

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
UNIDAD DE POSTGRADO**



**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO-FARMACOLÓGICO
DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES EN
PACIENTES ADULTOS**

POSTULANTE: Dra. Gabriela Marcela Bernabé Mamani

TUTORES: Dr. Jhonny Luis Neme Amusquivar
Dra. Carla Alejandra Miranda Miranda

**Trabajo de Grado presentado para optar al título de
Especialista Clínica Quirúrgica en Cirugía Bucal
y Estomatología Hospitalaria**

La Paz - Bolivia
2023

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a Dios, a mis padres por su paciencia, cariño, en todo este tiempo de estudio.

A mis hermanas por el apoyo incondicional que me han dado.

Agradecimientos

A la Facultad de Odontología de la Universidad Mayor de San Andrés y a la Unidad de Postgrado por la oportunidad de realizar la Especialidad de Cirugía Bucal y Estomatología Hospitalaria.

A la coordinadora de la Especialidad Dra. Marcia Cruz Villca, Tutor Temático Dr. Jhonny Neme Amusquivar ,Tutor Metodológico Dra. Carla Miranda Miranda quienes con su conocimiento y dedicación me permitieron concluir esta etapa muy importante en mi formación académica.

Índice de Contenidos

Introducción	1
Capítulo I	2
Planteamiento Teórico.....	2
1.1 Antecedentes del Problema de Investigación	2
1.2 Planteamiento del Problema	10
1.2.1 Identificación del Problema	10
1.2.2 Formulación del Problema	10
1.3 Objetivos de la Investigación.....	10
1.3.1 Objetivo General.....	10
1.3.2 Objetivos Específicos	10
1.4 Justificación	10
1.4.1 Relevancia Científica.....	10
1.4.2 Relevancia Social	11
1.4.3 Relevancia Humana	11
1.4.4 Originalidad.....	11
1.4.5 Viabilidad del Estudio Financiera, Institucional de Recursos Humanos	11
1.4.6 Interés Personal:	12
1.5 Diseño Metodológico	12
1.5.1 Tipo de Investigación.....	13
1.5.2 Enfoque de la Investigación	13
1.5.3 Temporalidad.....	13
1.5.4 Estrategias de Búsqueda	14
1.5.5 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	14
1.5.5.1 Criterios de Inclusión	14
1.5.5.2 Criterios de Exclusión:.....	14

1.5.6 Selección de Artículos	15
Capítulo II	16
2 Marco Teórico.....	16
2.1 El hueso.....	16
2.2 Los osteoblastos.....	16
2.3 Los Osteocitos.....	16
2.4 Los Osteoclastos	17
2.5 La Fracción Orgánica	18
2.6 Las Fibras de Colágeno	18
2.7 La Fracción Inorgánica o Mineral	19
2.8 Variantes de Tejido Óseo	19
2.9 El Proceso de Remodelación	20
2.10 Fundamentos Científicos de la Densidad Ósea.....	21
2.11 La Densidad Ósea Radiográfica	22
2.12 Calcio.....	22
2.12.1 El calcio en el hueso:.....	24
2.12.2 El calcio en los dientes:.....	24
2.12.3 Calcio Extra óseo:	25
2.12.4 El calcio a lo largo de la vida:.....	25
2.12.5 Fuentes naturales de Calcio:.....	26
2.12.6 Necesidades de calcio:.....	28
2.12.7 Absorción, Transporte, Almacenamiento y Excreción	28
2.12.8 Funciones del calcio	29
2.12.9 Enfermedades Asociadas con la Reducción de la masa Ósea	33
2.12.9.1 Patogenia de la osteoporosis	33
2.12.10 Morfología de Osteoporosis	34

2.12.11 Manifestaciones clínicas de la Osteoporosis	35
2.12.12 Fármacos Modificadores de Hueso (FMH)	35
2.12.12.1 Bifosfonatos	36
2.12.12.2 Fármacos Modificadores de Hueso en la Práctica Clínica	40
2.12.12.3 Farmacocinética de los Bifosfonatos	43
2.12.12.4 Osteonecrosis en maxilares relacionada a los Bisfosfonatos.....	44
2.12.12.5 Factores de riesgo.....	44
2.12.12.6 Metástasis Ósea y Fármacos Modificadores de Hueso.....	47
2.12.13 Osteonecrosis de los Maxilares Asociados a los Medicamentos	48
2.12.13.1 Historia.....	48
2.12.13.2 Definición de Caso y Estadificación	49
2.12.14 Epidemiología y Factores de Riesgo.....	52
2.12.15 Prevención y Manejo de la Población de Riesgo.....	62
2.12.16 Tratamiento de Osteonecrosis de los Maxilares.....	66
Capítulo III	74
3 3.1 Resultados.....	74
3.1 3.2 Discusión	76
3.2 3.3 Conclusiones y Recomendaciones	77
BIBLIOGRAFÍA.....	79
ANEXOS.....	98
Anexo 1. Tabla 14. Relevancia del manejo quirúrgico de los pacientes afectados por osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos. Un estudio clínico y radiológico prospectivo.	99
Anexo 2. Tabla 15. Manejo de bifosfonatos relacionados Osteonecrosis de la mandíbula con la Membrana de fibrina rica en plaquetas :Caso Clínico.....	104

Anexo 3. Tabla 16. Pentoxifilina y Tocoferol en el Tratamiento de la Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con ácido Zoledrónico en una osteoporosis inducida por corticosteroides:Caso Clínico	107
Anexo 4 -Tabla 17 Concentrados autólogos de plaquetas para el tratamiento y la prevención de la osteonecrosis mandibular relacionada con los bifosfonatos:Revisión Sistemática ..	109
Anexo 5. Tabla 18. Diagnóstico y Manejo de la Osteonecrosis de Mandíbula:Revisión Sistemática	111
Anexo 6. Tabla 19- Tratamiento conservador de la Osteonecrosis maxilar inducida por Bifosfonatos - Reporte de caso	115
Anexo 7. Tabla 20. Estrategias de tratamiento y resultados de la osteonecrosis mandibular relacionada con bifosfonatos (BRONJ) con caracterización de pacientes:Revisión Sistemática	117
Anexo 8. Tabla 21. Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): diagnóstico y manejo en 2015 Revisión Sistemática	119
Anexo 9. Tabla 22. Manejo quirúrgico de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos: revisión de la literatura	121
Anexo 10. Tabla 23.Tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula :Caso Clínico	123
Anexo11.Tabla 24. Revisión sistemática de tratamiento de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos (ONMBPs) Revisión Sistemática	125
Anexo 12. Tabla 24. Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: ¿Es efectiva la aplicación de concentrado de plaquetas autólogas para la prevención y el tratamiento?:Revisión Sistemática	129
Anexo 13. Tabla 26. Tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos utilizando fibrina rica en plaquetas Caso Clínico.....	131
Anexo 14. Tabla 27. Papel de la teriparatida en medicamentos Osteonecrosis de la Mandíbula (MRONJ):Revisión Sistemática	133
Anexo 15. Tabla 28. Pentoxifilina y tocoferol en el tratamiento de pacientes con cáncer con osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: un estudio observacional retrospectivo de una serie de casos.....	135

