada por Choukroun siendo este el último protocolo diseñado, en el cual no se utiliza un anticoagulante para la toma de la sangre, se da un proceso de coagulación natural permitiendo una recolección fácil de la fibrina rica en plaquetas y leucocitos sin la intervención de un modificador biológico, además no se utiliza trombina ni cloruro de calcio (73).

Fibrina rica en plaquetas

En Francia fue donde primeramente se desarrolló la fibrina rica en plaquetas, para su extracción solamente se necesita una centrifugadora sin ningún químico adicional. Dohan et al, describen el método para conseguir la fibrina, primero se toma una muestra de sangre sin anticoagulante e inmediatamente se centrifuga a 3000 rpm por 10 minutos. Las plaquetas presentes en la sangre sin anticoagulante se activarán con el contacto de las paredes del tubo de ensayo y desencadenan la cascada de coagulación. El fibrinógeno se transformará en fibrina debido a la presencia de trombina (75).

En el tubo de ensayo se tendrán 3 fases, la superior corresponde a plasma acelular, la del medio es la fibrina rica en plaquetas y el fondo es la capa de glóbulos rojos. La capa de fibrina rica en plaquetas se extrae del tubo de ensayo y se le remueve el suero. Lo más importante en la técnica es la rapidez con la que se extrae la sangre y se pone a centrifugar. (75).

La fibrina rica en plaquetas tiene 3 principales efectos clínicos: angiogénesis, inmunidad y recubrimiento epitelial. Se va a dar la angiogénesis debido a citoquinas en la red de la matriz de fibrina y los factores de crecimiento presentes estimulan la angiogénesis, por ejemplos se encuentran el factor de crecimiento fibroblástico básico, el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Todo lo anterior ayuda en la formación de nuevos vasos sanguíneos. La fibrina también mejora la migración de neutrófilos y aumenta el receptor de expresión de membrana de CD11c/CD18, los receptores permiten la adhesión de neutrófilos al endotelio. Por eso se dice que la fibrina rica en plaquetas y leucocitos ayuda en la inmunidad. La matriz de fibrina va a orientar el cubrimiento de las heridas porque interactúa con las células epiteliales y los fibroblastos, estas células ayudarán con la reparación o en el cubrimiento de las heridas (76).

Novedades

Rugani menciona que: "En el 2014 la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales cambia el término osteonecrosis por bifosfonatos a osteonecrosis por medicamentos debido a los casos que se empezaron a reportar a partir del denosumab y terapias antiangiogénicas. Se define como una condición de hueso expuesto en la región

maxilofacial sin resolución tras 8 semanas en pacientes tratados con antirresortivos o con antiangiogénicos que no han recibido radiación” (61), (19), (15).

Esta condición debe poseer estas características distintivas:

-Estar o haber estado bajo tratamiento ya sea con anti-agentes reabsortivos o antiangiogénicos.

-Presencia de hueso expuesto el cual puede ser sondado por medio de una fistula intra-oral o extra-oral por más de 8 semanas (19).

Medicamentos anabólicos de metabolismo óseo (antiesclerostín)

El correcto metabolismo de las células óseas y la interrelación entre ellas son importantes para la homeostasis de hueso. Las células involucradas en la homeostasis son los osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. Un mal funcionamiento de las células o la mala coordinación entre ellas producen desórdenes en el esqueleto (77).

Existen dos trastornos esqueléticos relacionados con una función anormal de las células óseas debido a fallas en las señales, que son la esclerosteosis y la enfermedad de Van Buchem. Ambas enfermedades fueron estudiadas a profundidad, ahondando en bases genéticas. La esclerosteosis fue descrita en el año 1958, y se da por la mutación del gen “SOST”, disminuyendo la cantidad de esclerostín. En ausencia total de esta glicoproteína en los pacientes se da un sobrecrecimiento de los huesos del cráneo, clavículas, costillas, mandíbula, pelvis y huesos largos (77).

La enfermedad de Van Buchem se describió en el año 1955, se debe a una falla también a nivel del gen “SOST”. En esta enfermedad el esclerostín se encuentra en niveles bajos. Mediante el estudio de las dos enfermedades anteriores se dieron cuenta que la ausencia de esclerostín aumenta la cantidad de masa en los huesos de las personas (77).

