

REPÚBLICA DOMINICANA
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**“OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS
ANTIRRESORTIVOS Y ANTIANGIOGÉNICOS: MEJORES PRÁCTICAS PARA LA
PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

SUSTENTANTES:

LAURA PATRICIA BALDERA RODRÍGUEZ

18-0516

ALMA PATRICIA BALDERA RODRÍGUEZ

18-0517

DOCENTE TITULAR:

DRA. HELEN JOSEFINA RIVERA ESTABA

DOCENTE ESPECIALIZADO:

DRA. ALEXANDRA RODRÍGUEZ ROZÓN

REPÚBLICA DOMINICANA

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía y estar presente en cada paso que doy, por darme la fe y fuerza que me impulsan cada día a dar lo mejor de mí y nunca rendirme.

A mis padres Margarita Rodríguez y Enrique Baldera, por permitirme soñar en grande y nunca cortar mis alas, por cuidarme, educarme y siempre enseñarme la importancia de los buenos valores. Gracias por siempre estar presentes en todos los momentos importantes de mi vida, brindándome los consejos y el apoyo necesario para seguir en pie y dar lo mejor de mí todos estos años. Doy gracias a Dios por haberme dado estos padres tan increíbles. Espero que estéis muy orgullosos de mí ya que eso es uno de los mayores premios de esta vida. Os amo mami y papi, este logro es por y para vosotros.

A mis hermanos Nicole, Laura y Henry, ya que sin su presencia no podría haber logrado esto. Gracias por motivarme y apoyarme cuando yo misma no podía, por siempre sacarme sonrisas y risas. Sois mis pedacitos de cielo, sin vosotros no podría, os amo.

A mis abuelas Carmen y Gloria, por cuidarnos y ser mis segundas madres, por la preocupación constante para que estuviéramos bien y en salud. Gracias por todo el amor y el cariño, pido a Dios que os de muchos años más de vida para seguir disfrutando de vosotras.

A mis familiares, por nunca dudar de mí y siempre mostrar apoyo durante todo el transcurso de mi carrera universitaria. A mis primas Keyla y Melissa por sus enseñanzas y consejos que permitieron que este camino fuera más fácil.

A mis amigos, que Dios puso en mi camino, gracias por el apoyo constante, por el amor brindado y por las risas, esto me hace ser feliz y afortunada. Os amo y espero que esta amistad perdure para toda la vida.

Alma Baldera Rodríguez

DEDICATORIA

A Dios por ser mi guía en todo momento, siempre acompañarme en cada paso que doy y brindarme las fuerzas necesarias para nunca desistir en el camino.

A mis padres, Margarita Rodríguez y Enrique Baldera por siempre creer en mí, impulsarme a dar siempre mi mejor versión y pensar que mi límite es el cielo en cada meta que me proponga. Sin vuestro sacrificio, esfuerzo, dedicación y lucha incansable nada de esto fuera posible. Gracias por cada consejo, palabra de aliento y amor que me dais todos los días, espero que siempre podáis sentirnos orgullosos de mí. Os amo mami y papi, sois mi razón de ser, mi mayor ejemplo y el pilar de mi vida.

A mis hermanos Alma, Nicole y Henry por ayudarme a lo largo de estos años de formación. Gracias por brindarme motivación, apoyo y alegría en aquellos momentos buenos y no tan buenos. Os amo con toda mi alma.

A mis abuelitas Carmen y Gloria por siempre preocuparse por mí, tenerme pendiente y llamarme casi todos los días para asegurarse de que estoy bien y que no nos falte de nada a mí y a mis hermanos. Gracias por ser mis segundas madres, os amo.

A mis familiares, por no dudar de mis capacidades nunca y acompañarme durante estos años de formación. Gracias especiales a mis primas Keyla y Melissa por su ayuda desinteresada en todo momento en el que las necesitaba.

A mi novio Alberto por siempre apoyarme y mirarme con ojos de admiración, no tengo palabras para agradecerte por todo lo que haces por mí, te amo. Y a mis amigos, gracias por acompañarme en este duro camino, por los momentos inolvidables, lágrimas y risas compartidas a lo largo de la carrera. Espero poder siempre contar con vuestra amistad. Nada de esto hubiera sido lo mismo sin vosotros.

Laura Baldera Rodríguez

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Iberoamericana por abrirnos sus puertas y otorgarnos el privilegio de poder moldearnos y formarnos como personas, por brindarnos sus herramientas, al igual que sus más altos estándares de calidad para así convertirnos en las profesionales que siempre hemos querido ser.

A nuestra asesora metodológica, Dra. Helen Rivera por acompañarnos en esta última etapa de la carrera de Odontología, por siempre estar a nuestra disposición y por mostrarnos las pautas a seguir para la realización de un buen trabajo de investigación.

A nuestra asesora especializada, Dra. Alexandra Rodríguez por motivarnos siempre a dar lo mejor de nosotras, por su gran ayuda tanto en esta etapa como a lo largo de nuestra carrera universitaria y por sus consejos y esfuerzo para la realización de este proyecto.

RESUMEN

La osteonecrosis de la mandíbula relacionada a medicamentos (ONMRM) es una patología asociada al uso de los fármacos antirresortivos y antiangiogénicos administrados para el tratamiento de enfermedades como cáncer y osteoporosis. Es una condición relativamente poco frecuente y que puede conllevar al aumento de la mortalidad y afectar significativamente la calidad de vida de las personas. *Objetivo:* El objetivo general del presente estudio es describir las características clínicas, medidas preventivas, diagnóstico y modalidades de tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula asociada a medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos. *Métodos:* se realizó una búsqueda sistemática de la literatura mediante el acceso a las bases de datos PUBMED, Cochrane, SCielo, Biomed Central, Medscape, ScienceDirect, escogiendo los artículos más relevantes entre un período de 2014 a 2021, en inglés y español, utilizando como criterios de búsqueda las palabras clave: osteonecrosis mandibular, antirresortivos, antiangiogénicos. *Conclusiones:* No existe un tratamiento cien por ciento efectivo y probado para los diferentes casos de la ONMRM y el mismo dependerá del estadio de la patología. Por tanto, un diagnóstico oportuno por parte del odontólogo dará como resultado un mejor pronóstico en el tratamiento de la condición.

Palabras clave: osteonecrosis mandibular, antirresortivos, antiangiogénicos.

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaw (ONMRM) is a pathology associated with the use of antiresorptive and antiangiogenic drugs administered for the treatment of diseases such as cancer and osteoporosis. It is a relatively rare condition that can lead to increased mortality and significantly affect people's quality of life. *Objective:* The

general objective of this study is to describe the clinical characteristics, preventive measures, diagnosis and treatment modalities of osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive and antiangiogenic drugs. *Methods:* a systematic literature search was carried out by accessing the databases PUBMED, Cochrane, SCielo, Biomed Central, Medscape, ScienceDirect, choosing the most relevant articles from 2014 to 2021, in English and Spanish, using as search criteria the keywords: osteonecrosis of the jaw, antiresorptive, antiangiogenic. *Conclusions:* There is no hundred percent effective and proven treatment for the different cases of ONMRM and it will depend on the stage of the pathology. Therefore, a timely diagnosis by the dentist will result in a better prognosis in the treatment of the condition.

Key words: osteonecrosis of the jaw, antiresorptive, antiangiogenic.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
3.	OBJETIVOS	6
3.1	OBJETIVO GENERAL.....	6
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
4.	MARCO TEÓRICO	7
4.1	ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.....	7
4.2	DEFINICIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.....	10
4.3	CLASIFICACIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.....	11
4.4	DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.....	15
4.5	SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.....	19
4.6	FISIOPATOGENIA DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.....	20

4.7	FACTORES DE RIESGO DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.....	24
4.8	MEDICAMENTOS RELACIONADOS CON LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA.....	25
4.8.1	Clasificación de los medicamentos relacionados con la osteonecrosis de la mandíbula.....	25
4.8.2	Antirresortivos.....	26
4.8.2.1	Bifosfonatos.....	26
4.8.2.2	Denosumab.....	29
4.8.3	Antiangiogénicos.....	30
4.8.3.1	Bevacizumab.....	30
4.8.3.2	Aflibercept.....	31
4.8.3.3	Everolimus, Temsirolimus, Sorafenib.....	31
4.8.3.4	Sunitinib.....	31
4.8.3.5	Talidomida.....	31
4.9	MODALIDADES DE TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.....	32
4.10	MEDIDAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.....	34

4.10.1 Suspensión farmacológica para la prevención de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos.....	36
5. MARCO METODOLÓGICO.....	40
5.1 DISEÑO DE ESTUDIO.....	40
5.2 TIPO DE ESTUDIO.....	40
5.3 MÉTODO DE ESTUDIO.....	41
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	41
5.4.1 Criterios de inclusión.....	41
5.4.2 Criterios de exclusión.....	42
6. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....	43
7. DISCUSIÓN.....	44
8. CONCLUSIONES.....	50
9. RECOMENDACIONES.....	51
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
11. ANEXOS.....	63
11.1 CARTA DE APROBACIÓN DEL TEMA DE TRABAJO FINAL DE GRADO.....	63
11.2 CERTIFICADOS EN ÉTICA DE INVESTIGACIÓN.....	64

1. INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de la mandíbula relacionada a la medicación es un efecto secundario adverso al uso de ciertos medicamentos que, si bien es una condición relativamente poco frecuente, puede resultar potencialmente grave. Aunque su asociación al tratamiento crónico con Bifosfonatos (BF), es la más conocida, dicha patología también se encuentra vinculada al uso de otras drogas antirresortivas y antiangiogénicas.¹

Las complicaciones esqueléticas causadas por osteoporosis o metástasis óseas se asocian con un dolor considerable, aumento de la mortalidad y reducción de la calidad de vida. Además, estos eventos suponen una carga para los recursos sanitarios. Por esta razón, son utilizados los agentes que previenen la resorción ósea, como los Bisfosfonatos o el Denosumab, debido a que estos pueden reducir el riesgo de eventos relacionados con el esqueleto y se emplean ampliamente en pacientes con osteoporosis o metástasis óseas, al igual que ciertos medicamentos antiangiogénicos.²

Este escenario da lugar a que muchos pacientes se sometan a tratamientos prolongados, a partir de los cuales se detectan nuevos efectos adversos que se suman a otros ya conocidos, como lo es la osteonecrosis de los maxilares.

Este trabajo de investigación consta de diez capítulos. El primero de los capítulos consiste en la introducción, donde se expone de forma breve el tema a tratar y la finalidad del proyecto. El segundo expone el planteamiento del problema, donde se habla sobre la situación y los sesgos principales relacionados con este tema que impulsan a la realización de esta revisión sistemática. Seguido a esto le sigue el tercer capítulo en el cual se desarrollan el objetivo principal y los objetivos específicos. El

cuarto capítulo desglosa el marco teórico que está dividido en diez subtítulos. El capítulo cinco trata sobre el marco metodológico, este expone el diseño de estudio, método de estudio, tipo de estudio y los criterios de inclusión y exclusión que se tuvieron en cuenta en la investigación. La formulación de la hipótesis fue realizada en el capítulo seis. El séptimo capítulo consiste en la discusión del tema en la cual se comparó y correlacionó la información postulada por los diferentes autores. En el capítulo ocho se abordaron las conclusiones finales del tema, y en el nueve, las recomendaciones. Finalmente, el capítulo diez consiste en las referencias bibliográficas consultadas a lo largo de la investigación.