Anexo 16. Tabla 29. Intervenciones para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular relacionada con la medicación:Revisión Sistemática	138
Anexo 17 - Tabla 30 El papel de la fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF) en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ)Revisión Sistemática	140
Anexo 18 – Tabla 31 Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos	143
Anexo 19 – Tabla 32 Terapias adyuvantes en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos: Revisión Sistemática	144
Anexo 20 -Tabla 33 Protocolo de pentoxifilina y tocoferol para tratar la osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos:Revisión Sistemática	146
Anexo 21– Tabla 34 Informes de casos de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos(MRONJ) tratados con fracción vascular estromal no cultivada y L-PRF:Caso Clínico.....	148
Anexo 22- Tabla 35 Manejo de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (MRONJ) utilizando leucocitos y plaquetas Fibrina (L-PRF) y Fotobiomodulación:Casos Clínicos Estudio Retrospectivo.....	149
Anexo 23 -Tabla 36 Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo:Revisión Sistemática.....	152
Anexo 24 – Tabla 37 Tratamiento conservador de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos refractaria mediante el uso de protocolo PENTO:Caso Clinico	154
Anexo 25- Tabla 38 Fijación de Epi-Mucosa y Fibrina Rica en Plaquetas Autóloga:Caso Clínico.....	156
Anexo 26. Tabla 39. Cilostazol y Tocoferol en el manejo de Medicamentos de Osteonecrosis relacionada de la mandíbula;Caso Clínico.....	160
Anexo 27 -Tabla 40 Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III	162
Anexo 28 – Tabla 41 Caracterización clínico-terapéutica de pacientes diagnosticados con Osteonecrosis en los maxilares relacionada con medicación Casos Clínicos	164

Anexo 29. Tabla 42. Abordaje De La Osteonecrosis De Los Maxilares Con Nuevas Técnicas:
Plasma Rico En Fibrina (PRF).Revisión Sistemática.....167

Anexo 30. Tabla 43. Intervenciones para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular
relacionada con la medicación:Revisión Sistemática169

Índice de Figuras

Figura 1. Células del Hueso	17
Figura 2. Osteoclasto	18
Figura 3. Etapas de la etapa de la remodelación ósea.....	21
Figura 4. Diferencias entre Bifosfonatos y Denosumab.....	36
Figura 5. Tipos de Bifosfonatos.....	37
Figura 6. Mecanismo de Acción de los Bifosfonatos Nitrogenados.....	38
Figura 7. Mecanismo de Acción del Denosumab.....	39
Figura 8. La ingesta de Bifosfonatos por los Osteoclastos en el proceso de reabsorción ósea causa muerte celular (apoptosis).	43
Figura 9. El acumulo de los BFs con nitrógeno oral/ intravenoso. Las dosis repetidas en un periodo continuo son más rápidas en BFs intravenosos que en los orales.....	44
Figura 10. Osteonecrosis Maxilar Bilateral Postexodoncia.....	48
Figura 11. La clasificación de los estadios de MRONJ.....	49
Figura 12. Estadios de la Osteonecrosis.....	51
Figura 13. Características radiológicas de MRONJ.....	55
Figura 14. Diferencias entre radiografía simple (OPG) y TC en paciente con exposición ósea en cuarto cuadrante en relación con p48.....	57
Figura 15. Imagen de Sinusitis.....	58
Figura 16. Imagen de lesión periapical	59
Figura 17. Imagen de Osteomielitis.....	59
Figura 18. Osteoma Periférico de mandíbula (32).....	60
Figura 19. Imagen de Osteosarcoma.....	60
Figura 20. Imagen de Mixoma.....	61
Figura 21. Imagen de Queratoquiste.....	61
Figura 22. . Imagen de ameloblastoma Multiquistico.....	62
Figura 23. Protocolo de cirugía oral para exodoncias en pacientes de riesgo.....	64
Figura 24. Esquema de la diferencia entre resección marginal y segmentaria de mandíbula	67
Figura 25. Instrumentos y dispositivos utilizados en los procedimientos quirúrgicos.....	68
Figura 26. Diagrama de Flujo.....	75

Índice de Tablas

Tabla 1. Esquema de la Clasificación de Misch de densidad ósea	21
Tabla 2. La cantidad de miligramos (mg) de calcio presente en porciones de alimentos. ...	26
Tabla 3. Determinación de la densidad ósea mediante el TAC	27
Tabla 4. Cantidad de calcio que se necesita	28
Tabla 5. Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica y senil	34
Tabla 6. Clasificación de la Osteoporosis según la OMS	35
Tabla 7. FMH y esquemas utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (Adaptado de Ostrón O. et al, 2011). IV: intravenoso, SC: subcutáneo	41
Tabla 8. FMH y esquemas utilizados en el tratamiento de pacientes oncológicos (De Yarom M, et al. 2019) 9. IV: intravenoso, SC:subcutáneo. MRONJ: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws	41
Tabla 9. Diferencias entre osteonecrosis por bifosfonatos orales e intravenosos	45
Tabla 10. Factores de riesgo de ONMRM.....	45
Tabla 11. Estadios de MRONJ (Adaptado de Ruggiero et. al. 2014)	50
Tabla 12. Recomendaciones del Consenso Italiano para la suspensión del tratamiento previo a procedimientos invasivos (Adaptado de Campisi et.al. 2020) (94).....	65
Tabla 13. Según AAMOS y la JADA estrategias de tratamiento para cada estadio del MRONM.....	71

Resumen

La osteonecrosis de los maxilares es una lesión oral que compromete la mandíbula o maxila o ambos donde hay hueso expuesto, durante más de 8 semanas. Los tratamientos para la osteonecrosis de los maxilares en la mayoría es la debridación con tratamientos complementarios de PRF, Pentoxifilina, Tocoferol, el riesgo de recurrencia de osteonecrosis es acumulativo y alcanza el 21% a los tres años de tratamiento con Bifosfonatos por vía Intravenosa. Su prevalencia en pacientes oncológicos es del 0,8 al 12%.