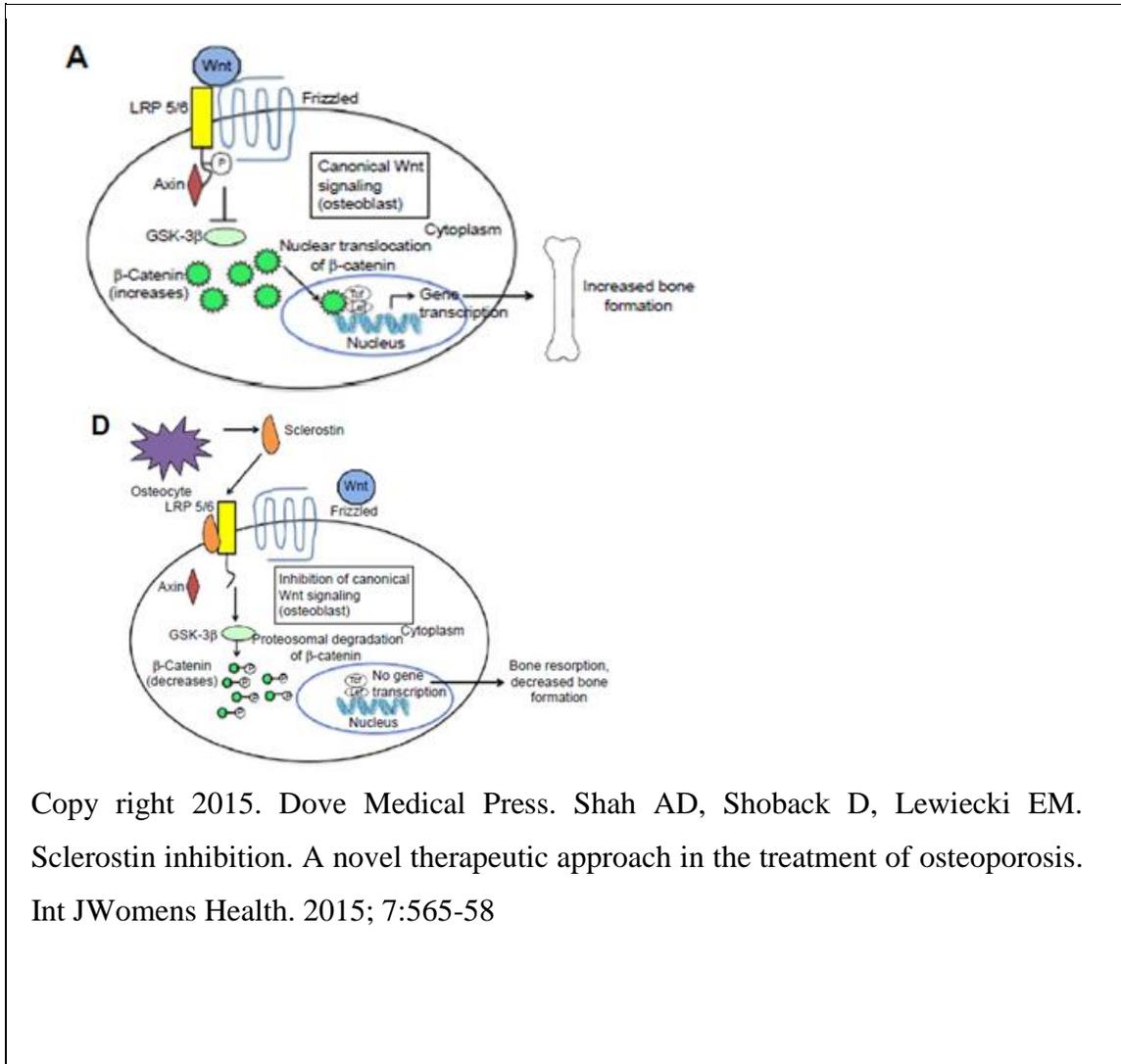
El esclerostín es una glicoproteína de la familia DAN de la proteína antagonista morfogenética de hueso (BMP) y posee un C-terminal cisteína, los osteocitos son los que más la producen, sobre todo los osteocitos maduros que se encuentran profundamente en el hueso y sirve como mediador de la señal Wnt. (77). El esclerostín también es producido; pero en menor proporción por cementocitos y por condrocitos hipertróficos mineralizados (78).

El gen SOST se encuentra en el cromosoma 17q12-q21 y codifica la secreción de esclerostín y el esclerostín inhibe la señal de la vía Wnt. Las glicoproteínas Wnt tienen como función la regulación en la comunicación de las células en la embriogénesis y en la homeostasis de los tejidos en los adultos. Estas proteínas se unen a un receptor G (Frizzled family) y activa toda la vía de señal Wnt (79).

La vía Wnt tiene dos vías, la Wnt- β catenin (incluye β catenin) y la no canónica (no incluye β catenin), la vía que tiene relevancia a nivel del tejido esquelético, en la homeostasis, desarrollo y remodelamiento es la vía canónica Wnt β catenin. Cuando la proteína Wnt se une al receptor G de membrana y al receptor LRP 5/6 (proteína relacionada al receptor LDL, correceptor 5 o 6) se inhibe la función del complejo de destrucción, las β catenin sin fosforilar no son degradadas, generándose una acumulación dentro de la célula. Las β catenin entran al núcleo celular, se unen al factor de transcripción “T celular” y se da la activación en los genes Wnt (Imagen A) (79).

La vía canónica Wnt β catenin cuando se activa promueve la diferenciación de los precursores de osteoblastos y formación de hueso por parte de los osteoblastos, cuando la β catenin aumenta, también aumentan los niveles de osteoprotegerina. La osteoprotegerina se une al receptor RANK ligando, entonces el RANK no se le pueda unir, de esta manera corta la activación y diferenciación de los osteoclastos, reduciendo la resorción ósea (79).

Cuando el osteocito produce esclerostín, se inhibe la unión del ligando Wnt al receptor G y al receptor LRP 5/6, entonces una proteína llamada axina desarrolla el complejo de destrucción que fosforila la β catenin. Los β catenin son degradados por proteosomas, evitando que éstos lleguen al núcleo de la célula para la transcripción de genes, y como no hay transcripción de genes se da una disminución en la formación de hueso (Imagen D) (79).



Copy right 2015. Dove Medical Press. Shah AD, Shoback D, Lewiecki EM. Sclerostin inhibition. A novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. Int JWomens Health. 2015; 7:565-58

En resumen, sin esclerostín se puede desarrollar la vía Wnt, vía anabólica que promueve la formación de hueso y se disminuye la resorción ósea.

Científicos han disminuido los niveles de esclerostín en ratas, mediante la inhibición del gen SOST, inhibiendo la codificación de la secreción de esclerostín, esto con el objetivo de comprender el efecto de su deficiencia a nivel esquelético (78).

Li et al, elaboraron un estudio en ratas ovariectomizadas, las ratas fueron inyectadas subcutáneamente con anticuerpo antiesclerostín dos veces por semana por 5 semanas. Ellos aplicaron pruebas mecánicas de las vértebras 4 y 5, la tercera vértebra se estudió mediante

tomografía computarizada. También realizaron análisis histomorfométricos de la tercera lumbar, la tibia y el fémur izquierdo.

Como resultado de la inhibición del esclerostín en las ratas se aumentó el área de densidad mineral ósea en las vértebras, fémures y tibias. El tratamiento también aumentó el volumen del trabeculado óseo y la formación de hueso en las vértebras lumbares. En las pruebas mecánicas (pruebas de compresión) el hueso demostró ser más fuerte con el tratamiento con antiesclerostín. El fémur demostró un aumento en el periosteo y formación de hueso endocortical (80).

En el análisis mediante tomografía computarizada de la porción distal del fémur, Li et al, evidenciaron un aumento en el grosor del trabeculado óseo, en el volumen de la densidad mineral ósea y en el volumen del hueso (80).

El análisis histomorfométrico de la tibia de las ratas con antiesclerostín enseñó un aumento de la superficie del osteoblasto, disminución de la superficie del osteoclasto, aumento de la superficie mineralizada, aumento de matriz ósea no mineralizada, aumento de la mineralización de la superficie, de la aposición de mineral y formación de hueso (80).

El estudio de Li et al, demuestra lo fuerte que resulta la inhibición del esclerostín en las ratas ovariectomizadas, los huesos de las ratas responden de manera anabólica.