El propósito de esta investigación es determinar las características clínicas, las medidas preventivas, diagnóstico y modalidades de tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos, para así brindar una orientación adecuada con respecto al manejo de dicha condición, que ayude a los odontólogos junto con el médico especialista a prevenir o corregir esta enfermedad, llenando los vacíos presentes con relación a este tema en la comunidad odontológica, logrando así una mejora significativa en la calidad de vida de estos pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de osteonecrosis de la mandíbula relacionada a medicación en pacientes con enfermedad maligna es de hasta un 15% en comparación con aquellos que presentan osteoporosis, donde la incidencia es de un 0,01%. Esta condición genera un impacto clínico importante constituyendo un problema de salud en aquellos pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente dañinos y necesiten someterse a algún procedimiento dental agresivo, como, por ejemplo, la colocación de implantes, o que, al mismo tiempo, cuenten con infecciones dentales.³

Esta condición presenta una morbilidad significativa, afectando de forma negativa a la calidad de vida de los pacientes y, teniendo, a su vez, un difícil tratamiento.⁴

Diversos estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar la afección puede reducirse sustancialmente si los pacientes son evaluados por un profesional dental y se toman medidas preventivas. Por tanto, los odontólogos generales deben tener una mejor base de aprendizaje y entendimiento de esta rara complicación; sin embargo, faltan herramientas concisas que puedan ayudar a la toma de decisiones en el punto de atención.⁵

En el 2014, se realizó una investigación en la Universidad de Costa Rica donde se analizó el nivel de conocimiento por parte de los odontólogos y farmacéuticos sobre el tema de la osteonecrosis de la mandíbula asociada a los medicamentos y aspectos relacionados con la patología. Se evidenciaron los grandes vacíos de conocimiento que tienen ambos gremios sobre el tema. Los odontólogos demostraron tener una noción más clara del tema, pero se observó que estos carecen de fundamentos teóricos importantes acerca de los medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos e incluso no logran reconocer un porcentaje importante de los que se encuentran en

el mercado, lo que provoca una falta de bases determinantes para poder realizar una correcta anamnesis y proporcionar al paciente una orientación y atención adecuada. Respecto a los farmacéuticos, estos mostraron tener un conocimiento general sobre los antirresortivos, sin embargo, sobre la osteonecrosis de la mandíbula asociada a los medicamentos muy pocos estaban claros, incluso la mitad de los profesionales expusieron no haber recibido nunca información de esta índole. Por lo que se evidencia la falta de conocimiento sobre esta condición tanto de los odontólogos como de otras ramas de la salud. ⁶

Dicho esto, se demuestra la necesidad de desarrollar investigaciones sobre los aspectos preclínicos y clínicos de la osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos. A su vez, se hace necesario realizar ensayos clínicos para establecer la eficacia de las diferentes modalidades de tratamiento, existiendo también una necesidad urgente de definir las características de los casos cada vez más notificados de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos. ⁵

A su vez, con esta investigación se pretende dar una mayor visibilidad a esta patología, puesto que existe una escasez de conocimiento por parte del gremio odontológico y profesionales de otras ramas de la salud acerca de la misma a la hora de tratar un paciente que posea dicha condición o esté tomando medicamentos susceptibles a provocarla, pudiendo generar complicaciones nefastas para la vida de estas personas.

Según lo mencionado anteriormente, se realizará una revisión sistemática donde se describirán las características clínicas de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos, las causas que pueden provocarla y, a su vez,

enunciar mejores prácticas para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Los datos descritos serán recolectados de diversos estudios relacionados con el tema.

Finalmente, con esta investigación se pretende lograr un mejor manejo de esta condición por medio de prácticas y técnicas más innovadoras, hacer una descripción más precisa de las características de esta enfermedad, de tal manera que el profesional en el área realice una rápida identificación y adecuado diagnóstico de la misma con el fin de llevar a cabo un temprano tratamiento de dicha condición, evitando complicaciones y ayudando a mejorar la calidad de vida de dichos pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

Describir las características clínicas, medidas preventivas, diagnóstico y modalidades de tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula asociada a medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los signos y síntomas asociados a la osteonecrosis de la mandíbula para su correcto diagnóstico.
2. Definir los diferentes medicamentos que se encuentran asociados a la osteonecrosis de la mandíbula.
3. Conocer las distintas técnicas de manejo y tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula asociada al uso de medicamentos.
4. Explicar la fisiopatogenia ocurrida entre los medicamentos asociados a la osteonecrosis mandibular y el hueso.
5. Determinar los diferentes factores de riesgo que pueden desencadenar osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.

Los primeros casos de osteonecrosis de la mandíbula fueron descritos en el año 2002, nueve meses después de que el Ácido Zoledrónico, el cual es un Bifosfonato intravenoso, obtuviera la aprobación reglamentaria para su comercialización. La FDA recibió informes de nueve pacientes con cáncer, estos fueron tratados con Ácido Zoledrónico e inesperadamente desarrollaron osteonecrosis de la mandíbula. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes se sometieron a tratamientos quirúrgicos odontológicos u otros procedimientos invasivos dentales mientras estaban bajo tratamiento con Bifosfonatos.⁷

Marx en el año 2003 publicó un artículo llamado “El Pamidronato y el Zoledronato inducen necrosis avascular de la mandíbula: una epidemia creciente.” En este artículo se describen 36 casos de pacientes con hueso expuesto y avascular en uno o ambos maxilares, mayormente localizado en la mandíbula con síntomas como infección y dolor, destacando que estos no respondieron a los tratamientos convencionales y teniendo en común la terapia con Pamidronato o Zolendronato.⁶

Más tarde Ruggiero et al. expusieron el primer informe acerca de la osteonecrosis de la mandíbula, este consistía en una revisión retrospectiva de los pacientes que asistieron a su Servicio de Cirugía Oral con un diagnóstico de osteomielitis y con antecedentes de terapia crónica con Bifosfonatos entre 2001 a 2003 donde se pudo identificar a 63 pacientes.⁸

La osteonecrosis de la mandíbula aparte de ser observada en pacientes que estaban sometidos a tratamientos con Bifosfonatos, posteriormente fue observada en individuos que ingerían Denosumab, un antirresortivo no relacionado con la clase de los Bifosfonatos. De la misma manera, Aghaloo et al. y Zhang et al. exponen en sus investigaciones que un gran número de informes de casos sugieren actualmente que la osteonecrosis de la mandíbula está asociada también a agentes antiangiogénicos como: Bevacizumab, Aflibercept, Sunitinib, Temsirolimus y Everolimus, entre otros. Es por esto que, la condición conocida anteriormente como osteonecrosis de la mandíbula (ONM) ha adoptado el nombre de “osteonecrosis de la mandíbula relacionada a medicamentos” (ONMRM) debido al incremento de los casos de osteonecrosis mandibular asociada a tratamientos sin Bifosfonatos.⁴

Según Dodson en 2015 la frecuencia de ONMRM es muy imprecisa ya que varía de muy rara (menos de 1/10,000) a común (1/100 o más), según el fármaco, la indicación del tratamiento, la dosis y la duración del tratamiento.⁹

Hay personas que padecen de osteoporosis y reciben de manera sustancial dosis más bajas de Bifosfonatos o Denosumab comparados con aquellos pacientes con cáncer, y en dichos pacientes existe una menor incidencia de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos que aquellos con cáncer.⁴

Ruggiero et al. en 2014 exponen que el riesgo de padecer ONMRM entre las personas tratadas con medicamentos antirresortivos para el tratamiento de la osteoporosis es de aproximadamente 100 veces menor que el riesgo en las personas con cáncer.⁸

Tanna et al. en el 2017 publican que numerosos estudios realizados para evaluar el riesgo de la ONMRM en pacientes medicados con Bifosfonatos orales, por lo general, es bajo.¹⁰ La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS por

sus siglas en inglés) en un estudio publicado en el año 2014 expone que el riesgo de ONMRM es de 0.1%, aunque en base a la información limitada que se suministró, se observó que la incidencia de ONMRM en pacientes aumentó de 0.1% a 0.21% si se encontraban en tratamiento con Bifosfonatos orales durante más de cuatro años.⁸

Entre los factores de riesgo de la ONMRM los estudios de Anagnostis y Stevenson¹¹ en 2015, la AAOMS⁸ en 2014 y Mücke et al.¹² en el 2016 exponen que la duración de la terapia, quimioterapia, diálisis renal, hipotiroidismo, terapia con corticoesteroides y diabetes mellitus aumentan la probabilidad de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos. También son factores contribuyentes el hábito de fumar, la obesidad y la edad del paciente.

De acuerdo con otros reportes en la literatura, el 75% de los casos de osteonecrosis se han originado tras procedimientos de cirugía oral, aunque no se ha podido identificar si la necrosis ya se había originado anteriormente o había surgido a causa del tratamiento. El otro 25% restante apareció de manera espontánea, por lo regular asociado a la presencia de torus, exóstosis o zonas sometidas a trauma por prótesis desadaptadas.¹³ Así mismo el Programa de Eficacia de la Clínica Dental de Escocia (SDCEP, por sus siglas en inglés) menciona que la ONMRM puede ocurrir espontáneamente incluso sin ninguna infección o tratamiento dental preexistente obvio. Evidenciando también que entre el 20% y el 33% de los casos ocurren de forma espontánea en pacientes que reciben terapia antirresortiva.¹⁴

Tras años de ingesta de medicamentos antirresortivos, se ha identificado un incremento en la aparición de osteonecrosis como un efecto adverso de dicho tratamiento en el área maxilofacial, siendo este el primer efecto asociado.¹³

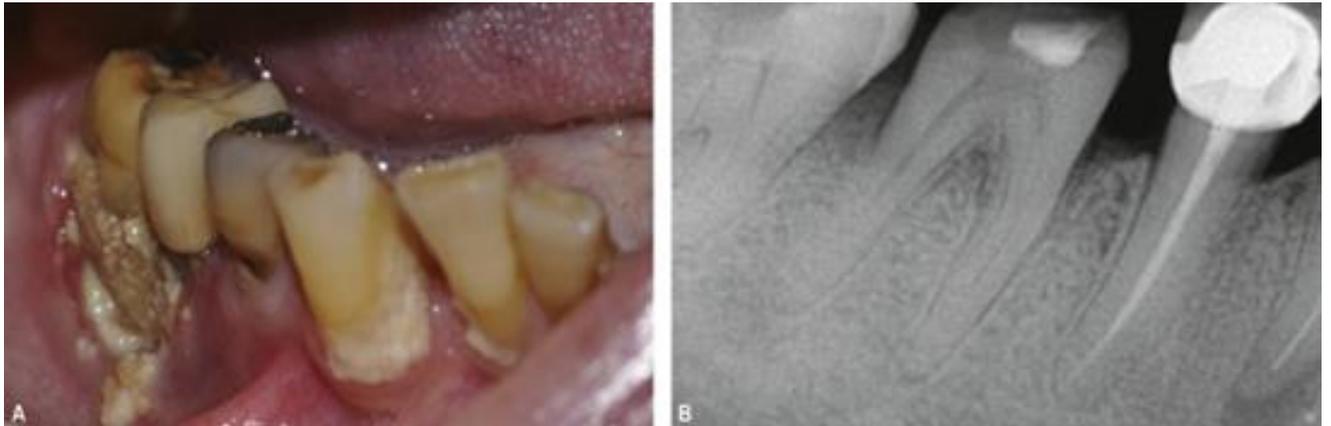
Actualmente se han incorporado nuevas terapias antiangiogénicas, como los inhibidores de tirosina cinasa y los anticuerpos monoclonales antiVEGF, debido a esto, las nuevas guías de la AAOMS han reconocido los medicamentos antiangiogénicos como contribuidores en la formación de ONM.¹⁵

4.2 DEFINICIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS

La osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos es un evento adverso poco común, pero potencialmente grave, asociado a altas dosis acumulativas de Bifosfonatos o Denosumab.⁵ Este término se introdujo en el 2003 por Marx, y un poco más tarde, en el 2004 por Ruggiero et al. Esta patología es preocupante particularmente en aquellos pacientes que toman altas dosis de agentes antirresortivos parenterales marcando una gran preocupación en odontólogos generales, cirujanos orales y patólogos que tratan pacientes con osteoporosis o con cáncer.¹⁶

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, en el año 2014 resaltó una definición de la enfermedad, definiéndose como hueso expuesto o hueso que puede sondarse a través de una fistula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido durante más de 8 semanas, con tratamiento actual o previo con agentes antirresortivos o antiangiogénicos, sin antecedentes de radioterapia en los maxilares o enfermedad metastásica obvia en la mandíbula. **(Figura 1)** Se refiere a un período de 8 semanas debido a que es un promedio de tiempo en el cual la mayoría de los traumas y procedimientos quirúrgicos orales, en pacientes sanos, deberían cicatrizar.⁷

Figura 1. Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos.



A) Se observa hueso expuesto en el área del hueso alveolar, bucal del diente compatible con osteonecrosis de la mandíbula. B) La radiografía revela pérdida de hueso alveolar alrededor del molar.