El objetivo es Identificar la efectividad de los tratamientos quirúrgico - farmacológicos en pacientes adultos con Osteonecrosis de los Maxilares con el fin de minimizar la sintomatología y evitar su progresión .se realizó varias revisiones bibliográficas sobre estos tratamientos de la Osteonecrosis de los maxilares.

Esta revisión narrativa se realizó una estrategia de búsqueda en base a información digital del área de la salud Odontológica con los filtros de búsqueda que corresponde. Teniendo en cuenta la selección de criterios de inclusión y exclusión Se realizó la estrategia pico para poder identificar los filtros de búsqueda del estudio

Se encontraron 30 artículos , 10 artículos referente a casos clínicos, 1 articulo referente enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III estudio retrospectivo, descriptivo, de pacientes diagnosticados con OMAM estadios II y III casos clínicos ,1 articulo referente casos clínicos estudio retrospectivo, 1 articulo referente un estudio observacional retrospectivo de una serie de casos inicial , 1 articulo referente reporte de caso ,1 articulo referente estudio clínico radiológico prospectivo casos clínicos , 12 artículos referente a revisiones sistemáticas,1 articulo referente Una Revisión Sistemática y Consenso ,1 articulo Revisión sistemática de la literatura,1 artículo referente a revisión literaria .

En un 80 % la osteonecrosis de los maxilares , se presentó después de una extracción dental y en menor porcentaje fue por causa de trauma como prótesis dental.

Palabras clave: Necrosis ósea, bifosfonatos, reabsorción ósea, remodelado óseo, denosumab.

Summary

Osteonecrosis of the jaw is an oral lesion involving the mandible or maxilla or both where there is exposed bone, for more than 8 weeks. The treatments for osteonecrosis of the jaws in the majority is debridement with complementary treatments of PRF, Pentoxifylline, Tocopherol, the risk of recurrence of osteonecrosis is cumulative and reaches 21% after three years of treatment with intravenous bisphosphonates. Its prevalence in cancer patients is from 0.8 to 12%.

The objective is to identify the effectiveness of surgical-pharmacological treatments in adult patients with Osteonecrosis of the Jaws in order to minimize the symptoms and prevent its progression. Several bibliographic reviews were carried out on these treatments for Osteonecrosis of the jaws.

In this narrative review, a search strategy was carried out based on digital information from the dental health area with the corresponding search filters. Taking into account the selection of inclusion and exclusion criteria, the peak strategy was carried out to be able to identify the search filters of the study.

30 articles were found, 10 articles referring to clinical cases, 1 article referring to a medical-surgical approach to stages II and III, a retrospective, descriptive study of patients diagnosed with OMAM stages II and III clinical cases, 1 article referring to clinical cases, a retrospective study, 1 article referring to a retrospective observational study of a series of initial cases, 1 article referring to a case report, 1 article referring to a prospective clinical radiological study, clinical cases, 12 articles referring to systematic reviews, 1 article referring to A Systematic Review and Consensus, 1 article Systematic Review of literature, 1 article referring to literary review.

In 80%, osteonecrosis of the jaws occurred after dental extraction and in a lower percentage it was due to trauma such as dental prosthesis.

Key words: Bone necrosis, bisphosphonates, bone resorption, bone remodeling, denosumab.

Introducción

La Osteonecrosis asociada a medicamentos es una complicación grave que afecta a pacientes que reciben terapias antirresortivas, como bifosfonatos, denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, así como de las metástasis óseas y las lesiones líticas del mieloma múltiple.

Esta complicación también se encuentra asociada a terapias anti angiogénicas, siendo la población oncológica la más afectada. El espectro clínico varía desde pequeñas lesiones localizadas y asintomáticas hasta extensas áreas de necrosis con destrucción ósea severa y grave afectación de la calidad de vida. El tratamiento de la osteonecrosis continúa siendo un tema de controversia. El paradigma tradicional concibe a la enfermedad como un cuadro crónico e incurable. El objetivo del tratamiento de la Osteonecrosis es tratar los síntomas y evitar la progresión. Así el tratamiento de elección es el manejo conservador para todos los estadios, relegando la cirugía a los casos refractarios, y siempre optando por la intervención más conservadora posible. No obstante, en los últimos años ha surgido bastante evidencia acerca de las ventajas del tratamiento quirúrgico, especialmente con la cirugía resectiva, con resultados mucho más predecibles y tasas de curación cercanas al 90%.

Este trabajo de investigación se realizó como una investigación narrativa en base a la estructura de la estrategia P.I.C.O. para la resolución de casos clínicos en la Especialidad de Cirugía Bucal y Estomatología Hospitalaria relacionado a identificar la efectividad del Tratamiento quirúrgico - farmacológico en pacientes adultos con Osteonecrosis de los Maxilares en relación a Tiempos de recuperación, prevención de complicaciones y adherencia al tratamiento.

Capítulo I

Planteamiento Teórico

1.1 Antecedentes del Problema de Investigación

Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel J, Lombardi T, Samson J. (2013) Estudio Clínico Radiológico Prospectivo “Relevancia del manejo quirúrgico de los pacientes afectados por osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos.” como Objetivo de este estudio evaluar los resultados clínicos y radiológicos en tres estrategias de manejo, terapéutico de la Osteonecrosis de los maxilares establecida. Dando como Resultado La patología primaria (osteoporosis o neoplasias malignas) y la gravedad clínica de la ONM (leve, moderada, grave) fueron factores decisivos. Los pacientes osteoporóticos mostraron con más frecuencia una cicatrización completa de la mucosa o del hueso ($p=0,0128$ y $p=0,00021$, respectivamente) que los pacientes malignos. El cierre de la mucosa y la 0053 mejoría ósea ocurrieron más en los pacientes ONM leve que en los pacientes con ONM grave ($p = 0$, y $p = 0,0319$, respectivamente). La estrategia de tratamiento pareció ser un factor crucial para la mucosa, pero no para la cicatrización ósea. La tasa de cicatrización completa de la mucosa aumento después de un procedimiento quirúrgico extenso ($p=0,0096$) (1)