El romosozumab es un anticuerpo monoclonal humano que interfiere con la unión del esclerostín al receptor de membrana LRP 5/6, generando una respuesta anabólica en hueso. Con la utilización de romosozumab se ha demostrado que múltiples dosis aumentan el marcador PINP (para formación) y se disminuye el marcador CTX (para resorción) (81).

Cosman et al, realizaron un estudio de fase 3, en donde incluyeron a 7180 mujeres posmenopáusicas de edades entre 55-90 años, con una "T score" de -2,5 a -3,5. El estudio fue aprobado por el comité de ética y las pacientes firmaron consentimiento informado. La extensión del estudio fue de dos años.

Durante el primer año 3591 pacientes recibieron placebo subcutáneo y 3589 recibieron 210 mg de romosozumab subcutáneo por mes. Durante el segundo año ambos grupos (control y romosozumab) recibieron 60 mg de denosumab subcutáneo cada 6 meses. Ambos grupos en el transcurso de los dos años se medicaron todos los días con calcio y vitamina D (82).

Los resultados del estudio de fase 3 demostraron que durante el primer año 16 de 3321 (0,5%) pacientes que recibieron romosozumab tuvieron nuevas fracturas vertebrales y en el grupo control fueron 59 pacientes de 3322 (1,8%), con romosozumab el riesgo se disminuye en un 73%. En el grupo de romosozumab la cantidad de pacientes con fracturas clínicas fue de 58 de 3589 (1,6%) y en el grupo control fue 90 pacientes de 3591 (2,5%) con fracturas clínicas, con romosozumab el riesgo se disminuye en un 36%. Con romosozumab las fracturas no vertebrales se dieron en 56 de 3589 (1,6%) en el grupo control fueron 75 de 3591 (2,1%). (82).

A los 24 meses del estudio las fracturas en las vértebras fueron menores en el grupo de romosozumab en comparación con los controles, 21 de 3325 (0,6%) pacientes que utilizaron romosozumab; 84 de 3327 (2,5%) pacientes. Con romosozumab el riesgo disminuye en un 75% (82).

El romosozumab aumenta la densidad mineral ósea, incluso después de terminar el primer año y utilizando denosumab. Con el uso de romosozumab los niveles del marcador PINP (formación de hueso) aumentaron, en mayor cantidad en el día 14. Los niveles de CTX (resorción de hueso) disminuyeron con el uso de romosozumab, el menor nivel se dio en el día 14 (82).

Entre los efectos adversos dados por la medicación con romosozumab se encontraron la hipersensibilidad y reacción en donde se inyectó el fármaco. De todo el grupo de pacientes estudiados dos pacientes desarrollaron osteonecrosis de los maxilares, también hubo 646 pacientes que desarrollaron anticuerpos en contra del romosozumab (82).

La inhibición del esclerostín puede generar complicaciones, estudios en las fases I y II utilizando el romosozumab demuestran que el fármaco es tolerado y solo presenta leves efectos adversos. Los anticuerpos del antiesclerostín se desarrollan en los pacientes con romosozumab, en estudios de fase I y II son pocos los que desarrollan anticuerpos (78).

Ishibashi et al, realizaron un estudio de fase 2 en Japón, en donde se estudiaron a 252 mujeres japonesas posmenopáusicas con osteoporosis, cuyas edades comprendían entre los 55 y 85 años, su densitometría era menor o igual a -2,5 ($T \leq -2,5$). Hubo un grupo control y el otro grupo de mujeres recibieron dosis de 70, 140 o 120mg de romosozumab

subcutáneo una vez al mes por un año. Las pacientes con tratamiento todos los días recibieron dosis de vitamina D y calcio. El objetivo principal fue observar el cambio en la densidad mineral ósea de estructuras del esqueleto como las vértebras lumbares, cadera, y fémur.

La población de estudio fue de 252 mujeres, 63 fueron control, 63 recibieron 70 mg de romosozumab, 63 tomaron una dosis de 140mg de romosozumab y las otras 63 mujeres recibieron 210 mg de romosozumab. Los resultados indicaron que las mujeres mejoraron la densidad mineral ósea, y la mejora se relacionaba con la dosis, entre mayor dosis mejor fue la densidad mineral ósea (83).

Los marcadores PINP también fueron estudiados por Ishibashi et al, el marcador PINP (formación de hueso) aumentó dependiendo de la dosis, entre mayor dosis mayor aumento de PINP. Hubo una disminución del marcador CTX (resorción de hueso) (83).

Del total de pacientes después de las dosis, 141 pacientes no tuvieron efectos adversos, 10 pacientes tuvieron efectos adversos serios, 3 pacientes tuvieron algún efecto adverso, entonces esos 3 no siguieron con el estudio, no hubo efectos adversos fatales. Entre los efectos adversos se encuentran osteoartritis, hipersensibilidad, hipocalcemia hiperostosis, reacción en el sitio de inyección (83).

Ishibashi et al, según sus resultados demostraron que el romosozumab tiene un efecto anabólico en el hueso, aumenta la densidad mineral ósea, el marcador formador PINP aumenta y el marcador de resorción CTX disminuye. Consideran que el romosozumab es una terapia novedosa para los pacientes con osteoporosis.

Zhu et al, hallaron que en los pacientes con cáncer de seno el esclerostín se encuentra en mayor cantidad en el organismo. Mediante dosis de anti-esclerostín se disminuye la migración e invasión de células cancerígenas, esta disminución depende de las dosis, entre mayor dosis menor es la migración e invasión de las células cancerígenas en el cuerpo. El antiesclerostín evita lesiones osteolíticas y evita la migración del cáncer a nivel de tejido óseo (84).

El mieloma múltiple es una enfermedad en la cual proliferan las células plasmáticas, esto acarrea problemas a nivel de tejido óseo, existe una disminución de la

formación ósea y un aumento de la resorción ósea. Entre los tratamientos utilizados para el mieloma múltiple se encuentran los bifosfonatos, que evitan la resorción de hueso. (85)

Según el estudio de McDonald et al, el uso de anti-esclerostín sirve como tratamiento para las lesiones en hueso producidas por mieloma múltiple. Mediante el uso de antiesclerostín aumenta la masa ósea, aumenta la resistencia a la fractura, reduce lesiones osteolíticas. Compararon el uso de antiesclerostín con ácido zolendrónico con el uso de solamente ácido zolendrónico, la combinación de tratamientos mejora la resistencia fractura y aumenta la cantidad de hueso (85).