Fuente: Galitis O, Schiodt M, Amaral R., Ripamonti C, Hope S, Drudge L, Niepel D, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. Volume 127, Issue 2, February 2019, Pages 117-135

La frecuencia de la ONMRM en pacientes que reciben dosis oncológicas de antirresortivos se estima en 1-15%, y la frecuencia en la población de pacientes con osteoporosis que reciben dosis mucho más bajas de antirresortivos, en 0,001-0,01%.¹⁷

4.3 CLASIFICACIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.

La AAOMS propuso una clasificación en detalle según la gravedad del hallazgo clínico de la osteonecrosis de la mandíbula dependiendo de la etapa en la que se encuentre.⁷

En la etapa 1 se describe un hueso expuesto y sin infección, destacando que el paciente no presenta ningún síntoma (**Figura 2**). En la etapa 2 se observa el hueso

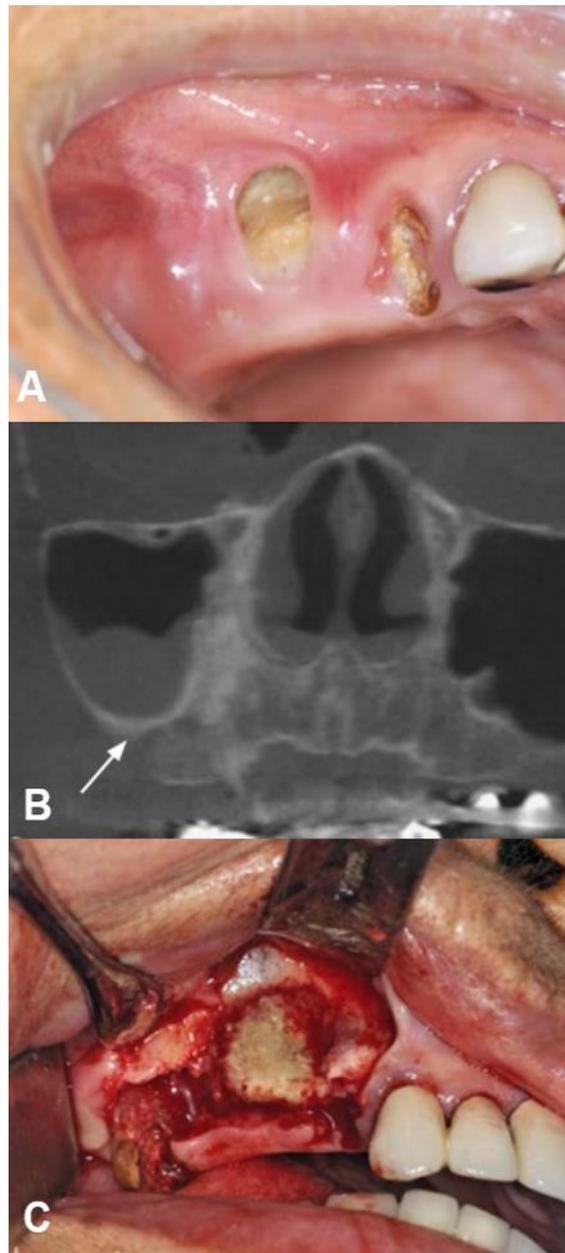
expuesto y necrótico con evidencia de infección con o sin una secreción purulenta, se evidencia por dolor y eritema en la región del hueso expuesto ¹⁸ (*Figura 3*) y, por último, en la etapa 3 el hueso se encuentra expuesto, con infección y necrótico, y se extiende más allá de la región del hueso alveolar, es decir, borde inferior y rama de la mandíbula, seno maxilar y apófisis cigomática del maxilar que resulta en fractura patológica, fístula extraoral, comunicación buco sinusal o buco nasal y, osteólisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula o al piso del seno maxilar.⁷ (*Figura 4*)

Figura 2. Etapa 1 de acuerdo a la clasificación según la gravedad de hallazgos clínicos de la osteonecrosis de la mandíbula de la AAOMS.



Fuente: Fleisher, K., Kontio, R. and Otto, S., 2016. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)—a Guide to Research. 1era ed

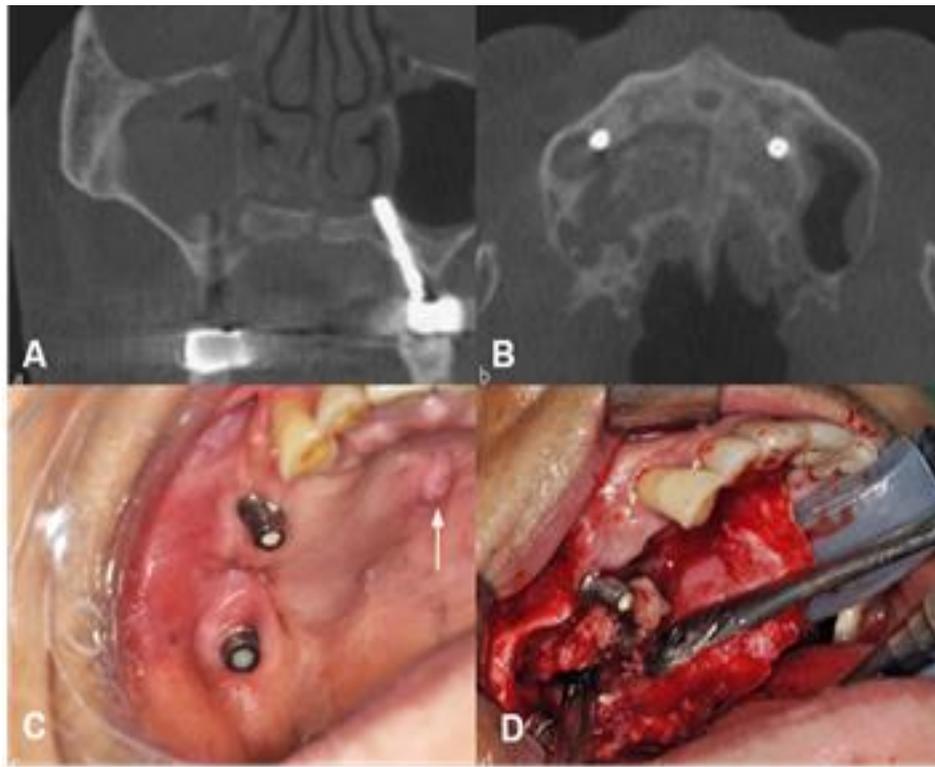
Figura 3. Etapa 2 de acuerdo a la clasificación según la gravedad de hallazgos clínicos de la osteonecrosis de la mandíbula de la AAOMS.



A: Infección en el área ósea expuesta. B: Comienzo de sequestro óseo en el maxilar posterior. C: El hueso expuesto se encuentra rodeado de tejidos de granulación inflamatorios y fue fácilmente sequestrado por el hueso huésped.

Fuente: Fleisher, K., Kontio, R. and Otto, S., 2016. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)—a Guide to Research. 1era ed

Figura 4. Etapa 3 de acuerdo a la clasificación según la gravedad de hallazgos clínicos de la osteonecrosis de la mandíbula de la AAOMS.



A-B: Fístula que sondea al hueso en paciente con infección que se extiende más allá de la región del hueso alveolar maxilar. Se localiza una lesión ósea necrótica debajo del piso nasal. C: Tejido blando palatino suprayacente generalmente intacto, excepto la pequeña fístula en el paladar medio. D: El secuestro estaba compuesto por hueso necrótico.

Fuente: Fleisher, K., Kontio, R. and Otto, S., 2016. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)—a Guide to Research. 1era ed

La AAOMS propuso una nueva etapa llamada etapa 0 que corresponde a pacientes que no poseen exposición ósea, pero presentan síntomas inespecíficos o hallazgos radiográficos no explicados por una causa dental en pacientes que son tratados con medicamentos antirresorptivos. Por lo tanto, se desconocía en ese momento el riesgo de que un paciente con enfermedad en estadio 0 avanzara a un estadio superior de la enfermedad. ¹⁹

Morrison et al.¹⁶ no recomiendan el uso del estadio 0 debido a que se podría sobrediagnosticar la osteonecrosis de la mandíbula en un gran número de personas que posiblemente nunca hayan desarrollado este tipo de patología. Sin embargo, varios estudios de casos han evidenciado que hasta el 50% de los pacientes han progresado a estadio 1, 2 o 3, por tanto, el estadio 0 parece ser una categoría de enfermedad válida que captura a pacientes con enfermedad prodrómica.⁸

4.4 DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.

Las radiografías diagnósticas relacionadas con la ONMRM pueden destacar osteólisis, esclerosis ósea, erosión de la cortical ósea, secuestros óseos, alveolo vacío persistente luego de una exodoncia, neoformación perióstica, radiolucidez perirradicular, fallo de cicatrización, engrosamiento de la lámina dura, y estrechamiento del conducto dentario inferior. (*Figuras 5-6*) Habitualmente se recurre al examen panorámico como método de detección, sin embargo, dichas imágenes de baja calidad no proporcionan una clara diferencia entre el hueso necrótico y el hueso sano por lo que enfermedades en fases tempranas pueden pasar desapercibidas en la mayoría de los casos.⁷

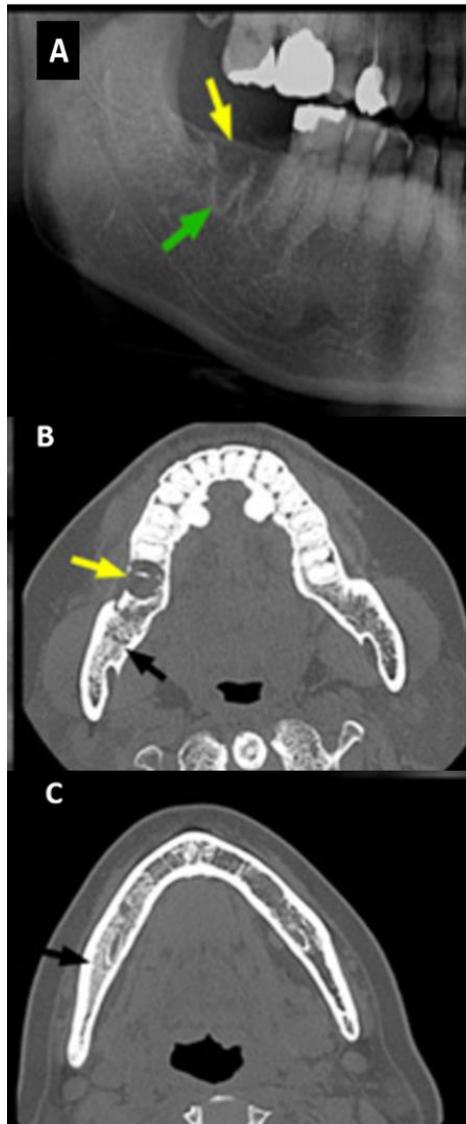
Figura 5. Hallazgos radiográficos de la osteonecrosis de la mandíbula



Alvéolo sin cicatrizar en el diente 25 y osteólisis en la región 24-27 con secuestro central.

Fuente: Fleisher, K., Kontio, R. and Otto, S., 2016. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)—a Guide to Research. 1era ed

Figura 6. Hallazgos radiográficos de la osteonecrosis de la mandíbula



A) Radiografía panorámica que muestra falta de cicatrización del alveolo de extracción y lámina dura engrosada. B y C) Las imágenes de TC de multicorte axiales indican falta de consolidación ósea en la cavidad de extracción y osteosclerosis difusa del hueso alveolar en la parte posterior de la mandíbula derecha.

Fuente: Morrison A, Khan A, Tetradis S, Peters E. Osteonecrosis of the Jaw: An Update for Dentists.

2015

Las radiografías intraorales (periapicales y de mordida) proveen imágenes de alta resolución y son útiles para evaluar las características tempranas de la ONMRM,

incluido el engrosamiento de la lámina dura, el aumento de la densidad trabecular del hueso alveolar y el ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal. Además, proporcionan información útil con respecto a la presencia de lesiones cariosas, enfermedad periodontal o periapical, que son factores de riesgo importantes para la ONM. Asimismo, las radiografías panorámicas también son valiosas y permiten evaluar ambos arcos, así como las estructuras anatómicas adyacentes, incluidos el seno maxilar, la cavidad nasal, el agujero mentoniano y el canal mandibular. Los hallazgos radiográficos típicos de la ONM en radiografías intraorales y panorámicas son: aumento de la densidad trabecular, cicatrización incompleta de los alvéolos de extracción, formación de secuestro, engrosamiento del canal mandibular o corticación del suelo sinusal y formación ósea perióstica.²⁰

Por otra parte, la utilización de tomografía convencional (TC) y tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) ofrecen imágenes tomográficas de alta calidad para revelar lesiones óseas provocadas por la ONMRM. Además proporciona radiografías tridimensionales del hueso esponjoso y cortical involucrado, pudiendo identificar regiones osteoescleróticas y osteolíticas. Asimismo, pueden revelar con mayor claridad el estado de destrucción del hueso cortical buco-lingual, y cuando la lesión es indetectable clínicamente puede ser útil para el diagnóstico temprano de la patología.²¹

La TC consigue determinar la presencia del secuestro óseo como la reacción perióstica y la integridad de las estructuras vitales adyacentes mientras que la CBCT aporta hallazgos similares que la técnica diagnóstica mencionada anteriormente, pero produce menos radiación y tiene mayor resolución espacial con una mejor calidad de imagen. De acuerdo a las características radiográficas inespecíficas de osteonecrosis

de la mandíbula asociada a medicamentos, las imágenes ayudan a proporcionar una buena evaluación del área involucrada y pueden ayudar a identificar la extensión de la enfermedad ósea, pero no proporcionan una diferenciación de la calidad del hueso.⁷

Es importante destacar que estos hallazgos radiográficos pueden variar conteniendo desde radiotransparencia o radioopacidad variable, hasta la ausencia de signos radiológicos. En casos en los que exista ausencia de exposición ósea, estos hallazgos por sí solos no se pueden considerar suficientes para diagnosticar una osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos.¹⁹

4.5 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.