Soydan S, Uckan S, (2013) Informe técnico “Aceleración de la cicatrización de tejidos y la regeneración ósea El objetivo que en este caso el paciente acelere la cicatrización de tejidos y la regeneración , el cual tomaba los siguientes medicamentos : Glucophage (metformina 500 mg 2 veces al día; Bristol-Myers Squibb, New York, NY), Flomax (clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg/día; Flomax, Livermore, CA) y terapia alterna con Zometa (ácido zoledrónico 4 mg/mes; Novartis, Basilea, Suiza) y Aredia (pamidronato disódico 90 mg/mes; Novartis). El paciente había recibido terapia intravenosa alternante de Zometa-Aredia durante 3 años para el tratamiento del mieloma múltiple recurrente. Ahora con los estudios recientes han descrito la capacidad de la PRF para aumentar la proliferación celular en osteoblastos de rata, osteoblastos humanos, fibroblastos del ligamento periodontal humano y fibroblastos de pulpa humana al aumentar la osteoprotegerina y la fosfatasa alcalalina.25-28 También se ha informado que la PRF estimula la proliferación. de fibroblastos gingivales y para acelerar la cicatrización de los tejidos blandos. Sin embargo, ni PRF ni membranas PRF se han utilizado en el tratamiento de BRONJ (2)

Fabbro M, Gallesio G. (2014) "Concentrados autólogos de plaquetas para el tratamiento y la prevención de la osteonecrosis mandibular relacionada con los bifosfonatos" "Los objetivos primarios de esta revisión sistemática fueron evaluar si el uso de concentrados de plaquetas autólogas en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos puede ser ventajoso para: (a) mejorar el éxito del tratamiento quirúrgico de BRONJ; (b) reducir la incidencia de BRONJ después de los procedimientos de cirugía oral. También para evaluar si los concentrados de plaquetas pueden resultar beneficiosos para: (a) mejorar la cicatrización del hueso y el tejido blando en el sitio quirúrgico; (b) reducir la incidencia de cualquier otra complicación posquirúrgica y efecto secundario; (c) mejorar la calidad de vida de los pacientes (al reducir el dolor, la hinchazón y otros síntomas comunes) en el período posquirúrgico; aumentar la aceptación del tratamiento por parte de los pacientes. Y evaluar si APC puede mejorar el tratamiento y la prevención de BRONJ en pacientes bajo terapia con bifosfonatos. Resultados: Se incluyeron dieciocho estudios que informaron sobre 362 pacientes sometidos a cirugía oral en combinación con APC. El complemento de APC en el tratamiento con BRONJ redujo significativamente la recurrencia de la osteonecrosis con respecto al control. APC se asoció con una menor incidencia de BRONJ después de la extracción dental, aunque no significativa. S (3)

Fliefel R, Troitzsch M, Kuhnisch J, (2015). Una Revisión Sistemática "Estrategias de tratamiento y resultados de la osteonecrosis mandibular relacionada con bifosfonatos (BRONJ) con caracterización de pacientes" El objetivo de esta revisión sistemática fue responder a la pregunta: ¿Cuáles son los tratamientos disponibles para la osteonecrosis de los maxilares relacionada con los bifosfonatos (BRONJ) y sus resultados? Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y Web of Science de acuerdo con la declaración PRISMA, las frases de búsqueda fueron ('mandíbula osteonecrótica' O 'bifosfonato relacionado con osteonecrosis' O 'bifosfonato oste necrótico') Y ('tratamiento' O 'resultados').

Se revisaron 97 artículos publicados entre 2003 y febrero de 2014. Los estudios informaron 4879 casos de BRONJ. La edad media de los pacientes fue de $66,5 \pm 4,7$ años. La relación hombre: mujer fue de 1:2. La duración media de la administración de bifosfonatos (BP) fue de $38,2 \pm 15,7$ meses. La calidad de las publicaciones fue buena, con algunas moderadas y malas. El tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo fue el tratamiento más utilizado. También se utilizó tratamiento médico. Los tratamientos complementarios incluyeron láser,

factores de crecimiento, oxígeno hiperbárico y ozono. Los artículos proporcionaron una amplia gama de variables de resultado para evaluar el tratamiento de BRONJ y los resultados de cada tratamiento. Considerable Publicado por Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados. Se encontró heterogeneidad con respecto al diseño del estudio, el tamaño de la muestra y las modalidades de tratamiento. Se requieren ensayos clínicos con muestras más grandes para proporcionar información suficiente para cada modalidad de tratamiento para predecir los resultados de cada tratamiento. (4)

López P, Sánchez A, Amaral R. (2016) Una revisión sistemática” Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: ¿Es efectiva la aplicación de concentrado de plaquetas autólogas para la prevención y el tratamiento? “El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión sistemática de la literatura para determinar la eficacia de la aplicación de concentrado de plaquetas autólogas (APC), para la prevención o el tratamiento de la MRONJ, junto con el Se reportaron aplicaciones preventivas de plasma rico en plaquetas (PLP) en 697 extracciones dentales en pacientes que tomaban bifosfonatos por vía intravenosa, de los cuales siete pacientes desarrollaron osteonecrosis (cinco mandibulares y dos maxilares). En casos de osteonecrosis establecida, ocho estudios reportaron tratamiento mediante cirugía combinada con APC (siete con PRP y uno con fibrina rica en leucocitos y plaquetas) en 123 pacientes (34 hombres y 89 mujeres) con ONM, quienes recibieron 157 tratamientos, de los cuales 135 lograron resolución completa (85,98%). (5)

Asaka T,Hoga N,Yamazaki Y,Kitagawa Y.(2016) un estudio de prueba “La fibrina rica en plaquetas puede reducir el riesgo de recuperación tardía en pacientes a los que se les extrajo un diente y que reciben terapia con bifosfonatos orales” La fibrina rica en plaquetas puede reducir el riesgo de recuperación tardía en pacientes a los que se les extrajo un diente y que reciben terapia con bifosfonatos orales: un estudio de prueba Objetivos El objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad de la fibrina rica en plaquetas (PRF) como acelerador de la cicatrización de heridas en pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos orales y que requieren extracciones dentales Resultados No hubo complicaciones intraoperatorias, y ninguno de los pacientes presentó la aparición de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ). Se observó un retraso en la recuperación en 9 de los 73 pacientes de control (12 %), mientras que 29

pacientes con PRF exhibieron una epitelización completa del alvéolo en 1mes. La prevalencia de recuperación tardía fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo PRF (6)