Appleman et al, realizaron un análisis de estudios acerca del uso de antiesclerostín en animales y humanos. Mediante la evidencia preclínica y clínica se demuestra que el uso del medicamento anti-esclerostín tiene efectos anabólicos en el hueso, sirviendo para el manejo de los pacientes con osteoporosis. La osteoporosis es una enfermedad crónica, se desconoce si el tratamiento crónico con antiesclerostín mantiene el efecto anabólico en hueso, o si se usa de primera línea y luego cambiar por otro medicamento (86).

Mediante los resultados de los estudios cumplidos se describe el romosozumab como un tratamiento novedoso, con un perfil terapéutico “único” por sus efectos anabólicos a nivel del tejido óseo. En un futuro sería una buena opción para el tratamiento de la osteoporosis, aumentaría la variedad en el tratamiento, se utilizaría el romosozumab o la combinación de este con otros medicamentos (87).

Un “candidato terapéutico prometedor” es el antiesclerostín, puede que después de la realización de más estudios clínicos de fase III, sea la primera opción de tratamiento para la osteoporosis. Cuesta mucho que un tratamiento novedoso sea incorporado en el mercado, pero el tratamiento con antiesclerostín tiene altas probabilidades (88).

Enfoque de los odontólogos sobre el correcto actuar en los casos de ONM.

La principal medida que deben tener los odontólogos al tratar a estos pacientes es contar con el conocimiento previo de la situación de cada paciente estando en constante comunicación con el médico tratante del paciente, cumplir un adecuado examen clínico, radiográfico e historia médica para lograr prevenir el desarrollo de la osteonecrosis y disminuir el riesgo.

Se debe tomar en cuenta que antes de iniciar a tomar bifosfonatos el paciente debe tener perpetrado en boca todo tratamiento que requiera ya sean extracciones (debe esperar de 14 a 21 días entre las extracciones y el inicio del tratamiento con bifosfonatos), limpieza, tratamientos de endodoncia o de periodoncia, si el paciente ya está bajo tratamiento sistémico con agentes antirresortivos, antiangiogénicos, quimioterapia o algún otro que influya en el tejido óseo, este debe estar al tanto de todos los riesgos bajo los que está y debe realizarse todos los tratamientos utilizando las técnicas menos traumáticas posibles y bajo un tratamiento antibiótico apropiado (3).

El proceder del odontólogo varía si el paciente toma el medicamento de forma intravenosa o de forma oral ya que de forma intravenosa si el paciente lleva menos de 6 meses de consumirlo se le pueden realizar tratamientos invasivos siempre y cuando sean realmente necesarios, en los primeros 3 meses con un control por parte del odontólogo de cada 3 a 4 meses, luego de terminado todo el tratamiento dental necesario se podrá realizar cirugías dentales 10 años después de la última toma del medicamento. Si el medicamento es tomado de forma oral se tiene un lapso de 3 años para ejecutar los procedimientos dentales pertinentes siempre contando con un consentimiento informado previo, si se requiere de una cirugía es aconsejable suspender el medicamento hasta por 3 meses, esto debe ser una decisión a tomar en conjunto con el médico tratante, además el medicamento no deberá ser nuevamente administrado hasta que no haya cicatrizado totalmente la herida (4), (89), (90). Ante pacientes que ya se encuentran bajo tratamiento es aconsejable que el odontólogo no le realice exodoncias a no ser que sean piezas con movilidad grado 3; ya sea que estas piezas que tengan o no absceso; puesto que, el tratamiento para las piezas que tienen movilidad grado 1 o 2 es ferulizar (91).

Como ya se ha mencionado todo este proceso de tratar a estos pacientes debe hacerlo en conjunto y mutuo acuerdo entre el odontólogo y el médico tratante; sin embargo se ha reportado que el 62% de los médicos no refieren a sus pacientes a la atención odontológica para el cuidado de su salud oral en general y un 72% no consulta al dentista previo a iniciar un tratamiento con antirresortivos (t9).

Sin embargo; no se trata solo de la falta de colaboración y comunicación entre el médico y el dentista, sino también la falta de conocimiento básico sobre el tema por parte del

dentista. Una investigación realizada por la facultad de dentistas generales, se entrevistaron 129 odontólogos graduados hace más de 10 años y se evidenció que solo un 62% sabe la definición de osteonecrosis, además solo 3 de 129 entrevistados conocían que existen otros medicamentos relacionados a ONM aparte de los bifosfonatos (31).

Este es un tema que no puede pasar por alto en la formación de futuros odontólogos; ya que cada vez son más los pacientes que están tomando este tipo de medicamentos y están en riesgo de desarrollar necrosis, la población adulta mayor está en aumento y con esto también el número de pacientes osteoporóticos, debemos estar informados y actualizados en el tema (92).

Reporte de caso

Paciente femenina 77 años, origen étnico oriental, con antecedentes personales de artritis reumatoidea y osteoporosis, en tratamiento con analgésicos en caso de dolor, calcio y tomó cinco años de alendronato, el cual lleva suspendido diez años al día de hoy. Ha estado en observación y tratamientos conservadores desde el año 2009. La condición oral inicial presentaba: incisivo central inferior derecho en lingual, rehabilitación protésica fija de canino superior derecho a canino superior izquierdo reponiendo los cuatro incisivos superiores, caries en piezas 17, 16, 15, 14, 26, 37 y 47. Desgastes severas de la estructura dentaria tanto por vestibular en algunas piezas como por lingual y palatino en otras, producto de dieta fibrosa y oclusión clase II en 15, 24, 25, 35, 34. Fístulas en relación con las piezas 17, 16, 15 y 28. Tuvo exodoncias previas sin ninguna complicación, después de tomografía en el año 2015 se decide realizar exodoncias de una en una y con fibrina (LPRF) para potenciar el sanado y evitar un evento de osteonecrosis; ya que se observa clínicamente la presencia de lesiones compatibles con dicha patología en las piezas 18 y 28. En la primera molar superior derecha se observan las tablas óseas vestibular y palatina denudadas alrededor de la pieza dental en dos milímetros y la molar del cuadrante izquierdo no se observa clínicamente, pero está relacionada con una fístula con exudado purulento crónico. Dentro del plan de tratamiento se decide realizar endodoncia de la pieza 15, la cual se refuerza con pin endodóntico Fiber Lux. En octubre 2015, previo consentimiento informado, asepsia y antisepsia, se realiza exodoncia de emergencia de la pieza 14 con fractura longitudinal, diagnosticada clínicamente y con radiografía periapical; se utiliza