En el año 2014 la AAOMS propuso un cambio en la definición de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada a medicamentos. En este sentido, se considera que un paciente tiene ONMRM si cumple con las siguientes condiciones: tratamiento actual o pasado con fármacos antirresortivos o antiangiogénicos, fistulización ósea expuesta intra o extraoral en la región maxilofacial que comunica con el hueso y persiste por más de 8 semanas, y ausencia de antecedentes de radioterapia maxilar o enfermedad metastásica maxilar clara.¹⁹

Sin embargo, en 2015, el Grupo de Trabajo Internacional sobre Osteonecrosis de la Mandíbula definió la osteonecrosis mandibular de la siguiente manera: hueso expuesto en la región maxilofacial que no cicatriza en 8 semanas después de la identificación por un profesional de la salud; exposición a un agente antirresortivo o antiangiogénico y ausencia de antecedentes de radioterapia craneofacial.²

La osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos presenta un diagnóstico principalmente clínico, sin embargo, este debe complementarse con las radiografías correspondientes necesarias. Cabe destacar que se debe tener en cuenta la presencia de uno o más sitios de exposición ósea. Al mismo tiempo, estos sitios pueden permanecer asintomáticos durante largos períodos de tiempo (semanas, meses o incluso años), o puede presentarse la manifestación de los signos y síntomas clínicos antes de que se desarrolle una osteonecrosis de la mandíbula clínicamente detectable. ¹⁹

Dichos signos y síntomas consisten en dolor, eritema, inflamación ósea y/o gingival, supuración, trayectorias fistulares intra o extraorales, ulceración de tejidos blandos, movilidad dentaria, parestesia e incluso anestesia, en ausencia de cualquier causa dental/periodontal aparente.²

4.6 FISIOPATOGENIA DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.

La fisiopatogenia exacta de la osteonecrosis de la mandíbula (ONM) todavía se desconoce ya que no se ha podido comprender con claridad la secuencia de procesos que conducen al desarrollo de la misma, aunque se han sugerido varias hipótesis. ¹⁶

Fliefel et al.²² proponen que la osteonecrosis de la mandíbula relacionada a medicamentos puede ser consecuencia de un remodelado óseo alterado o una supresión excesiva de la resorción ósea, inhibición de la angiogénesis, microtraumatismo constante, supresión de la inmunidad innata o adquirida, deficiencia de vitamina D, toxicidad del tejido blando por BP, inflamación o infección, entre otros.

El remodelado óseo es un proceso necesario ya que este se encarga de mantener las características mecánicas del esqueleto, sustituir y reparar el tejido óseo deteriorado, mantener la homeostasis mineral y el equilibrio ácido básico y producir factores de crecimiento que favorecen la función de la médula ósea.²³ Las poblaciones celulares que actúan en este proceso son los osteoblastos y osteoclastos, las cuales ejecutan la remodelación ósea y llevan a cabo secuencialmente la reabsorción de hueso viejo para evitar la acumulación de microlesiones y dar lugar a la formación de nuevo hueso.²¹

El remodelado óseo se inicia con la activación de los osteoclastos identificados por los osteocitos, los cuales son verdaderos sensores mecánicos del hueso. Al acudir a un punto concreto del hueso, se introducen bajo los osteoblastos de revestimiento y proceden a la lisis del hueso que necesita ser renovado. Durante 10 ó 15 días aproximadamente los osteoclastos actúan produciendo una excavación en el hueso. Después los macrófagos limpian la excavación, dejando su lugar a los osteoblastos, los cuales, durante unos 3 meses aproximadamente; van a rellenar el hueso destruido con un hueso nuevo, flexible y resistente.²⁴

Los antirresortivos afectan la función de los osteoclastos dentro del sistema esquelético, pero solo los maxilares son los que pueden sufrir osteonecrosis. Es vital entender que la cavidad bucal presenta características únicas que la convierte en un entorno especial. La mandíbula posee una gran cantidad de calcio, lo que indica que puede absorber mayor cantidad de antirresortivos que cualquier otro hueso del cuerpo, otra de sus características es que presenta osificación intramembranosa y se ha podido demostrar que la mandíbula presenta más colágeno que los huesos largos.

Estas características pronostican que los huesos de la mandíbula sean únicos y más propensos a sufrir osteonecrosis.²⁵

Los antirresortivos tienen un mayor efecto sobre las células de los huesos craneofaciales que las del ilión y la tibia, por ejemplo. Al mismo tiempo, varios artículos exponen que las células madre mesenquimales mandibulares han demostrado una mayor tasa de proliferación que las células madre mesenquimales de huesos largos. Sin embargo, se ha evidenciado que posterior al tratamiento con antirresortivos la migración de las células madre dentales localizadas en las proximidades del hueso de la mandíbula disminuye. Recientemente se sugirió que los antirresortivos pueden inducir a la producción de especies reactivas de oxígeno, inhibiendo la proliferación y migración de fibroblastos orales y contribuyendo así a la patogénesis de la osteonecrosis de la mandíbula.²⁴

Se habla también de la inhibición de la angiogénesis como causa de la osteonecrosis mandibular. La angiogénesis consiste en la formación de los vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, lo que brinda estructura a los plexos capilares de los tejidos.²⁶ Por tanto, la angiogénesis es un proceso que ocurre tanto en el desarrollo embrionario, como en la reparación de los tejidos y, además sirve como base a la formación de nuevos vasos sanguíneos y su estructura capilar, siempre a partir de vasculatura preexistente.²⁷ Dodson et al.⁹ exponen que este proceso requiere de la adhesión de ciertas moléculas de señalización como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a receptores en células endoteliales. Esta señalización promueve el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.

Gacche y Meshram²⁸ explican que las terapias antiangiogénicas ahora son ampliamente utilizadas para inhibir la invasión tumoral y metástasis, y tiene como

blanco las moléculas de señalización como lo es el VEGF. Mientras que Pabst et al.²⁹ estipulan que todos los Bifosfonatos y generalmente los que poseen nitrógeno inducen una significativa disminución estadística en la densidad de los microvasos in vivo. La osteonecrosis es considerada como una interrupción en el abastecimiento vascular o necrosis avascular, por esta razón se expone la inhibición de la angiogénesis como hipótesis en la fisiopatología de la ONMRM.

Entre otros de los planteamientos de la fisiopatología de esta condición se encuentra la inflamación e infección, ya que se mencionan numerosos factores de riesgo (sistémicos y locales) implicados en la patogenia de la misma. Esto fue evidenciado en estudios que identificaron presencia de bacterias, especialmente de la especie *Actinomyces*, en muestras biopsiadas de hueso necrótico retirado de pacientes con ONMRM, así como infecciones bacterianas.³⁰

Otras hipótesis han estado relacionadas con la toxicidad de tejidos blandos, los BF, en especial los que contienen nitrógeno, inducen apoptosis y disminución de las células in vitro cervicales, próstata y orales. Sin embargo, este planteamiento es poco reconocido en la fisiopatogenia, debido a la disminución de la toxicidad en los tejidos blandos reportados con el Denosumab. Por otra parte, se presenta la hipótesis de la disfunción de la inmunidad innata y adquirida puesto que existe una alta prevalencia de ONM en pacientes con mieloma múltiple, quienes reciben terapia esteroidea y antiangiogénica como parte del régimen quimioterápico, los cuales muestran un rol en la disfunción de la inmunidad en la patogénesis de la ONMRM.¹⁵

4.7 FACTORES DE RIESGO DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad se clasifican en sistémicos y locales. Los factores de riesgo sistémicos incluyen: el uso concomitante de corticosteroides o antiangiogénicos, quimioterapia, alto consumo de alcohol, tabaquismo, anemia comórbida y diabetes; mientras que en los factores de riesgo locales se pueden mencionar principalmente: la cirugía de implantes dentales y la extracción dental, entre otras cosas.¹⁷

La cirugía dentoalveolar se considera un factor de riesgo importante para la ONMRM, especialmente la extracción de dientes. La colocación de implantes dentales y la cirugía endodóntica o periodontal que requiere exposición y manipulación del hueso, también son factores de riesgo.²⁵

Los factores de riesgo de osteonecrosis mandibular según la literatura médica incluyen factores dependientes de la medicación, de los cuales los más importantes son el tratamiento con antirresortivos. Otros factores locales, como lo son la extracción dental, problemas periodontales preexistentes y el uso de implantes o prótesis dentales, también pueden predisponer a los pacientes a padecer de una osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos.³¹

Según otra investigación expuesta por Fernández et al.¹ son factores de riesgo de osteonecrosis mandibular: el uso de fármacos antirresortivos, inhibidores de RANK-L o antiangiogénicos, con una duración del tratamiento mayor a 3-4 años, una vía intravenosa (IV) de la medicación, enfermedad periodontal, diabetes, uso de corticoides, tabaquismo, extracción dental, hipertiroidismo, diálisis, edad avanzada, anemia, deficiencia de vitamina D e historia previa de ONMRM. De igual manera, se

puede mencionar el empleo de prótesis fijas o removibles desajustadas. Sin embargo, el uso de Bifosfonatos intravenosos y la extracción dental por más de 3-4 años, se repiten invariablemente como los factores de mayor preponderancia. Lamentablemente aún no es posible determinar de manera objetiva el riesgo de desarrollar ONMRM.

4.8 MEDICAMENTOS ASOCIADOS A LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA

Los pacientes que padecen enfermedades destacando la osteoporosis y el cáncer generalmente son tratados con medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos, los cuales incrementan el riesgo de padecer osteonecrosis de la mandíbula.¹⁵ (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de los medicamentos relacionados a la osteonecrosis de la mandíbula

Medicamentos relacionados con el desarrollo de la osteonecrosis mandibular			
	Medicamento	Ruta	Indicación
Antirresortivos-Bifosfonatos	Alendronato	Oral	Osteoporosis
	Risedronato	Oral	Osteoporosis
	Ibandronato	IV Oral	Osteoporosis
	Pamidronato	IV	Prevención de eventos relacionados con el esqueleto Hipercalcemia por cáncer Enfermedad de Paget
	Zoledronato	IV	Osteoporosis Prevención de eventos relacionados con el esqueleto Hipercalcemia por cáncer Enfermedad de Paget
	Etidronato	Oral	Osteoporosis Enfermedad de Paget

			Osificaciones heterotópicas
	Tiludronato	Oral	Enfermedad de Paget
Antirresortivo	Denosumab	SC	Osteoporosis Prevención de eventos relacionados con el esqueleto Hipercalcemia por cáncer
Antiangiogénicos	Bevacizumab	IV	Carcinoma colorrectal metastásico Glioblastoma Carcinoma renal metastásico
	Sunitinib	Oral	Carcinoma metastásico de células renales Tumores neuroendocrinos
	Sorafenib	Oral	Carcinoma hepático metastásico Carcinoma metastásico de células renales
	Everolimus	Oral	Trasplante de hígado y riñón Receptores hormonales positivos de cáncer de mama Carcinoma metastásico de células renales
	Temsirolimus	IV	Carcinoma metastásico de células renales
	Talidomida	Oral	Mieloma múltiple
	Aflibercept	Intravítrea	Degeneración macular húmeda relacionada con la edad (AMD) Edema macular Retinopatía diabética

Fuente: Ayala A, Miranda J, Torres Y, Uribe A. Actualización de medicamentos asociados a necrosis avascular de los maxilares. Perspectiva y revisión de literatura. Rev. ADM 2020; 77 (4): 197-202