Burcin Z, Yylmas C (2016) Reporte de un Caso” Tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos utilizando fibrina rica en plaquetas” El objetivo de este informe es presentar el tratamiento de BRONJ en estadio 3 en un paciente que usa PRF y un seguimiento a largo plazo. técnica PRF es una modalidad de tratamiento alternativa que puede ser efectiva para el cierre de la exposición ósea y la cicatrización de tejidos en pacientes con BRONJ. Se necesitan estudios más completos con más pacientes para determinar la aplicabilidad y la eficacia de esta modalidad de tratamiento y para comprender el mecanismo exacto de la PRF. (7)

Diaz S, Naval L, Muñoz M, Sastre J, Rodríguez F, Gil J (2017) Estudio Clínico Análisis de Casos “Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico” El objetivo de esta revisión de casos de Osteonecrosis de los Maxilares que fueron tratados y reflejar la experiencia adquirida con las opciones terapéuticas según la clasificación definida de la Americano Asociación de Oral y Maxilofacial cirujanos (AAOMS).Llegando al resultado que en la edad media de 75 años. La enfermedad de base era osteoporosis en 11 pacientes. (58%), cáncer de próstata en 2 pacientes (11%), cáncer de mama en 2 pacientes (11%) y múltiples mielomas en 4 pacientes (20%). Se utilizaron bifosfonatos intravenosos en 9 (47%) pacientes, y oral en los 4 restantes (alendronato y abandonito, 21%), siendo denosumab administrado por vía subcutánea. Los pacientes en estadio 3 fueron tratados en todos los casos con segmentación mandibulectomía. Tres de ellos fueron reconstruidos con un colgajo de peroné microquirúrgico, con barra y cierre directo. La secuenciarectomía se utilizó para tratar a 7 pacientes, de los cuales 5 tenían estadio 2 y 2 estadio 1. Un paciente con estadio 1 fue tratado con desbridamiento local. Al resto (4) de los pacientes del estadio 1 se les aplicó tratamiento conservador, y a los 3 del estadio 2 (8)

Tasdogan B, Mayer B, Hussein H, Zolk O (2017), Revisión Sistemática “Intervenciones para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular relacionada con la medicación” Objetivo Evaluar los efectos de las intervenciones versus ningún tratamiento, placebo o un control activo para la profilaxis de la ONMRON en pacientes expuestos a fármacos antirresortivos

o antiangiogénicos. evaluar los efectos de las intervenciones quirúrgicas o no quirúrgicas (solas o en combinación) versus ningún tratamiento, placebo o un control activo para el tratamiento de pacientes con ONMMR Se concluye profilaxis de MRONJ Un ECA abierto proporcionó alguna evidencia de que los exámenes dentales en intervalos de tres meses y los tratamientos preventivos pueden ser más efectivos que la atención estándar para reducir la incidencia de MRONJ en personas que toman bifosfonatos intravenosos para el cáncer avanzado. La certeza de la evidencia se consideró baja. Un estudio proporcionó pruebas de baja calidad de que los exámenes dentales a intervalos de tres meses y los tratamientos preventivos (antibióticos antes de las extracciones dentales y el uso de técnicas para el cierre de heridas que evitan la exposición y la contaminación del hueso) son más efectivos que la atención estándar para reducir el número de casos con MRONJ en un grupo de personas que recibieron bifosfonatos intravenosos para afecciones relacionadas con el cáncer. En el grupo experimental (que recibió atención preventiva que consistía en antibióticos y cierre específico de la herida), menos personas desarrollaron MRONJ (2 participantes por 100 que se sometieron a una estrecha vigilancia) en comparación con el grupo de control (23 participantes por 100 que recibieron atención estándar). Los ECA futuros deben abordar cuestiones de investigación importantes relacionadas con la práctica, a saber, la comparación de protocolos quirúrgicos versus no quirúrgicos o protocolos quirúrgicos conservadores versus agresivos para el tratamiento específico de la etapa de la ONMMR. Además, es importante la evaluación de los efectos complementarios de tratamientos complementarios como HBO, γ -tocoferol, pentoxifilina, ozonoterapia o láser de bajo nivel. El cegamiento de los participantes y los médicos (cirujanos) puede no ser posible debido a la naturaleza de la mayoría de las intervenciones, pero se deben realizar esfuerzos para asegurar el cegamiento para garantizar una evaluación de resultados imparcial. Una limitación importante de los ECA existentes fue el pequeño tamaño de la muestra. El tamaño de la muestra de los ensayos futuros debe ser apropiado para permitir extraer conclusiones significativas. (9)

Cano J, Peña J, Ortega D, Paredes V, García M (2017) Revisión “El papel de la fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF) en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ)” El papel de la fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF) en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ) se incluyeron un total de 19 artículos. De esta revisión bibliográfica

se pudieron obtener los siguientes resultados: En el primer estudio se incluyeron un total de 34 mujeres. Estos pacientes fueron tratados con L-PRF. se puede observar, sólo en 2 pacientes (6%) no se obtuvo respuesta al tratamiento. Ambos estaban en tratamiento con Zoledronato y habían recibido quimioterapia. Después de la intervención, las lesiones eran similares ya que su necrótico el hueso y el dolor persistieron hasta cuatro meses después, momento en el cual se realizó una descarga supurativa. Por el contrario, el tratamiento fue eficaz en la mayoría de los pacientes (remisión completa en 26 pacientes [77 %] y remisión parcial en 6 pacientes [18 %]). Se encontró una asociación significativa ($p=0,002$) entre la respuesta al tratamiento y el estadio de la osteonecrosis, ya que cuanto más avanzada estaba la patología, peor era la respuesta al tratamiento. En ninguno de los casos hubo reacciones alérgicas o inmunológicas al L-PRF. En el segundo estudio (2), se utilizó una muestra de 55 pacientes, todos ellos con ONM. 25 fueron tratados con una aplicación de L-PRF (grupo 1) y 30 pacientes fueron tratados con L-PRF y BMP-2 simultáneamente (grupo 2). (10)