anestesia mepivacaína al 3% sin vasoconstrictor, a la vez con colocación de LPRF en forma de tapones y membranas, protocolo quirúrgico y cierre primario con sutura nylon 4 ceros, se medica a la paciente con amoxicilina con ácido clavulánico por siete días más analgésicos e indicaciones post quirúrgicos convencionales. Se obtiene buena evolución en los controles de 1 semana, mes y seis meses. Posteriormente se toma la decisión de mandar tomografía y evaluar la condición de las piezas remanentes. Se propone un orden para hacer las exodoncias con tiempo entre ellas para observar el sanado. Siguiendo entonces el orden planteado, se realiza igual protocolo con las piezas 17 y 16 las cuales estaban indicadas para exodoncia por caries extensas. Se observa excelente evolución, buen sanado, mucosa oral completamente cerrada sin evidencias de hueso expuesto ni fístulas en los controles subsiguientes. Se prosigue entonces con la exodoncia de 26 con el mismo protocolo con idénticos resultados. Ante la queja principal de la paciente de tener dificultad para poder comer adecuadamente y encontrarse la mucosa de las primeras exodoncias en estado de salud, se diseña una prótesis parcial de cromo cobalto con este fin con extremos libres pues no se debe utilizar la 18 que está diagnosticada con osteonecrosis y la 28 está incluida con igual pronóstico. La última cirugía (octubre del 2017), para la odontectomía de 28, se realizó con el protocolo de 100 mg de doxiciclina cada 12 horas por diez días previo a la exodoncia para utilizar luz fluorescente para diferenciar el hueso vital del necrótico. Sin embargo, por las características de la lámpara que se utilizó, resultó muy difícil aplicarla a la zona tan posterior y al existir un sangrado cuantioso se decide colocar los tapones de LPRF y suturar asimismo las membranas a los tejidos remanentes y promover un cierre primario de la herida. Aprovechando la fibrina que se obtuvo y la movilidad del 41, también se realiza la exodoncia de este diente, y se sigue con el mismo esquema. Al control de 7 días se observa superficie de hueso al descubierto en el sitio de la 28 sin sintomatología dolorosa ni infecciosa y una muy buena evolución en el lugar que ocupaba el 41. Se procede entonces a reprogramar una cita para volver a intervenir y debridar de nuevo la zona descrita, usando entonces el primer protocolo que se manejó (93).

Fotos del caso clínico

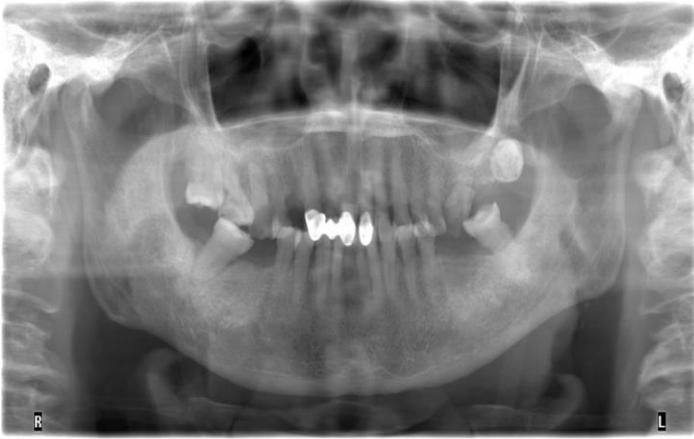


Imagen 1: panorámica inicial de la paciente

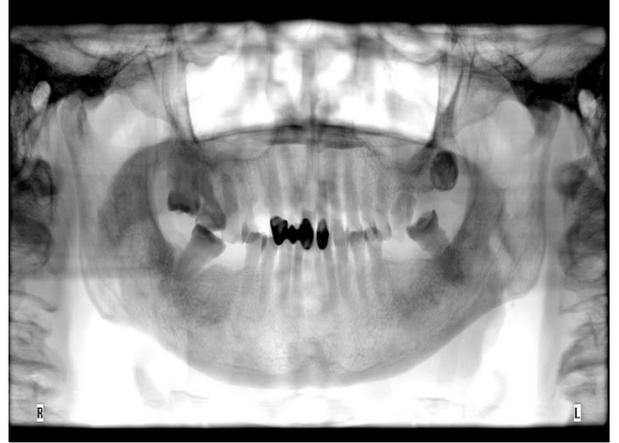


Imagen 2: mesa quirúrgica



Imagen 3: toma de muestra de sangre



Imagen 4: muestras de sangre luego de pasar por la centrifuga

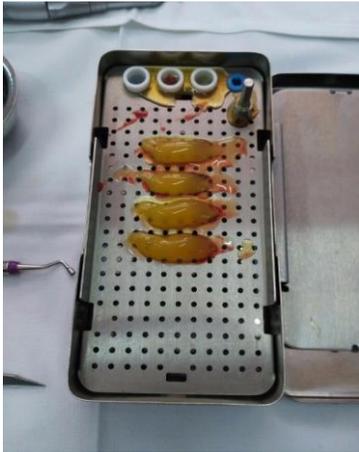


Imagen 5: separación de la fibrina



Imagen 6: vista de las piezas a extraer (28 y 41)



Imagen 7: avulsión de la pieza por medio del fórceps



Imagen 8 : tejido de granulación removido de los alveolos.

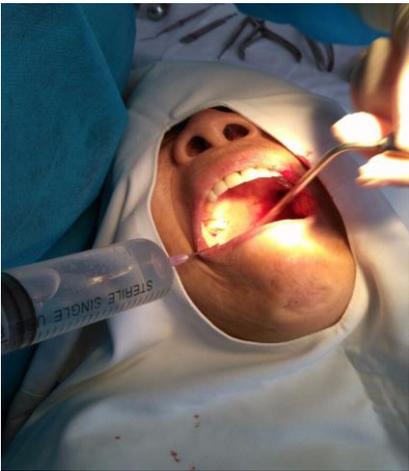


Imagen 9: lavado con suero fisiológico



Imagen 10: colocación del tapón de fibrina en el alveolo de la pieza 28



Imagen 11: final del proceso quirúrgico



Imagen 12: cita de control 12 días posteriores a la extracción.