4.8.2 Antirresortivos

4.8.2.1 Bifosfonatos

Los Bifosfonatos son agentes osteotrópicos con actividad de efecto antirresortivo que son utilizados en un amplio espectro de indicaciones tales como tratamiento y prevención de la osteoporosis, así como para el tratamiento de la enfermedad de Paget, mieloma múltiple e hipercalcemia asociada a malignidad. Los Bifosfonatos

actúan uniéndose a la hidroxiapatita ósea e inhiben específicamente la actividad de los osteoclastos, las células que reabsorben los huesos. Su efecto antirresortivo hace que actúen directamente sobre los mecanismos mediados por los osteoblastos los cuales controlan la activación de los osteoclastos, interfiriendo así directamente sobre estos en su proliferación, diferenciación, maduración, implantación ósea y finalmente en su apoptosis.³²

Por esta razón, se produce un recambio óseo reducido, lo que resulta en un aumento en la densidad mineral del hueso y, a su vez, en una reducción del calcio sérico. Los Bifosfonatos presentan un tiempo de retención prolongado en el hueso y los efectos pueden persistir durante algún tiempo después de que se haya detenido el tratamiento.¹⁵

Hay dos principales categorías de riesgo para ONM relacionada con Bifosfonatos: en primer lugar, un bajo riesgo en individuos sin cáncer tratados con Bisfosfonatos orales, entre los que entran: el Ácido Alendrónico, Ácido Etidrónico, Ácido Ibandrónico y Ácido Risedrónico; o Bisfosfonatos intravenosos como: el Ácido Ibandrónico y Ácido Zoledrónico para la osteoporosis, la enfermedad de Paget, osteopenia y osteogénesis imperfecta. En segundo lugar, un alto riesgo en individuos con cáncer tratados con Bisfosfonatos intravenosos como, por ejemplo, el Ácido Zoledrónico, Ácido Pamidrónico y Ácido Ibandrónico; para mieloma múltiple y metástasis óseas. Otros parámetros adicionales que afectan al desarrollo de osteonecrosis mandibular relacionada con Bifosfonatos incluyen la duración de exposición a dicho tratamiento, la edad, comedicación, comorbilidad, tabaquismo y salud bucal/higiene bucal.⁴

De acuerdo a la clasificación propuesta por la FDA, los Bifosfonatos apropiados para su uso son los siguientes:²¹ (**Tabla 2**):

Tabla 2. Tipos de Bifosfonatos aprobados para su uso por la FDA.

Bifosfonato	Indicación Primaria	Contenido de Nitrógeno	Dosis	Vía de Administración	Potencia Relativa
Etidronato (Didronel)	Enfermedad de Paget	No	300-700 mg diarios/6 meses	Oral	1
Tiludronato (Skelid)	Enfermedad de Paget	No	400 mg diarios/3 meses	Oral	50
Alendronato (Fosamax)	Osteoporosis	Si	10mg/día 70mg/semana	Oral	1000
Residronato (Actonel)	Osteoporosis	Si	5 mg/día 35mg/semana	Oral	1000
Ibandronato (Boniva)	Osteoporosis	Si	2.5 mg/día 150 mg/mes (v.o) 3 mg/3 meses (v.i)	Oral Intravenosa	1000
Pamidronato (Aredia)	Metástasis Ósea	Si	90 mg/3 semanas	Intravenosa	1000-50000
Zolendronato (Zometa)	Metástasis Ósea	Si	4 mg/ 3 semanas	Intravenosa	1000 +

Fuente: Cortés, M., Fernández, R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico, y tratamiento. Rev. CES Odont 2016; 29(2): 65-77.

Es necesario destacar que el riesgo de padecer osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos aumenta significativamente (95%) en aquellos pacientes que reciben Bifosfonatos por vía intravenosa, mientras que en aquellos que reciben Bifosfonatos por vía oral poseen un riesgo mucho menor (menos de 1%), probablemente debido a su baja absorción.²¹ (Tabla 3).

Tabla 3. Diferencias entre osteonecrosis por bifosfonatos orales e intravenosos.

	Bifosfonatos intravenosos	Bifosfonatos orales
Incidencia	0.8-12%	0.01-0.04%
Tiempo de Administración	Corto: 9.3-14.1 meses	Largo: 3.3-10.2 años
Localización	Mandíbula/maxilar sector posterior	Mandíbula sector posterior

Tamaño de exposición	Mayor tamaño	Menor tamaño
Antecedente quirúrgico	70%	50%
Evolución	Impredecible	Favorable

Fuente: Cortés, M., Fernández, R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico, y tratamiento. Rev. CES Odont 2016; 29(2): 65-77.

4.8.2.2 Denosumab

El Denosumab, hace referencia a un potente agente antirresortivo, se utiliza para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres que presentan un mayor riesgo de fractura. La dosis recomendada es de 60 mg. administrado como una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses. El Denosumab también se emplea para la prevención de complicaciones óseas en aquellos adultos con metástasis óseas de tumores sólidos y para tratar un tipo de cáncer de hueso llamado “tumor de células gigantes”. Según diversos autores el Denosumab combinado con factores de riesgo como lo son: la extracción dental, una higiene oral pobre, el uso de aparatos removibles y la quimioterapia, pueden favorecer al desarrollo de la osteonecrosis de la mandíbula.³³

La dosis de mantenimiento recomendada para las últimas indicaciones es mucho mayor, de 120 mg cada 4 semanas. A su vez, el Denosumab es un anticuerpo monoclonal que ha sido diseñado para unirse a un antígeno llamado ligando RANK (RANKL). Al unirse y bloquear RANKL, el Denosumab reduce la formación y actividad de los osteoclastos los cuales son las células del cuerpo que participan en la degradación del tejido óseo. Por otra parte, actualmente el mecanismo fisiopatológico exacto de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con Denosumab es desconocido.⁴

Yarom et al.³⁴ en la Revista de Oncología Clínica mencionan el Denosumab como agente modificador óseo y su riesgo de originar ONMRM. (*Tabla 4*)

Tabla 4. Agentes modificadores óseos y riesgo de ONMRM.

Medicamento	Indicación	Ruta	Dosis (mg)	Tiempo de administración	Frecuencia de ONMRM
Denosumab	Metástasis óseas de tumores sólidos	Subcutáneo	120	Cada 4 semanas	0.7-6.9
	Tratamiento adyuvante	Subcutáneo	60	Cada 6 meses	0

Fuente: Yarom, N., Shapiro, C., Peterson, D. Poznak, C., Bohlke, K., Ruggiero, S., Migliorati, C., Khan, A., Morrison, A., Anderson, H., Murphy, B., Johnson, D., Mendes, R., Beadle, B., Jensen, S. & Saunders, D. Journal of Clinical Oncology 2019 37:25, 2270-2290.

4.8.3 Antiangiogénicos

Los agentes antiangiogénicos son cada vez más utilizados como fármacos contra el cáncer para el tratamiento de carcinomas de células renales, gastrointestinales, tumores y otros tumores sólidos. Las drogas interfieren con la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la inhibición de cascadas de señalización de angiogénesis, como lo es, la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (Bevacizumab y Aflibercept), objetivo mecanicista de señalización de rapamicina (Temsitrolimus y Everolimus), o receptor señalización de tirosina quinasa (Sunitinib y Sorafenib).⁴

4.8.3.1 Bevacizumab:

Este fármaco actúa reduciendo la acción de los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cual es fundamental para la formación, supervivencia y autorregulación de los osteoclastos, produciendo a su vez, una disminución de la

angiogénesis. Es por esta razón, que, al momento de percibir algún desarreglo de dicho factor, ocurre una disminución de la capacidad de reparación ósea.¹⁵

4.8.3.2 Aflibercept:

Este medicamento antiangiogénico actúa siendo un receptor de VEGF señuelo soluble. Es potencialmente capaz de producir ONMRM y suele utilizarse en pacientes con cáncer colorrectal avanzado.⁴

4.8.3.3 Everolimus, Temsirolimus:

Estos medicamentos son administrados mayormente en pacientes con cáncer y para la prevención de rechazo de órganos sólidos, como agentes inmunosupresores. Se encargan de la inhibición del complejo mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos).¹⁵

4.8.3.4 Sunitinib:

Fármaco oral que provoca una reducción de la angiogénesis. Actúa inhibiendo la señalización de las células al combinarse con múltiples receptores de la tirosina quinasa (RTK). Los inhibidores de la tirosina quinasa llegan a los macrófagos que tienen un efecto sobre los monocitos para lograr la inhibición de los osteoclastos dentro del circuito de retroalimentación del desarrollo osteoclástico.⁴

4.8.3.5 Talidomida:

Este fármaco antiangiogénico es utilizado mayoritariamente en pacientes con mieloma, los cuales son sometidos también a tratamiento con Bifosfonatos orales y, por lo tanto, presentan riesgo de padecer ONMRM.¹⁷

La osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos es un efecto conocido y raro de estos agentes, posiblemente como resultado de su interacción en la curación de heridas o diferenciación y supervivencia de osteoclastos. Las autoridades de aprobación de medicamentos (Administración de Alimentos y Medicamentos, Agencia Europea de Medicamentos) han incluido advertencias de seguridad en las etiquetas de los medicamentos de Bevacizumab, Aflibercept y Sunitinib debido al riesgo de ONMRM. ⁴

4.9 MODALIDADES DE TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.

El principal objetivo del tratamiento para individuos que poseen osteonecrosis mandibular relacionada a medicamentos consiste principalmente en lograr el control de la infección de los tejidos duros y blandos, así como disminuir la aparición o progresión de necrosis ósea para conseguir una cicatrización óptima de las heridas.⁴ La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales y la Revista de la Asociación Dental Americana (JADA, por sus siglas en inglés) determinaron estrategias de tratamiento para cada estadio de la ONMRM.²¹ (*Tabla 5*)

Tabla 5. Tratamiento de la ONMRM según su estadio por la AAOMS y JADA.

Estadio	Tratamiento
En riesgo	No hay tratamiento indicado. Instrucción de higiene oral y educación. Eliminar cualquier causa que provoque inflamación dental.
Estadio 0	Tratamiento sintomático. Uso de medicamentos para control del dolor crónico y control de la infección. Control de factores locales como caries y enfermedad periodontal.
Estadio 1	Enjuague bucal: Clorhexidina al 0.12%, 3 veces al día. Motivación, instrucción de higiene oral y

	educación. Seguimiento clínico.
Estadio 2	<p>Enjuague bucal: Clorhexidina al 0.12%, 3 veces al día.</p> <p>Tratamiento sistémico con antibiótico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Penicilina V-K 500 mg, 4 veces al día continuo o hasta que el dolor e infección esté controlado. <p>Alérgico a penicilina o no responden a esta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doxiciclina 100 mg, una vez al día o hasta que el dolor e infección se controlen. - Levofloxacin 500 mg, una vez al día durante la fase sintomática. - Azitromicina 500 mg, una vez al día durante la fase sintomática. <p>Educación e instrucciones de higiene oral. No se recomienda realizar desbridamiento por el riesgo de exposición de hueso.</p>
Estadio 3	<p>Mismo tratamiento que el estadio 2. Se hace necesario la resección ósea (alveolectomía) o en casos muy extremos mandibulectomía.</p>

Fuente: Cortés, M., Fernández, R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico, y tratamiento. Rev. CES Odont 2016; 29(2): 65-77.

Dependiendo del estadio de la patología Rollanson et al.³⁵ han propuesto diferentes estrategias para hacer frente a la misma, haciendo una clasificación basada en: tratamientos conservadores clásicos de cicatrización de heridas, tratamientos quirúrgicos y tratamientos “complementarios”.

-Tratamientos conservadores: Consisten en enjuagues bucales desinfectantes como, por ejemplo, solución salina, clorhexidina, cloro o peróxido. Realizar terapia antibiótica ya sea local, sistémica o ambas; así como llevar a cabo una terapia antifúngica.

-Tratamientos quirúrgicos: Entre estos están el desbridamiento quirúrgico, eliminación del secuestro, procedimientos quirúrgicos de drenaje del seno (antrostomía); extracción de dientes dentro del hueso osteonecrótico, manejo de implantes;

resección ósea; cierre de heridas quirúrgicas, cirugía reconstructiva, injertos; cirugía asistida por láser; y cirugía asistida por fluorescencia.