Salazar J, Unda P, Ortiz A, Sandoval F (2018) Estudio Clínico “Utilización de PRF como tratamiento alternativo de la Osteonecrosis por Bifosfonatos” El objetivo es hacer un reporte de casos del uso del Plasma Rico en Plaquetas L-PRF. Obteniendo resultados prometedores con un tratamiento quirúrgico combinado con el uso del PRF, aunque aún no existe un consenso acerca de si el PRF promueve la regeneración de los tejidos blandos. Entre las propiedades físicas de la membrana de PRF, se conoce que contiene factores de crecimiento los cuales se secretan por desgranulación de los de los gránulos Alpha presentes en las plaquetas, se ha demostrado que estos factores se secretan hasta por 28 días: además también contiene leucocitos que tienden a estimular el proceso de regeneración debido a que estimulan la vascularización, promueven la síntesis de colágeno y la mitogénesis de osteoblastos y fibroblastos, células responsables de iniciar la regeneración ósea para la obtención y utilización del PRF se utilizan técnicas mínimamente invasivas las cuales pueden ser realizadas en el consultorio Médico de forma ambulatoria (11)

Abdelsamie S, Conor B, Campbell B (2019) Revisión Sistemática Revisión sistemática del uso de pentoxifilina y tocoferol para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular por medicamentos El objetivo es dar a conocer los artículos que tratan del uso del pentoxifilina y tocoferol. Tres de estos artículos publicaron datos de pacientes, La búsqueda se completó

el 1 de febrero de 2019 y no se introdujeron restricciones de fecha. Las bases de datos fueron artículos. 1.085 artículos fueron relevantes para MRONJ/BRONJ. 59 artículos examinaron el uso de pentoxifilina y/o tocoferol. Los siguientes factores. Existió 12 pacientes presentaron hueso expuesto, 1 paciente tenía espículas óseas, pero no huesos grandes exposición, y un paciente se presentó sin hueso expuesto. Los tres estudios prescribieron 400 mg de pentoxifilina dos veces evaluación previa al uso de bifosfonatos para tratar el cáncer primario o metastásico, 7 de los cuales habían establecido actualmente reclutando pacientes como parte de un ensayo clínico de Fase III, con sitios de reclutamiento adicionales en la Universidad de Varias opciones no operativas han sido un día. La dosis de tocoferol fue variable (500 mg dos veces al día frente a 400 mg dos veces al día frente a 400 UI dos veces al día). Además, se indicó a todos los pacientes que se enjuagaran con enjuagues de clorhexidina al 0,12 % dos veces al día. Pacientes con signos de Tres de los siete (42,85%) experimentaron resolución de fístula oro cutánea y dos de los siete (28,57%) requirieron infección aguda se prescribieron antibióticos según sea necesario. El período medio de seguimiento fue de 13 meses. Los 14 pacientes se informaron que estaban libres de dolor, eritema, hinchazón y purulencia al final de su terapia. No había pentoxifilina y tocoferol con tratamiento quirúrgico. En esta serie de casos, 108 pacientes (90%) necesitaron tratamiento quirúrgico La extirpación quirúrgica del hueso necrótico expuesto es un tratamiento fundamental para la MRONJ en etapa tardía; sin embargo, actualmente hay informes de eventos adversos relacionados con el régimen de pentoxifilina y tocoferol (12)

Carvalho F, Bertotti M, Migliorati C (2021) Reporte “Cilostazol y Tocoferol en el Manejo de Medicamentos Osteonecrosis relacionada del Mandíbula Nuevos conocimientos de un caso” Presentamos un caso en el que cilostazol reemplazó pentoxifilina a dosis de 100 mg, 2 veces/día por tocoferol 500 UI, 2 veces/día, en una paciente de 77 años que no toleraba la pentoxifilina para el manejo de la ONMRM. Después de 22 meses de seguimiento sin incidentes, una tomografía computarizada de haz cónico reveló una formación ósea completa y sin signos de recurrencia. El Cilostazol puede ser una alternativa útil y segura a la pentoxifilina como parte de los protocolos de manejo de MRONJ.

En conclusión, en el presente caso, la sustitución de PEN por cilostazol asociado a TO fue eficaz en el manejo conservador de la ONMRM. No se observaron signos de recurrencia en un seguimiento a largo plazo y no fueron necesarias intervenciones quirúrgicas adicionales.

Así, la nueva asociación CITO (Cilostazol y Tocoferol) redujo la morbilidad y restableció la calidad de vida del paciente. Sin embargo, todavía se necesitan ensayos clínicos aleatorios bien controlados para confirmar los resultados observados en este informe de caso. (13)

Melian A, Rojas J. (2021) Reporte Caso “Tratamiento conservador de osteonecrosis Maxilar asociada a medicamentos Refractarios mediante el uso de protocolo PENTO” El objetivo es presentar una propuesta Y enfoque terapéutico para el tratamiento de la Osteonecrosis. Como resultado los ensayos clínicos que utilizaron el protocolo PENTO para el tratamiento de osteorradionecrosis mandibular han reportado curaciones óptimas tanto ósea como de las mucosas con dosis de 800 mg. de pentoxifilina al día y 1000 UI de tocoferol al día con periodos de administración promedio de 6 meses Por otra parte, todos los estudios que han usado protocolo PENTO para el tratamiento de ONM han utilizado dosis de 400 mg. de pentoxifilina cada 12 horas y 400 UI de tocoferol también cada 12 horas, todos con buenos resultados, sin reacciones adversas y con tiempos promedios de administración largos que van desde 5,5 meses , hasta 16,8 meses .El uso sinérgico de la pentoxifilina y tocoferol (protocolo PENTO) es potencialmente útil como complemento en el tratamiento de la Osteonecrosis Maxilar refractaria a tratamientos convencionales, siendo esta terapia bien tolerada

Ramírez H, Rojas F, Teuber C, Foncea C, Goñi I, Vargas A. (2021) Enfoque Médico Quirúrgico de Estadios II y III Retrospectivo Descriptivo“ Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Enfoqué Médico Quirúrgico Estadio II y III .”El Objetivo describir los factores desencadenantes, opciones de tratamiento médico-quirúrgico y resultados en pacientes con Osteonecrosis de los Maxilares en estadios II, III .Lo que se encontró en la Biopsia del tejido óseo necrótico que se realizó en 8/9 casos. Dentro de los hallazgos histopatológicos se describió hueso parcial o completamente necrótico, con distintos grados de infiltrado inflamatorio y colonias bacterianas. Fueron enviadas muestras para cultivo microbiológico en 4 casos. Los tipos bacterianos descritos incluyen Actynomices, Staphylococcus aureus, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, Streptococcus grupo viridans, Staphylococcus epidermoides y Fusobacterium nucleatum. El tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos consistió en aseo quirúrgico, decorticación y secuestrectomía; sin embargo, en los casos diagnosticados en estadio III fue necesario realizar procedimientos más invasivos (14)

1.2 Planteamiento del Problema

1.2.1 Identificación del Problema

En algunos años se ha visto casos de padecimientos de osteonecrosis de los maxilares por diferentes factores como tratamientos a bifosfonatos por el cual los Cirujanos Odontólogos tiene un conocimiento superficial.