Conclusión

La Osteonecrosis de los maxilares es una enfermedad cuya etiología no está bien definida actualmente, sin embargo se sabe que se provoca por varios tipos de medicamentos que deben ser bien conocidos por el profesional de la salud como lo son los bifosfonatos, el denosumab, sunitinib, aflibercep, adalimumab. La vía de administración, tiempo y potencia del medicamento influyen en el grado de osteonecrosis que podría desarrollar el paciente. Entre más potente, más tiempo se ha tomado el medicamento y si se utilizó una vía intravenosa la etapa de osteonecrosis puede ser más grave. Por eso al aplicar el cuestionario de salud se deben de conocer todos estos aspectos.

Para un diagnóstico acertado es necesario que el profesional en el área de la salud conozca la historia clínica del paciente, enfermedades sistémicas, medicamentos que consume, hábitos orales, examen radiográfico, histológico y clínico teniendo este último mayor relevancia para luego proceder a emplear los tres criterios de Ruggiero.

Si bien se han presentado casos de éxito y fracaso tanto en la técnica quirúrgica como en la conservadora, el éxito depende de un buen manejo de la condición. Cuando se tiene sospecha de necrosis o se está en etapa 0; la antibioticoterapia y analgésicos son los que se deberían de utilizar. En una necrosis en etapa 2 o 3 la técnica quirúrgica es la más recomendada y exitosa. Al remover el tejido necrótico se debe tener en cuenta siempre la futura rehabilitación del paciente tomando en cuenta estética y función. El profesional podría ayudarse con las técnicas alternativas que van surgiendo con el tiempo, informándose del éxito de éstas, pero siempre deben ser complementarias. La terapia de cesación debe de manejarse con interconsulta con el médico del paciente.

Si el paciente no es tratado a tiempo o no recibe ningún tratamiento la necrosis se extendería a otros tejidos afectando su calidad de vida.

Bibliografía

1. Jacobsen C, Zemman W, Obwegeser J, Gratz K, Metzler P. 2012. The phosphorous necrosis of the jaws and what can we learn from the past: a comparison of “phossy” and “bisphossy” jaw. *Oral Maxillofac Surg.* 1: 1-7
- 2- Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K. 2012. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 41(11):1397-1403
- 3- Rosini S, Bertoldi I, Frediani B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. 2015. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 19: 3309-3315.
- 4- Arbildo H, Chumpitaz R, Vidal A. 2014. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con el Tratamiento con bifosfonatos. Una revisión. *Kiru.* 11(1): 90-100.
- 5- Min K, Rhee Y, Kwon T, Keun J, Kim D. 2015. 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. *J Bone Metab.* 22:151-165
- 6- Ali-Erdem M, Burak-Cankaya A, Cemil-Isler S, Demircan S, Soluk M, Kasapoglu C, Korhan-Oral C. 2011. Extraction socket healing in rats treated with bisphosphonate: animal model for bisphosphonate related osteonecrosis of jaws in multiple myeloma patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 16(7):879-83.
- 7- Setaburt D, Hales N, Krempt G. 2010. Necrotizing fasciitis secondary to bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery.* 31: 127–129.
- 8- Allegra A, Alonci A, Penna G, Granata A, Siniscalchi E, Oteri G, Loddo S, Teti D, Cicciu D, Saverio F, Musolino C. 2010. Bisphosphonates Induce Apoptosis of Circulating

Endothelial Cells in Multiple Myeloma Patients and in Subjects with Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. *Acta Hamaetologica*. 124:79-89.

9- Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Urade M, Shibahara T, Toyosawa S. 2016. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. 1: 1-14.

10- Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. 2013. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg*. 41(7):1-8.

11- Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. 2016. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clinical Oral Investig*. 21(1):127-134.

12- Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. 2012. Physiology and Pharmacology of Nonbisphosphonate Drugs Implicated in Osteonecrosis of the Jaw. *Canadian Dental Association*. [Internet]. [2012, 2017]. Disponible en: <http://www.jcda.ca/article/c85>

13- Hamadeh I, Ngwa B, Gong Y. 2015. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Elsevier*. 41: 455- 464 .

14- Rodríguez G, Pellicer M. 2011. ¿Qué hacemos con el consumo crónico de bifosfonatos? A propósito de fracturas y de fibrilación auricular. *Aten Primaria*. 43(8): 395-397.

15- Farrier A, Sanchez L, Shoaib A, Gulati V, Johnson N, Uzoigwe C, Choudhury M. 2016. *Bone Joint*. 98: 160-166.

16- Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-consuegra L, García-Martínez L, Cutilli T, Olay S. 2014. Epidemiología, farmacología y caracterización clínica de la osteonecrosis de los maxilares. Un estudio retrospectivo de 70 casos. *Acta Otorrinolaringológica Española*: 1-9.

17- Caja Costarricense del Seguro Social. Lista oficial de medicamentos. [Internet]. 2014. Costa Rica. [2014, 2017] Disponible en: <http://www.ccss.sa.cr/lom>

- 18- Filleul O, Crompton E, Saussez S.2010. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.*136: 1117–1124.
- 19- Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M.2015. New cancer therapies and jaw necrosis. *British dental journal.* 219(5):203-207.
- 20- Cassoni A, Romero U, Terenzi V, Della Monaca M, Rajabtoork O, Raponi I, Fadda M, Polimeri A, Valentini V. 2016. Adalimumab: Another medication Related to osteonecrosis of the jaw. *Case Reports in dentistry:*1-6.
- 21-García B, Ferrer A,Diaz N, Alamillos F.2015. Osteonecrosis de los maxilares asociada a denosumab en pacientes con osteoporosis: un caso clínico. *Revista española de cirugía oral y maxilofacial.*37(3):148-152.22
- 22- Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J, Sendo T. 2015. 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. The Pharmaceutical Society of Japan.* 38. (12): 1850-1855.
- 23- Ruggiero S, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F.2014. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 72(10): 1938-1956.
- 24- Qaisi M, Hargett J, Loeb M, Brown J, Caloss R. 2016. Denosumab Related Osteonecrosis of the Jaw with Spontaneous Necrosis of the Soft Palate: Report of a Life Threatening Case. *Case Rep Dent* :1-6
- 25- V Fusco, D Santini, G Armento, G Tonini & G Campisi. 2016. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opinion on Drug Safety.* (1): 1 - 34
- 26- Mawardi H, Enzinger P, McCleary N, Manon R, Villa A, Treister N, Woo SB. 2016. Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-aflibercept. *J Gastrointest Oncol.* 7(6):E81-E87.