-Tratamiento no quirúrgico adyuvante: Algunas opciones para la realización de tratamientos complementarios son la realización de terapia con oxígeno hiperbárico; pentoxifilina y tocoferol (vitamina E); ozonoterapia; terapia con láser de bajo nivel (LLLT) para bioestimulación, alivio del dolor, tratamiento antiinflamatorio; plasma rico en plaquetas; paratiroides hormona y teriparatida; y proteína morfogenética ósea (BMP).³⁵

Se podría decir que actualmente no existe un tratamiento que haya sido 100% exitoso con los pacientes que poseen ONMRM. La utilización de antibióticos, analgésicos/antiinflamatorios y antisépticos orales para esta patología ha mejorado la calidad de vida de los pacientes, pero no han sido totalmente exitosos para la curación. Dentro de los tratamientos recientes anteriormente nombrados que han proporcionado muy buen resultado han sido el plasma rico en plaquetas y la teriparatida, mediante los cuales se ha logrado una regeneración ósea bastante completa. Sin embargo, resulta necesario realizar más investigaciones sobre el uso de la teriparatida debido al reducido número de casos que han sido reportados con su uso. Por otra parte, el uso de plasma tiene más tiempo implementándose y es muy utilizado en la actualidad.⁶

4.10 MEDIDAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA ASOCIADA A MEDICAMENTOS.

La prevención de esta patología no empieza en el consultorio dental, sino en el consultorio médico, por lo que es responsabilidad del médico especialista brindar al paciente la orientación necesaria sobre el fármaco que está indicando y, además

referir al odontólogo para cerciorarse que la condición bucodental que presenta es idónea para poder empezar a recibir el tratamiento con antirresortivos.³⁶

La AAOMS indica que previo al inicio de un tratamiento con antirresortivos el paciente debe de ser sometido a una revisión bucodental exhaustiva, las piezas dentales que poseen pronóstico dudoso deben de extraerse, todo procedimiento invasivo debe de realizarse, y la salud periodontal del paciente debe estar óptima. Otro aspecto importante es que el farmacéutico que proporciona el medicamento debe de tomarse su tiempo para explicarle al paciente con lujo de detalles la manera correcta de utilizar los antirresortivos y concientizar sobre la importancia de realizarse chequeos dentales profundos previos al tratamiento; así como fomentar las visitas rutinarias al dentista para mantener en un buen estado la cavidad bucal y evitar la necesidad de realizar tratamientos dentales invasivos.⁶

Es aconsejable poseer una guía para el manejo en la consulta odontológica en pacientes que van o están siendo medicados con antirresortivos o antiangiogénicos orales e intravenosos. Es importante seguir una serie de procedimientos preventivos ya que estos ayudan a reducir el riesgo de desarrollar ONMRM. (*Tabla 6*) Una buena comunicación entre médico, odontólogo y paciente es importante, pero también la educación al paciente sobre el posible riesgo de desarrollar dicha patología.²¹

Tabla 6. Procedimientos preventivos para reducir el riesgo de desarrollar ONMRM.

Antes de la administración de medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos	Durante la administración de medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos
1. Examen radiográfico tanto radiografía panorámica como periapicales. 2. Eliminar focos de infección para prevenir procedimiento en un futuro cercano: <ul style="list-style-type: none"> - Cirugías periodontales. - Endodoncia. - Exodoncias. 	1. Examen radiográfico (radiografía panorámica y periapicales) 2. Instrucción de higiene oral y motivación. 3. Control de caries. 4. Tratamiento endodóntico no quirúrgico si es necesario. 5. Si los dientes no son restaurables por caries el

<ul style="list-style-type: none"> - Prótesis (eliminar áreas dónde está produciendo mayor presión o fricción) - Control de caries. <ol style="list-style-type: none"> 3. Proceso de cicatrización de 1 mes. 4. Instrucción de higiene oral y motivación. 5. Terapia antibiótica para pacientes con cáncer. 6. Controles periódicos. 7. Estos medicamentos deben de iniciar una vez terminado el tratamiento odontológico completo. 	<p>tratamiento endodóntico no quirúrgico y la amputación de la corona es la mejor opción.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Si los dientes poseen movilidad grado 1 y 2 la indicación es la ferulización. 7. Si la movilidad es mayor a 3 existe una alta posibilidad de que la osteonecrosis esté presente y el absceso y granulación estén tapando el hueso expuesto. En estos casos la única opción sería la extracción y la terapia antibiótica.
--	--

Fuente: Cortés, M., Fernández, R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico, y tratamiento. Rev. CES Odont 2016; 29(2): 65-77.

4.10.1 Suspensión farmacológica para la prevención de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos

Se recomienda calificar a los pacientes según el riesgo, los que se encuentran en la categoría de bajo riesgo son aquellos que siguen tratamientos con BF orales o BF IV en concentraciones bajas para osteoporosis, osteopenia o enfermedad de Paget. Los pacientes de alto riesgo son aquellos que están medicados con fármacos IV de altas concentraciones por cáncer, mieloma múltiple y metástasis ósea. Al enfrentarse ante un paciente que se encuentra bajo terapia farmacológica ya sea con BF, Denosumab o antiangiogénicos y este precise de procedimientos dentales invasivos, la literatura plantea que:¹

La opción terapéutica sería la suspensión temporal del medicamento, proceso también llamado “vacaciones farmacológicas”, en paciente crónicos con el fin de reducir la probabilidad de efectos secundarios adversos, por tanto, el odontólogo debe solicitar la evaluación y posible interrupción del tratamiento con antirresortivos o antiangiogénicos.

En el caso de los Bifosfonatos, diversos autores afirman que la suspensión va a depender del estado sistémico del paciente, sin embargo, se plantean periodos

variables de suspensión farmacológica de un día antes, dos meses antes, tres meses antes, tres a seis meses antes y, de uno a dos meses después de la cirugía, dependiendo de la condición del individuo.³⁷

En aquellos pacientes con terapia antirresortiva que padezcan de osteoporosis u osteopenia se ha generado gran controversia en cuanto a las vacaciones farmacológicas de los Bifosfonatos orales o Denosumab.⁸

Para aquellos pacientes con osteoporosis que requieran un procedimiento oral invasivo, se recomienda la suspensión del BF oral o IV al menos tres a cuatro meses antes de la intervención, con el objetivo de evitar la aparición de ONM al permitir que se normalicen los marcadores de resorción ósea y la capacidad de cicatrizar adecuadamente la zona de hueso afectada.³⁷

De igual manera, la AAOMS afirma que, aunque los datos no sean suficientes para refutar las vacaciones de los medicamentos, mencionan que sí existe un beneficio en aquellos pacientes osteoporóticos de alto riesgo que estén tomando BF orales, si los medicamentos son suspendidos al menos 2 meses antes de la realización del procedimiento dental invasivo.¹

Al mismo tiempo, el Consejo de Asuntos Científicos de la Asociación Dental Estadounidense realizó una revisión y sugirió que los pacientes que recibían dosis acumuladas más bajas de BF (menor a 2 años) o Denosumab podrían continuar dicha terapia antirresortiva durante el tratamiento dental invasivo.⁸

Por otra parte, en el caso de pacientes oncológicos que reciben terapia antirresortiva mensual por vía intravenosa, estos presentan un riesgo mayor de desarrollar ONM después de un procedimiento dental invasivo, por lo tanto, estas técnicas deben

evitarse si es posible. En el caso de que se desarrolle osteonecrosis, el oncólogo puede considerar la suspensión de la terapia antirresortiva hasta que se produzca el cierre de los tejidos blandos, según el estado de la enfermedad. Cabe destacar que, a diferencia de los BF, los efectos antirresortivos del Denosumab deben disiparse en su mayoría dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del fármaco.¹

En el caso de la terapia antiangiogénica en la prevención o tratamiento de la ONMRM no existe mucha data que apoye o refute el cese o no de dichos medicamentos.⁸

La suspensión de los diferentes medicamentos para la prevención de la aparición de la ONMRM difiere entre varios autores según lo expresado en el artículo de Puche et al.¹⁷ (tabla 7)

Tabla 7. Recomendaciones de vacaciones de medicamentos para la prevención de ONMRM

Autores	Recomendaciones sobre suspensión y reanudación
<p>Fusco et al.</p> <p>Di Fede et al.</p>	<p>Pacientes no oncológicos: Bifosfonatos: 1 semana antes; 4-6 semanas después. Denosumab: no se suspende.</p> <p>Pacientes oncológicos: Bifosfonatos: 1 semana antes; 4-6 semanas después. Denosumab: 1 semana antes; 4-6 semanas después. Bevacizumab: 6-7 semanas antes; 4-6 semanas después. Sunitinib: 1 semana antes; 4-6 semanas después. Everolimus: 1 semana antes; 4-6 semanas después.</p>
<p>Otto et al.</p>	<p>Bifosfonatos y denosumab: pacientes oncológicos; se suspende 2-3 meses antes de la intervención quirúrgica.</p>
<p>Yoneda et al.</p>	<p>Bifosfonatos: pacientes con osteoporosis medicados más de 4 años, sin riesgo de fractura y con riesgo de MRONJ; se suspende 2 meses antes de la cirugía. Denosumab: pacientes con osteoporosis; no se</p>

	suspende.
--	-----------

Fuente: Puche M, Campagna C, Fontana M, Jorquera E, Alonso G, Caputo G, Sansone F, Porcel M, Aguado C. Agentes antirresortivos y antiangiogénicos y su relación con la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. 2019

Por otra parte, se cuestionan las vacaciones farmacológicas de la terapia antirresortiva al evidenciar los grandes beneficios de la misma para la salud general del paciente, debido a que esta previene o reduce los “eventos óseos”, así como el riesgo de fracturas patológicas, teniendo en cuenta que la suspensión medicamentosa no es una medida infalible para la prevención de ONMRM.¹

5. MARCO METODOLÓGICO

5.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Este estudio es de diseño no experimental ya que no se construye ninguna situación, sino que se observan situaciones existentes. Está basado en conceptos, variables, sucesos y contextos que se dan sin que el investigador altere el objeto de investigación. Es un diseño eficiente debido a que permite aumentar la precisión y el poder de una estimación y generalización de los resultados y, a su vez, realizar una evaluación exhaustiva y estricta de la información publicada.³⁸

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Se tratará de un estudio de tipo descriptivo en el que se evaluarán a través de diferentes bases de datos, artículos científicos que analicen las variables en cuestión relacionadas con el uso de medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos y su efecto de ocasionar osteonecrosis mandibular. Este tipo de estudio está basado en la selección de la información relevante y necesaria relacionada con el problema de investigación.³⁹

Se analizaron revistas y artículos en los idiomas español e inglés con información de gran relevancia acerca del tema en cuestión, la osteonecrosis mandibular relacionada a medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos. Los estudios de esta investigación fueron seleccionados mediante estrategias de búsqueda bibliográfica en las bases de datos PUBMED, Cochrane, SCielo, Biomed Central, Medscape, ScienceDirect, entre un rango de año de 2014 a 2021, utilizando las siguientes palabras clave: osteonecrosis mandibular, antirresortivos, antiangiogénicos.

5.3 MÉTODO DE ESTUDIO

El método a utilizar es análisis y síntesis, consiste en la separación de las partes, organizando los datos con el fin de estudiarlos de forma individual (análisis), y la recolección racional de elementos dispersos para estudiarlos en su totalidad (síntesis). Se considera como una estrecha unión que existe entre la recolección de los datos y su análisis, con este se analizan los resultados obtenidos, se estudian y se da una explicación del fenómeno observado.⁴⁰

Este método permite analizar, describir y evaluar diversas literaturas sobre el tema correspondiente, con el fin de adquirir los datos requeridos para el cumplimiento de los objetivos de la investigación.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.4.1 Criterios de inclusión

El respectivo diseño de la investigación se basó en: revisiones sistemáticas, estudios in vivo, revisiones de la literatura y meta-análisis. Contando con publicaciones en un periodo de 2014 a 2021, en los idiomas español e inglés, siendo artículos de acceso abierto y solicitud directa de los autores.

Se revisaron artículos con información relevante acerca de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos, modalidades de tratamiento actualizadas para la osteonecrosis de la mandíbula, comparación entre medicamentos intravenosos y orales causantes de osteonecrosis mandibular y prevalencia de la osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos.

5.4.2 Criterios de exclusión

Investigaciones que no cumplan con el periodo de tiempo determinado, tengan un enfoque diferente al tema a tratar, que no sean en español o inglés.

6. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Los pacientes que presentan enfermedades como osteoporosis o cáncer que están siendo o han sido sometidos a tratamientos con medicamentos antirresortivos, inhibidores de RANK-L (Denosumab) e inhibidores de angiogénesis, son más propensos a desarrollar osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos (ONMRM), debido a esto resulta necesario el conocimiento de mejores prácticas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de dicha patología.