1.2.2 Formulación del Problema

¿Cuál es la efectividad del Tratamiento quirúrgico - farmacológico en pacientes adultos con Osteonecrosis de los Maxilares en relación a Tiempos de recuperación, prevención de complicaciones y adherencia al tratamiento?

1.3 Objetivos de la Investigación

1.3.1 Objetivo General

Identificar la efectividad de los tratamientos quirúrgico - farmacológicos en pacientes adultos con Osteonecrosis de los Maxilares con el fin de minimizar la sintomatología y evitar su progresión .

1.3.2 Objetivos Específicos

- Describir la historia, etiología, fisiopatología de la Osteonecrosis en los Maxilares.
- Explicar los métodos de diagnóstico de la Osteonecrosis de los maxilares en Pacientes adultos.
- Conocer los tipos de tratamiento para la Osteonecrosis de los Maxilares en pacientes adultos.
- Examinar en la literatura en base a artículos, evidencia científica, que conducta tomar para tratar a pacientes adultos con Osteonecrosis de los Maxilares.
- Definir el tratamiento adecuado para el tipo de estadio de la Osteonecrosis de los Maxilares en pacientes adultos.
- Describir Tiempos de recuperación, prevención de complicaciones y adherencia al tratamiento de la Osteonecrosis de los Maxilares

1.4 Justificación

1.4.1 Relevancia Científica

La presente investigación se hace relevante para el fortalecimiento de los conocimientos sobre Tratamiento de la Osteonecrosis de los Maxilares en pacientes adultos , que han

recibido tratamiento por bifosfonatos , indicados en enfermedades metabólicas óseas como la osteoporosis y metástasis óseas. Además, el presente estudio brindara un aporte científico a los profesionales odontólogos y especialistas del área de Cirugía Bucal Los tratamientos serán más llevaderos debido a un adecuado protocolo clínico.

Por lo cual el Cirujano Odontólogo debe profundizar sus conocimientos acerca de las características, evidencias clínicas, tratamientos con protocolos de manejo de la Osteonecrosis de los maxilares .Y así en su consulta el Cirujano Odontólogo pueda orientar a sus pacientes con esta afección de osteonecrosis de los maxilares .Lo más importante tener en cuenta la prevención temprana de esta enfermedad, evitando que tratamientos simples se compliquen y estos generen consecuencias mayores en el estado del paciente

1.4.2 Relevancia Social

El paciente que recibe la terapia adecuada para la zona afectada con osteonecrosis se beneficiara en los tiempos de cicatrización de la herida. Mejorando su calidad de vida en relación a los tiempos que involucra el tratamiento quirúrgico farmacológico

1.4.3 Relevancia Humana

El investigar la efectividad del tratamiento de la osteonecrosis, va a tener repercusión positiva para el paciente para que se lo pueda tratar en lo posible en el estadio uno de la osteonecrosis, teniendo un mejor pronóstico para mantener las estructuras del tejido óseo y blando seguir en cavidad bucal sin presentar reinfecciones.

1.4.4 Originalidad

El trabajo de investigación que se realiza tendrá buena repercusión a nivel nacional, ya que no existe estudios sobre la efectividad del Tratamiento quirúrgico-farmacológico en pacientes adultos con Osteonecrosis de los Maxilares en relación a Tiempos de recuperación, prevención de complicaciones y adherencia al tratamiento

Concordancia con las políticas de Investigación de la Universidad y del País

El presente Trabajo se encuentra en la línea de investigación de la Especialidad de Cirugía Bucal de la Universidad Mayor de San Andrés La Paz Bolivia

1.4.5 Viabilidad del Estudio Financiera, Institucional de Recursos Humanos

El presente estudio es viable ya que existió grado de compromiso y disposición por el autor y tutores, para cumplir el propósito de la investigación

El presente estudio si cuenta con los recursos humanos: autora tutor temático y tutora metodológica

Los artículos requeridos para este estudio no son por forma de pago, todos son de acceso libre de internet

Recursos de Ética: No se requirió permisos para realizar estudios ya que no cuenta con procesos experimentales.

Recursos Tecnológicos: Se utilizó internet y páginas de libre acceso, se pudo obtener suficiente información mediante páginas en los buscadores de salud.

Recursos de Tiempo: Se realizó en 5 meses la recopilación y análisis de datos

1.4.6 Interés Personal:

La elaboración de este estudio narrativo es un requisito para obtener el Título de Especialista Clínico Quirúrgico en Cirugía Bucal de la Universidad Mayor de San Andrés.

La autora desea seguir la presente línea de investigación, con una Revisión narrativa de la evidencia científica publicada en los buscadores digitales del área de la salud.

1.5 Diseño Metodológico

El presente trabajo de investigación es una revisión narrativa , la misma que es un tipo de revisión bibliográfica que consiste en la lectura y contraste de diferentes fuentes, exclusivamente teóricas, presenta resúmenes claros y de forma estructurada sobre toda la información disponible en base de datos digitales encontrándose orientada a responder una pregunta específica : ¿Cuál es la efectividad del Tratamiento quirúrgico - farmacológico en pacientes adultos con Osteonecrosis de los Maxilares en relación a Tiempos de recuperación, prevención de complicaciones y adherencia al tratamiento? para responder esta pregunta el trabajo se encontrara constituido por múltiples artículos y fuentes de información que representen un alto nivel de evidencia de acuerdo a la disponibilidad de información encontradas digitalmente .

La revisión narrativa describirá el proceso de elaboración de manera comprensible, con el objetivo de recolectar, seleccionar, evaluar de manera crítica y realizar el resumen de toda la evidencia disponible en relación a Tratamiento Quirúrgico-farmacológico de la Osteonecrosis de los Maxilares en Pacientes Adultos.

1.5.1 Tipo de Investigación

Investigación Aplicada resolver problemas, investigación documental de tipo aplicada, de acuerdo a la manipulación de las variables es una investigación no experimental el fenómeno tal como está publicado y se lo analizara, según el alcance de la investigación es descriptiva de cualidades o características del objeto de estudio esto se realiza por revisión a artículos, encuestas etc.

1.5.2 Enfoque de la Investigación

Se dará un enfoque cuantitativo

Marco de Referencia será positivo de hallar una mejora, salud.