- 27- Ruggiero S. 2015. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofacial Surgery Clin North Am.* 27(4):1-9.
- 28- Berrone M, Florindi F, Carbone V, Aldiano C, Pentenero M. 2015. Stage 3 Medication-Related Osteonecrosis of the Posterior Maxilla: Surgical Treatment Using a Pedicled Buccal Fat Pad Flap: Case Reports. *J Oral Maxillofac Surg*: 1-5
- 29- Katsarelis H, Shan D, Pazianas M. 2015. Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Dental Research*: 1–6
- 30- Lopes NR, Rabelo G, Rocha A, Goncalves P, Alves F. 2015. Surgical therapy of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: six-year experience of a single institution. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 73(7): 1-25.
- 31- Tanna N, Steel C, Stagnell S, Bailey E.2017. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *Br Dent J.* 222(2):121-125.
- 32- Hinson AM, Siegel ER, Stack BC Jr.2014. Temporal correlation between bisphosphonate termination and symptom resolution in osteonecrosis of the jaw: a pooled case report analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 73(1):1-32
- 33- Zavras A. 2015. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. Springer international publishing switzerland. 1:311-331.
- 34- Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S.2015. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 1: 1-8.
- 35- Di Fede O, Bedogni A, Giancola F, Saia G, Bettini G, Alessandro N, Firenze A, Matranga D, Fedele S, Campisi G.2016. BRONJ in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter case series. *Oral Diseases.* 22(6): 1-6.
- 36- Peer A, Khamasai M. 2014. Diabetes as a Risk Factor for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Dental Research.* 1 (9): 1-9
- 37- Bantis A, Zissimopoulos A, Sountoulides P, Kalaitzis C, Giannakopoulos S, Deftereos S, Tsakalidis G, Thomaidis V, Touloupidis S. 2011. Bisphosphonate-induced

osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies. *Tumori*. 97(4): 479-483.

38-. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Piatelli A, Maoirano E. 2015. Metastatic Breast Cancer in Medication-Related Osteonecrosis Around Mandibular Implants. *Am J Case Rep*. 16: 621-626

39- Nicoletti P, Cartsos V, Palaska P, Shen Y, Floratos A, Zavras A. 2012. Genomewide Pharmacogenetics of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: The Role of RBMS3. *The Oncologist*. (17): 279-287.

40- Dodson T. 2015. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and Its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*.(1) 1-8.

41- Scaf de Molon R, Cheong S, Bezouglaia O, Dry S, Pirih F, Cirelli J, Aghaloo T. 2014. Spontaneous Osteonecrosis of the Jaws in the Maxilla of Mice on Antiresorptive Treatment: A Novel ONJ Mouse Model. *Elsevier*. 68: 11–19.

42- Franco P, Pacheco M, Moreno A, Messa O, Gnecco J. 2013. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: clinical, imaging, and histopathology findings. *Elsevier*. 118 (4): 408-418

43- Soundia A, Hadaya D, Esfandi N, Scaf R, Bezouglaia O, Dry S, Pirih F, Aghaloo T, Tetradis S. 2016. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in mice after extraction of teeth with periradicular disease. *Bone*: 133-141.

44- Gon Kim- S, Kweon H, Lee S. 2016. Uncommon presentation of potential medication-related osteonecrosis of the jaw. *Kim et al Springerplus*. 5:1-6.

45- Mosaferi H, Fazlyab M, Sharifi S, Rahimian S. 2016. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Maxilla Resembling a Persistent Endodontic Lesion. *Iranian Endodontic Journal*. 11(1):67-70.

46- Rojas C, Rivera C, Villanueva J, Yanine N. 2016. Manejo endodóntico en pacientes con riesgo de osteonecrosis asociada a bifosfonatos. *Scoping review* .8(2): 176-181

- 47- Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *Int J Implant Dent.* 2(1):1-15.
- 48- Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, Gleizal A, Bousset L, Laurent F, Braun E, Chidiac C, Ader F, Ferry T. 2014. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment and management. *Infect Drug Resist:* 183-197.
- 49- Schiot M, Reibel J, Oturai P, Kodof T. 2013. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Elsevier.* 117 (2): 204-213
- 50- Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. 2015. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *International Osteoporosis.* 27(3):853-859.
- 51- Wasserzung O, Kaffe I, Lazarovici T, Weissman T, Yahalom R, Fliss D, Yarom N. 2017. Involvement of the maxillary sinus in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Radiologic aspects. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 31 (1): 36-39.
- 52- Assaf AT, Zrnc TA, Remus CC, Adam G, Zustin J, Heiland M, Friedrich RE, Derlin T. 2015. Intraindividual comparison of preoperative (99m)Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *Journal Cranio-maxillo-facial Surgery.* 43(8):1-9
- 53- De Ceulaer J, Taconelli E, Vandecasteele S. 2014. Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis:* 1- 8
- 54- Yamashiro K, Sato A, Okazaki F, Nakano M, Sawaki K, Hirata Y, Yamachika E, Iida S, Takashiba S. 2016. Medication-related osteonecrosis of the jaws caused lethal sepsis in an edentulous patient with multiple systemic factors. *Clin Case Rep.* 5(2):97-103.
- 55- Setabutr D, Hales NW, Kreml GA. 2010. Necrotizing fasciitis secondary to bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Am J Otolaryngol.* 31(2):127-9.