7. DISCUSIÓN

La osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos (ONMRM), anteriormente conocida como osteonecrosis mandibular por Bifosfonatos (ONMB), fue reportada en el año 2003 por Marx, Migliorati y Pogrel en aquellos BF que poseían nitrógeno en su estructura como el Alendronato, el Pamidronato y el Ácido Zoledrónico. Estos autores afirmaban que este síndrome estaba caracterizado por la aparición de hueso expuesto y necrótico en la mandíbula, después de la realización de una exodoncia, o en relación con úlceras por decúbito de prótesis dentales asociándose en un principio solo a terapias antirresortivas con Bifosfonatos nitrogenados.³⁶ Sin embargo, de acuerdo con Ruggiero et al.⁸ fue a partir del año 2014 donde se empezó a utilizar la nomenclatura osteonecrosis mandibular relacionada con el uso de medicamentos (ONMRM), debido a que se concretó que fármacos inhibidores del ligando RANK-L, como el Denosumab, y diversos antiangiogénicos también podían causar esta condición.

Anagnostis y Stevenson¹¹ evidenciaron en su estudio que los pacientes que reciben antirresortivos por vía intravenosa padecían de hasta un 0.35% de riesgo de padecer ONMRM. Esto se correlacionó con otro estudio realizado por Chan et al.⁴¹ en el Reino Unido, el cual informó acerca de un riesgo de hasta 0.3% de padecer ONMRM en dichos pacientes. Por otro lado, Cortes y Fernández²¹ exponen que los pacientes que reciben antirresortivos por vía oral presentan un riesgo menor (menos del 1%) de padecer ONMRM debido a su baja absorción, con esto se corrobora que los pacientes que son tratados con antirresortivos por vía intravenosa poseen un mayor riesgo de padecer osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos que aquellos que reciben terapia antirresortiva por vía oral.

Con relación a los factores de riesgo más relevantes de esta condición Fernández et al.¹ afirmaron que algunos de estos son: el uso de fármacos antirresortivos, inhibidores de RANK-L o antiangiogénicos, enfermedad periodontal, una duración del tratamiento mayor a 3-4 años y la vía IV de la medicación. Así mismo Foncea et al.⁴² coinciden en que la vía de administración intravenosa aumenta el riesgo de desarrollar ONMRM y favorece su presentación en estadios más avanzados; considerando también como factores de riesgo la duración y frecuencia del tratamiento. Por otra parte Raziz et al.⁴³ y Hallmer⁴⁴ concuerdan en sus estudios en que la enfermedad periodontal o dental localizada puede ser también un factor precedente de la aparición de ONMRM confirmando lo mencionado anteriormente por Fernández et al.¹

A su vez, Gerard et al. mencionaron como factores locales de riesgo los procedimientos dentales invasivos, y junto al resto de investigadores como: Son et al., Pelaz et al., Jimenez et al. y Wang et al., describieron que la ONMRM en los pacientes se originó luego de someterse principalmente a extracciones dentales, seguido de traumas protésicos.⁴⁵ Concordando con Nicolatou-Galitis et al.⁵ los cuales mencionaron como factores de riesgo locales de la ONMRM traumatismo en el hueso o tejido blando, añadiendo también la infección local.

En relación a la fisiopatología de la osteonecrosis mandibular relacionada con los medicamentos, Ruggiero et al.⁸ explicaron que los fármacos antirresortivos, actúan inhibiendo la diferenciación y la función de los osteoclastos, provocando así un aumento en la apoptosis, lo que conduciría a una disminución de la reabsorción y remodelación óseas. Sin embargo, Yamashita et al.⁴⁶ postulaban que la osteonecrosis mandibular era considerada clásicamente una interrupción del suministro vascular o una necrosis avascular; por lo tanto, apoyaban que la inhibición de la angiogénesis

fuera una de las principales hipótesis en la fisiopatología de la ONMRM. Concluyendo con que ambos grupos de medicamentos, tanto antirresortivos como antiangiogénicos juegan un papel importante en la fisiopatogenia de la ONMRM.

Por otra parte, Fliefel et al.²² plantearon la hipótesis de que la sumatoria de la inhibición de la actividad osteoclástica, la supresión del recambio óseo, la infección local, y la propagación del micro-trauma dan lugar a la necrosis con exposición ósea como un efecto tardío. Esto se correlaciona con lo expuesto por Fernández et al.¹ quienes sugirieron la hipótesis de que una ruptura de la mucosa oral conlleva a la entrada de bacterias e infección local, lo que en conjunto con una deficiente remodelación ósea produciría la necrosis. Teniendo dos escenarios diferentes: uno en el que el hueso posee altas concentraciones de antirresortivos y otro en el que se produce una alta actividad osteoclástica debido a infección bacteriana.⁴⁷

Ruggiero et al.⁴⁸ y Sigua-Rodríguez⁴⁹ et al. expusieron que una persona es diagnosticada con ONMRM cuando presenta las siguientes características: tratamiento actual o previo con antirresortivos o agentes antiangiogénicos, hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial que no sanó dentro de las 8 semanas posteriores a la identificación por parte de un proveedor de atención médica, ningún antecedente de radioterapia en las mandíbulas y ninguna evidencia de enfermedad metastásica en los maxilares. Asimismo la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales y el Grupo de Trabajo Internacional sobre Osteonecrosis de la Mandíbula evidencian estas características clínicas para diagnosticar dicha condición.⁸

Con relación a las modalidades de tratamiento Yoneda et al.⁵⁰ establecen que no existe una terapia que elimine el origen de la condición, sino que con el tratamiento

se busca detener la infección y el progreso de la enfermedad. A su vez, Morrison et al.¹⁶ manifiestan que no existe un tratamiento probado y cómodo para las diversas etapas de la enfermedad. De igual forma, Barquero⁶ confirma que no existe un tratamiento que actualmente haya sido 100% efectivo con los diferentes casos de ONMRM. Coincidiendo en que el manejo de pacientes con ONMRM es muy variable y con un pronóstico inseguro. A pesar de esto, la AAOMS y la JADA establecieron procedimientos de tratamientos de acuerdo con el estadio de la lesión.²¹ La mayoría de los estudios, como el de Castro et al., Lorz y Goodday et al. concuerdan con lo dicho por estas dos entidades, además, mencionan que existen tratamientos novedosos que actualmente están dando muy buenos resultados como: el plasma rico en plaquetas y la teriparatida, mediante los cuales se ha logrado una regeneración ósea bastante completa.⁶

En cuanto a la prevención la AAOMS⁸ y el Programa de eficacia de la clínica dental de Escocia (SDCEP)¹⁴ determinaron que los médicos deben orientar a sus pacientes que dejen de fumar y reduzcan la ingesta de alcohol. Así como que los pacientes deben ser remitidos a un odontólogo para obtener una autorización dental para descartar y tratar cualquier enfermedad dental antes de comenzar la terapia antirresortiva o antiangiogénica. Esta información fue respaldada por los estudios de Dimopoulos et al. y Vandone et al. en los cuales demostraron que los pacientes que recibieron tratamiento dental preventivo antes de comenzar la terapia antirresortiva o antiangiogénica tuvieron una reducción significativa en el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos.⁵¹

Existen controversias por parte de diversos autores en cuanto a la suspensión farmacológica de antirresortivos orales e intravenosos en pacientes osteoporóticos;

Matsumoto et al.⁵² exponen que se deben de suspender un día antes, Ruggiero et al.⁸ dos meses antes, Kim et al.⁵³ expresan de tres a seis meses antes y Saia et al.⁵⁴ de uno a dos meses después de la cirugía en pacientes medicados con bifosfonatos. Sin embargo existe una concordancia entre dichos autores ya que estos refieren que el tiempo de suspensión del medicamento es variable y dependerá del estado sistémico del paciente.

La AAOMS menciona que existe un cierto beneficio en pacientes osteoporóticos de alto riesgo al suspender los medicamentos dos meses antes de cualquier procedimiento invasivo.⁸ Mientras que el Grupo de Trabajo Internacional sobre Osteonecrosis de la Mandíbula recomienda la suspensión de la terapia antirresortiva después del tratamiento dental, ya que la absorción de BF se incrementa en los sitios con lesión ósea local. Por esta razón, la suspensión de la terapia antirresortiva después de la cirugía, pudiese reducir la precipitación de BF en los maxilares.¹

Boquete-Castro et al.³³ postulan que el Denosumab es un medicamento que no se incorpora al hueso a diferencia de los BF, por tanto, los efectos en el recambio óseo son rápidamente reversibles con su suspensión, y el efecto en la remodelación ósea parece disminuir dentro de los 6 meses posteriores al cese del tratamiento. Por otra parte Yoneda et al.⁵⁰ expresan que el Denosumab no debe ser suspendido en pacientes con osteoporosis.

En el caso de los medicamentos antiangiogénicos Fernández et al.¹ y Ruggiero et al.⁸ describen que no existen protocolos precisos en el tiempo de suspensión de estos medicamentos.

Esta investigación pretende aportar conocimientos a los profesionales de las ramas de la salud con el fin de que estos puedan diagnosticar de forma temprana la patología

y así tomar medidas preventivas al respecto para proporcionar un manejo adecuado y seguro, brindando así una mejor calidad de vida a los pacientes y evitando complicaciones futuras. Al mismo tiempo pretende informar al profesional odontólogo de cuales son los medicamentos específicos que podrían desencadenar una ONMRM.

8. CONCLUSIONES

La osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos es poco común, sin embargo, sus consecuencias pueden afectar de forma severa a la salud y calidad de vida del individuo.

La osteonecrosis de los maxilares no es un efecto colateral exclusivo y relacionado únicamente con los bifosfonatos, también está asociado con otros medicamentos como los antiangiogénicos.

Los pacientes medicados con antirresortivos intravenosos poseen más riesgo de padecer ONMRM ya que estos medicamentos presentan mayor biodisponibilidad y capacidad de acumularse en la superficie ósea.

Los pacientes sometidos a procedimientos dentales invasivos como: extracciones dentales, implantes dentales, endodoncias, apicectomías o que sean portadores de prótesis mal adaptadas y a su vez sean tratados con medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos tienen un mayor riesgo de desarrollar ONMRM.

No existe un tratamiento cien por ciento efectivo y probado para los diferentes casos de la ONMRM y el mismo dependerá del estadio de la patología. Por tanto, un diagnóstico oportuno por parte del odontólogo dará como resultado un mejor pronóstico en el tratamiento de la condición.

La suspensión farmacológica dependerá del estado sistémico del paciente a tratar, no existiendo un protocolo certero hasta el momento para la misma.

9. RECOMENDACIONES

Realizar más estudios de ensayos clínicos puesto que existen pocos datos acerca de la situación actual de pacientes que presentan osteonecrosis de la mandíbula asociada a medicamentos. Esto logrará desarrollar un plan estratégico de salud que permita prevenir, diagnosticar y tratar esta patología de forma certera y segura.

Educar a los profesionales de la salud sobre los riesgos existentes en pacientes que consumen medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos para la posterior realización de cualquier procedimiento dental invasivo, de manera que su uso sea responsable y consciente.

Incorporar acciones de comunicación interdisciplinaria entre médicos y odontólogos permitiendo una correcta atención de pacientes que son tratados con antirresortivos y antiangiogénicos.

Implementar charlas o material educativo destinados a los estudiantes de odontología de la clínica de UNIBE para que estos estén informados y puedan obtener conocimientos acerca de los medicamentos utilizados en pacientes con osteonecrosis mandibular, así como el manejo y diagnóstico de este tipo de condición.

Desarrollar un plan de atención odontológica en pacientes que poseen prescripción de antirresortivos y antiangiogénicos de tal manera que se minimicen los factores locales de la ONMRM que pudieran ser provocados por las acciones clínicas de dichos profesionales.

Hacer ensayos clínicos que evidencien la factibilidad de la suspensión del medicamento y demuestren el tiempo exacto a seguir para lograr la prevención de la ONMRM.

Fomentar las visitas rutinarias al odontólogo en pacientes que estén recibiendo o que vayan a recibir terapia antirresortiva y antiangiogénica para evitar la realización de procedimientos dentales invasivos en un futuro.

Realizar más investigaciones acerca de pacientes que utilizan medicamentos antiangiogénicos debido a la información limitada al respecto.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández E, Padilla P, Reyes C, Lisboa, D. Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general. [Internet]. scielo.sa.cr 2018 [citado el 27 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/odov/n29/1659-0775-odov-29-19.pdf>
2. Moreno H. Osteonecrosis Maxilar inducida por Bisfosfonatos: Epidemiología y caracterización clínica. Revisión bibliográfica. [Internet]. Repositorio.ug.edu.ec. 2021 [citado el 27 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/52380/1/3664MORENOhenry.pdf>
3. Mücke T, Krestan C, Mitchell D, Kirschke J, Wutzl A. Bisphosphonate and Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. [Internet]. Thieme-connect.com. 2016. [citado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-15923672>
4. Beth-Tasdogan N, Mayer B, Hussein H, Zoilk O. Interventions for managing medication- related osteonecrosis of the jaw. [Internet]. cbi.nlm.nih.gov 2017 [citado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012432.pub2/epdf/full>
5. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes R, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment [Internet]. Ooojournal.net. 2019 [citado el 12

de febrero de 2021]. Disponible en:

<https://www.oooojournal.net/action/showPdf?pii=S2212-4403%2818%2931193-3>

6. Barquero J. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos. [Internet]. scielo.sa.cr 2016 [citado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/odov/n25/1659-0775-odov-25-5.pdf>

7. Avendaño M, Zeni S, Poletto A. Diagnóstico temprano de osteonecrosis de la mandíbula relacionada a la medicación (MRONJ). [Internet]. ezproxy.unibe.edu.do 2020 [citado el 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ezproxy.unibe.edu.do:2191/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=b062475e-3446-43fe-ad9a-20aa950aeeb8%40sessionmgr101>

8. Ruggiero S, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. [Internet]. joms.org 2014 [citado el 27 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.joms.org/article/S0278-2391\(14\)00463-7/pdf](https://www.joms.org/article/S0278-2391(14)00463-7/pdf)

9. Dodson TB. The frequency of medication-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors. [Internet]. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov 2015 [citado el 27 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362367/>

10. Tanna N, Steel C, Stagnell S, Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. [Internet]. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov 2017 [citado el 27 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126996/>

11. Anagnostis P, Stevenson J. Bisphosphonate drug holidays--when, why and for how long? [Internet]. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov 2015 [citado el 27 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507608/>
12. Mücke T, Krestan C, Mitchell D, Kirschke J, Wutzl A. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. [Internet]. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov 2015 [citado el 27 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27741546/>
13. Padilla M, Puebla A, Roles C. Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos. Revisión de la literatura. [Internet]. medigraphic.com 2016 [citado el 27 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp163d.pdf>
14. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. [Internet]. sdcep.org.uk 2017 [citado el 27 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/SDCEP-Oral-Health-Management-of-Patients-at-Risk-of-MRONJ-Guidance-full.pdf>
15. Ayala D, Miranda J, Torres Y, Uribe A. Actualización de medicamentos asociados a necrosis avascular de los maxilares. Perspectiva y revisión de literatura [Internet]. Medigraphic.com. 2020 [citado el 27 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2020/od204d.pdf>
16. Morrison A, Khan A, Tetradis S, Peters E. Osteonecrosis of the Jaw: An Update for Dentists. [Internet]. jcda.ca 2015 [citado el 28 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://jcda.ca/article/f19>

17. Puche M, Astié C, Fontana M, Jorquera E, Alonso G, Caputo G, Sansone F, Porcel M, Aguado C. Agentes antirresortivos y antiangiogénicos y su relación con la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. [Internet]. docs.bvsalud.org 2019 [citado el 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1016110/puche-agentes-antirresortivos-y-antiangiogenicos-y-su-relacion.pdf>
18. Fleisher, K., Kontio, R. and Otto, S., 2016. Antiresortive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)—a Guide to Research. 1era ed.
19. Gavaldá C, Bagán J. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov 2016 [citado el 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4867198/>
20. Khan A, Morrison A, Hanley D, Felsenberg D, McCauley L, O’Ryan F et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus [Internet]. Asbmr.onlinelibrary.wiley.com. 2015 [citado 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jbmr.2405>
21. Cortés M, Fernández R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. [Internet]. scielo.org.co 2016 [citado el 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v29n2/v29n2a08.pdf>
22. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch j, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. [Internet]. sciencedirect.com 2015

[citado el 28 de mayo de 2021]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0901502715000582>

23. Navarro D. Remodelado óseo: funciones y diana terapéutica para la osteoporosis. [Internet]. scielo.sld.cu 2020 [citado el 28 de mayo de 2021]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-29532019000100046&script=sci_arttext&tlng=pt

24. Coloma J, Ros C, Castelo-Branco C. Osteoporosis. Fisiología y patología. [Internet]. revistamedica.org 2014 [citado el 28 de mayo de 2021]. Disponible en:
<http://ww.revistamedica.org/index.php/revcog/article/download/542/451>

25. He L, Sun X, Liu Z, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov 2020 [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7578793/>

26. Negri S, Faris P, Berra-Romani R, Guerra G, Moccia F. Endothelial Transient Receptor Potential Channels and Vascular Remodeling: Extracellular Ca²⁺ Entry for Angiogenesis, Arteriogenesis and Vasculogenesis. [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov 2020 [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6985578/>

27. Wang Z, Zhao Y, An Z, Li W. Molecular Links Between Angiogenesis and Neuroendocrine Phenotypes in Prostate Cancer Progression. [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov 2020 [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6985539/>

28. Gacche R, Meshram R. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov 2014 [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836679/>
29. Pabst A, Ziebart T, Ackermann M, Konerding M, Walter C. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov 2014 [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23892503/>
30. Sivoilella S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and Anti-angiogenic Drug-related Osteonecrosis of the Jaw: An Uncommon but Potentially Severe Disease. [Internet]. ar.iiarjournals.org 2014 [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ar.iiarjournals.org/content/33/5/1793.long>
31. Bagan L, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J. Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. [Internet]. medicinaoral.com 2017 [citado el 2 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/22133.pdf>
32. Martínez N, Rubio L, Leco I, Barona C, Martínez J. Exodoncia en pacientes geriátricos con bifosfonatos. [Internet]. scielo.isciii.es 2015. [citado el 2 de junio de 2021] Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000300007
33. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clinical Oral Implants Research*. 2016;27(3):367–75.

34. Yarom, N. Shapiro C, Peterson D, Poznak C, Bohlke K & Ruggiero, S. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Practice Guideline [Internet] ascopubs.org 2019. [citado el 2 de junio de 2021] Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.01186>
35. Rollason V, Laverrière A, MacDonald LCI, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Systematic Review*. 2016;2:CD008455.
36. Picardo, S., Rodríguez, S. & Rey, E. Fundamentos de elección terapéutica: osteonecrosis maxilar asociada a drogas antirresortivas (MRONJ). [Internet]. docs.bvsalud.org. 2021 [citado el 25 de junio de 2021] Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/03/1150415/raao632-articulo2.pdf>
37. Gutiérrez Restrepo J. OSTEONECROSIS DE MANDÍBULA ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS: UNA REVISIÓN [Internet]. [SciELO.org.co](http://www.scielo.org.co). 2014 [citado 25 de junio de 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-246X2013000100010
38. Manterola C, Quiroz G, Salazar P. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. [Internet]. [elsevier.es](https://www.elsevier.es). 2019 [citado el 25 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revistamedica-clinica-las-condes-202-articulo-metodologia-tipos-disenos-estudio-masS0716864019300057>

39. Gutiérrez A, Mez A. Cimentando un proyecto de investigación: la revisión de literatura. [Internet]. uv.es 2015 [citado el 25 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.uv.es/aprenggeom/archivos2/homenaje/10GutierrezA.PDF>
40. Fernández C, Baptista, L. Sexta edición, México, Mc Graw Hill Education, 2014. "p". 157,394-395.
41. Chan B, Yee R, Puvanendran R, Bin Ang S. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov 2018 [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119741/>
42. Foncea C, Von Bischoffshausen K, Teuber C, Ramírez H, Goñi I, Sánchez C et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo. [Internet]. scielo.cl 2020 [citado el 26 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700983&lang=pt
43. Razis E, Galitis O, Galiti D, Sgouros J, Karampeazis A, Migliorati, C. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. [Internet] ooojournal.net 2015 [citado el 27 de junio de 2021]. Disponible en: [https://www.ooojournal.net/article/S2212-4403\(15\)01144-X/pdf](https://www.ooojournal.net/article/S2212-4403(15)01144-X/pdf)
44. Hallmer F, Bjørnland T, Andersson G, Becktor J, Kristoffersen A, Enersen M. Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw. [Internet]

oooojournal.net [citado el 27 de junio de 2021]. Disponible en:
[https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403\(16\)30705-2/pdf](https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403(16)30705-2/pdf)

45. Beth-Tasdogan N, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov 2017 [citado el 27 de junio de 2021]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485859/>

46. Yamashita J, McCauley L. Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. [Internet] sciencedirect.com 2015 [citado el 28 de junio de 2021] Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1532338212700465>

47. Fernández E, González H, Castro A, Lisboa D. Osteología: relevancia de conceptos médicos en el ámbito odontológico. [Internet] scielo.conicyt.cl 2015 [citado el 28 de junio de 2021] Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0719-01072015000100013&script=sci_arttext&tlng=p

48. Ruggiero S. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). [Internet] ncbi.nlm.nih.gov 2014 [citado el 30 de junio de 2021] Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2781180/>

49. Sigua-Rodríguez E, Da Costa R, Ramos A, Alvarez-Pinzon N, Albergaria J. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of the Literature. [Internet] ncbi.nlm.nih.gov 2014 [citado el 10 de julio de 2021] Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020455/>

50. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Urade M, Shibahara T, Toyosawa S. Antiresorptive agent-related

osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. [Internet] ncbi.nlm.nih.gov 2017 [citado el 10 de julio de 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035494/>

51. Dimopoulos M, Kastritis E, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. [Internet] ncbi.nlm.nih.gov 2016 [citado el 10 de julio de 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689864/>

52. Matsumoto A, Masanori S, Rainer S, Yukiko O, Yoshihide M, Pit Jacob V. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. [Internet] link.springer.com. 2017 [citado el 26 de julio de 2021] Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-016-1762-y>

53. Kim YH, Lee HK, Song SI, Lee JK. Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. [Internet] synapse.koreamed.org 2014. [citado el 26 de julio de 2021] Disponible en: <file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/jkaoms-40-206.pdf>

54. Saia G, Blandamuera S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Occurrence of Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. [Internet] sciencedirect.com 2014. [citado el 26 de julio de 2021] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278239109019995>

11. ANEXOS

11.1 CARTA DE APROBACIÓN DEL TEMA DE TRABAJO FINAL DE GRADO

Santo Domingo, D. N.

05/04/2021

A: Dirección Escuela de Odontología
Universidad Iberoamericana.

Asunto: Solicitud aprobación de tema de Trabajo Final de Grado.

Estimados directores de la Escuela de Odontología UNIBE,

Cortésmente nos dirigimos a ustedes con el propósito de someter para su aprobación, el tema de trabajo final de grado *“Osteonecrosis de la mandíbula asociada a medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos: mejores prácticas para la prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión sistemática”* escogido para obtener el título de doctor en odontología.

Este tema ha sido aprobado por el docente titular, Dra. Helen Josefina Rivera Estaba y el docente especializado, Dra. Alexandra Rodríguez Rozón.

El objetivo de este trabajo es: Describir las características clínicas, las mejores prácticas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula asociada a medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos.

La presente se envía para el conocimiento de lugar con fines de aprobación y asentamiento.

Atte:

Laura Patricia Baldera Rodríguez 18-0516

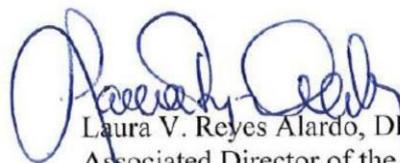
Alma Patricia Baldera Rodríguez 18-0517

Dra. Helen Rivera

Docente Titular



Docente especializado



Laura V. Reyes Alardo, DDS, O.M.S, Ma.E.S.
Associated Director of the Dental School

5 abril 2021

Firma y fecha de aprobación

11. 2 CERTIFICADOS EN ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

Monday, February 22, 2021



CERTIFICACIÓN EN ÉTICA DE INVESTIGACIÓN Comité de Ética en Investigación

Decanato de Investigación Académica UNIBE

Nombre completo Alma Patricia Baldera Rodríguez
Matrícula o código institucional 180517
Correo Electrónico almapatribalr@gmail.com
Carrera: Odontología
Estado del examen Aprobado
Número de Certificación DIAIRB2021-001502
Fecha Thursday, March 18, 2021
Firma Rosa Hilda Cueto

Monday, February 22, 2021



CERTIFICACIÓN EN ÉTICA DE INVESTIGACIÓN Comité de Ética en Investigación

Decanato de Investigación Académica UNIBE

Nombre completo Laura Baldera Rodríguez
Matrícula o código institucional 180516
Correo Electrónico laurabalderarodriguez@gmail.com
Carrera: Odontología
Estado del examen Aprobado
Número de Certificación DIAIRB2021-001503
Fecha Thursday, March 18, 2021
Firma Rosa Hilda Cueto