- 56-Jowett A, Abdullakutty A, Bailey M.2015. Pathological fracture of the coronoid process secondary to medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).International journal of surgery case report.10:162-165.
- 57- Badr M, Kyriakidou E, Atkins S, Harrison S.2017.Aggressive denosumab-related jaw necrosis - a case series .Br Dent J. 223(1):13-16.
- 58- Atanes-Bonome P, Atanes-Bonome A, Ríos-Lage P, Atanes-Sandoval AD.2014. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Semerger. 40830: 143-148
- 59- Nascimento Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Goncalves Carvalho, Alves FA. 2015. Surgical therapy of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: six-year experience of a single institution. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: 1-12
- 60- Ristow O, Otto S , Troeltzsch M, Bettina Hohlweg-Majert B, Pautke C. 2015.Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 43(2): 290-293.
- 61- Rugani P, Acham S,Kirnbauer B, Truschneegg A, Obermayer B, Jakse N. 2014. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw- a case series. Clin oral invest. 19(6):1329-1338.
- 62- Fukushima Y, Enoki Y, Nakaoka C, Okubo M, Kokabu S, Nojima J, Sato T, Yoda T. 2015. Usability of surgical treatment in cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stage 2 with sequestrum.Ann Maxillofac Surg . 5(1): 67-70
- 63- Janovska Z, Mottl R, Slezak R.2015. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 159(2):313-317.
- 64- Pichardo S, Kuijpers S, Van Merkesteyn R. 2016. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw:cohort study of surgical treatment results in seventy-four stage II-III patients. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 44(9):1216-1220.
- 65- Gaudin E,Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F.2016. Adjusted protocol for dental extraction in oncology patients taking anti-resorptive drugs may reduce occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaw. Summary review/ oral medicine. 1: 14-15.

- 66-Luomnen M, Alaluusua S. 2012. Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw with Nd:YAG laser biostimulation. *Laser Med Sci.* 27(1): 251-255.
- 67-Duarte L, Alonso K, Basso C, Lauria D. 2015. Surgical Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws with the Use of Buccal Fat Pad: Case Report. *Brazilian Dental Journal.* 26(3): 317-320
- 68-Berrone M, Florindi F, Carbone V, Aldiana C, Pentenero M. 2015. Stage 3 medication-related osteonecrosis of the posterior maxilla: surgical treatment using a pedicled buccal fat pad flap: case report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 73(11):2082-2086.
- 69-Keskinruzgar A, Bozdog Z, Aras MH, Demir T, Yolcu U, Cetiner S. 2015. Histopathological Effects of Teriparatide in Medication-Related .Osteonecrosis of the Jaw: An Animal Study. *Journal Oral Maxillofacial Surgery.* 74(1):1-11.
70. Yao Mayumi, Shimo Tsuyoshi, Ono Yuko, Obata Kyoichi, Yoshioka Norie, Sasaki Akira. 2006. Successful treatment of osteonecrosis-induced fractured mandible with teriparatide therapy: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.02.028> .
- 71- Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. 2016. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 122(4):1-16.
- 72- Zhang Y, Tangl S, Huber C, Lin Ye, Qiu L, Rausch-Fan X. 2012. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: A histological and histomorphometric study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* (40): 321-328.
- 73-Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, Gogly B. 2006. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates. *Oral surg Oral md Oral Pathol Oral Radio.* 101(3): 51-55.

- 74- Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M.2014. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *European Journal of Cancer*. 51(1): 1-13.
- 75- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. 2006. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 101(3):37-44
- 76- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM.2006. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 101(3):56-6
- 77- Yavropoulou MP, Xygonakis C, Lolou M, Karadimou F, Yovos JG.2014. The sclerostin story: from human genetics to the development of novel anabolic treatment for osteoporosis. *Hormones (Athens)*. 13(4):476-87.
- 78- Shah AD, Shoback D, Lewiecki EM.2015. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. *Int J Womens Health*.7:565-580.
- 79- Lim SY, Bolster MB.2017. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug Des Devel Ther*.11:1221-1231.
- 80- Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Gong J, Cao J, Gao Y, Shalhoub V, Tipton B, Haldankar R, Chen Q, Winters A, Boone T, Geng Z, Niu QT, Ke HZ, Kostenuik PJ, Simonet WS, Lacey DL, Paszty C. 2009. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 24(4):578-588.
- 81- Chan CK, Mason A, Cooper C, Dennison E. 2016. Novel advances in the treatment of osteoporosis. *Br Med Bull*. 119(1):129-142.
- 82- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J,

Meisner PD, Libanati C, Grauer A.2016. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 375(16):1532-1543.

83- Ishibashi H, Crittenden DB, Miyauchi A, Libanati C, Maddox J, Fan M, Chen L, Grauer A. 2017. Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: A phase 2 study. *Bone.*103:209-215.

84- Zhu M, Liu C, Li S, Zhang S, Yao Q, Song Q. 2017. Sclerostin induced tumor growth, bone metastasis and osteolysis in breast cancer. *Sci Rep.*7(1):11399.

85- McDonald MM, Reagan MR, Youlten SE, Mohanty ST, Seckinger A, Terry RL, Pettitt JA, Simic MK, Cheng TL, Morse A, Le LMT, Abi-Hanna D, Kramer I, Falank C, Fairfield H, Ghobrial IM, Baldock PA, Little DG, Kneissel M, Vanderkerken K, Bassett JHD, Williams GR, Oyajobi BO, Hose D, Phan TG, Croucher PI.2017. Inhibiting the osteocyte-specific protein sclerostin increases bone mass and fracture resistance in multiple myeloma. *Blood.* 129(26):3452-3464.

86- Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE.2017. Sclerostin Inhibition in the Management of Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 98(4):370-380.

87- Fukumoto S, Matsumoto T.2017. Recent advances in the management of osteoporosis. *F1000Res.* 6:625.

88- MacNabb C, Patton D, Hayes JS. 2016. Sclerostin Antibody Therapy for the Treatment of Osteoporosis: Clinical Prospects and Challenges. *J Osteoporos.* 2016:6217286.

89-Sim Ie W, Sanders KM, Borromeo GL, Seymour JF, Ebeling PR.2015. Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *Journal Clin Endocrinol Metab.* 100(10):3887-3893.

90-Taguchi A, Shiraki M, Sugimoto T, Ohta H, Soen S. 2016. Lack of cooperation between physicians and dentists during osteoporosis -treatment may increase fractures and osteonecrosis of the jaw. *Current Medical Research and Opinion.* 32(7):1-7.

91-Picardo S, Rodríguez S, Rey E .2015. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. *Revista española de cirugía oral y maxilofacial.* 37(2):103-107.

- 92- Fernández Ayora A, Herion F, Rompen E, Reginster JY, Magremanne M, Lambert.2014. Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. *Journal Clinical Periodontol.* 42(2):1-5.
- 93- Bradford W, DMD, MD, O Ryan F. 2015. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranial Facial Surgery:* 1-9