Punto de Partida hay una realidad de conocer Prf, desbridamiento en el tratamiento de osteonecrosis,

Realidad a estudiar Tratamiento Quirúrgico-farmacológico de la Osteonecrosis de los Maxilares en Pacientes Adultos. La realidad es Objetiva

Naturaleza de la Realidad la Osteonecrosis de los Maxilares

Metas de la Investigación se adquirirá conocimiento, vamos a describir, explicar, predecir los fenómenos, generar y probar teorías.

Lógica el enfoque cuantitativo será Deductivo de lo general a lo particular

Método Estadísticos, técnicos experimentales cuasi experimentales, estudios de muestra, multivariados.

Planteamiento del Problema Delimitado, acotado específico. Poco flexible.

1.5.3 Temporalidad

Este tipo de estudio será retrospectivo ya que la información se obtuvo de investigaciones previamente realizadas de modo que se permita tener un encuadre general de la temática de interés a través de revisar los resultados generados en estos artículos.

Según el número de mediciones es transversal puesto que el estudio se realiza en el momento presente y no se busca introducir un factor de tiempo en el futuro para compararlo con los resultados y conclusiones actuales.

1.5.4 Estrategias de Búsqueda

La búsqueda de evidencia científica se efectuó desde el mes de noviembre 2022 a diciembre del mismo año con el objetivo de brindar información actualizada y verídica sobre el tema de estudio.

Fuentes Bibliográficas: Artículos de Revistas Científicas

Fuentes Documentales: Pubmed, Dimension, Elsevier, Cochrane

Palabras Clave: Osteonecrosis Maxilar, Prf Osteonecrosis, Desbridamiento en Osteonecrosis Operadores booleanos AND.

1.5.5 Criterios de Inclusión y Exclusión

1.5.5.1 Criterios de Inclusión

Las condiciones que se toma en cuenta

Estudios disponibles en los sitios de la búsqueda de la web

Estudios originales español o inglés

El contenido será los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos en Osteonecrosis en pacientes adultos

Tipos de estudio de artículos revisión sistemática, metaanálisis, ensayos clínicos, estudio de casos

Artículos con alta evidencia científica, que contengan: revisión sistemática, metaanálisis, ensayos clínicos, estudio de casos. Así mismo que cuenten con alto nivel de recomendaciones que sean aplicables en el medio.

Temporalidad de 5 a 10 años atrás

Población de pacientes con Osteonecrosis adultos

Las características especiales tratamientos farmacológicos y quirúrgicos

1.5.5.2 Criterios de Exclusión:

Estudios que contengan sesgos en su elaboración

Estudios que no contengan el texto completo

Ensayos clínicos en proceso de elaboración

1.5.6 Selección de Artículos

La selección de artículos se realizó a través de la evaluación de títulos y resúmenes de todos los estudios encontrados en base de datos digitales como Pubmed, Dimensions, Elsevier, Cochrane encontrándose 50 artículos en el inicio de la búsqueda de la información, por el momento publicados entre los años 2013,2014,2015,2016,2017,2018,2019, 2021,2022 posteriormente se realizó una revisión en profundidad de las publicaciones duplicadas y se hizo eliminación de 2 artículos para evitar la introducción de sesgos por el doble conteo.

Se seleccionaron 50 artículos los cuales se descargaron a texto completo para hacer exámenes a detalle y confirmar si cumplían con todos los criterios de inclusión, fueron excluidos 20 artículos por presentar ausencia de características requeridas, como deficiencia de calidad metodológica y no formaban parte de revistas indexadas, encontramos 30 artículos incluidos en la revisión.

Capítulo II

2 Marco Teórico

2.1 El hueso

El tejido óseo es una variedad de tejido conectivo especializado, en el cual la matriz extracelular está mineralizada, lo que confiere la dureza y la resistencia característica de este tejido. La matriz ósea contiene colágeno tipo I, colágeno tipo V, glucosaminoglicanos, glucoproteína, sialoproteínas. (15)

Las funciones del hueso son: función protectora, función de carga, función dinámica, función de depósito de sales minerales, función hematopoyética, función de regulación de la respuesta inmune.

En cuanto a su composición celular, el hueso está compuesto por tres tipos de células: los osteoblastos, los osteoclastos y los osteocitos. Los dos primeros son elementos transicionales y el último es un elemento permanente.

2.2 Los osteoblastos

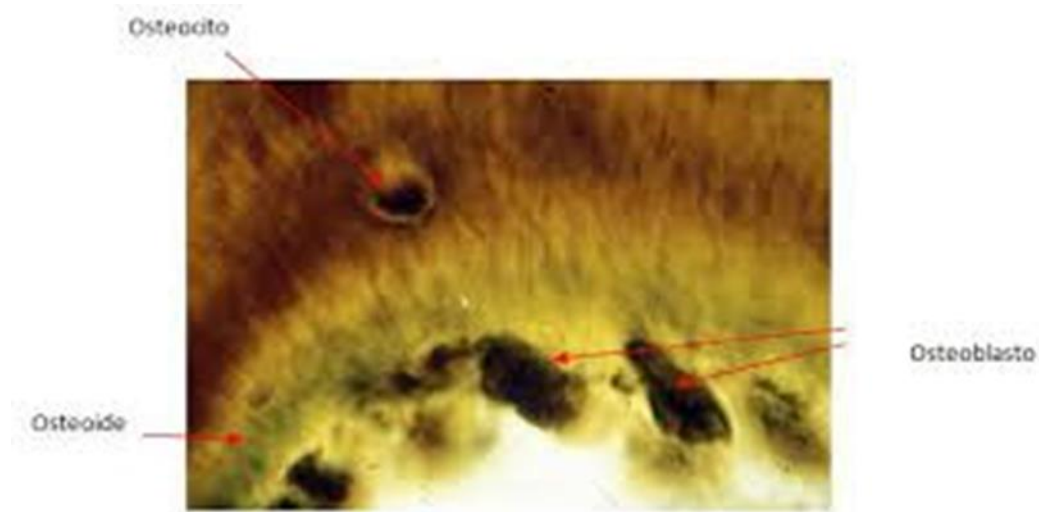
Tienen una morfología particular (tiene aspecto piriforme). Se caracterizan por ser células mononucleares de núcleo grande, con Golgi y RE muy desarrollado y con abundantes mitocondrias. Son células muy activas y productoras de elementos formadores de la fracción orgánica del tejido óseo, sobre todo del colágeno, también producen fosfatasa alcalina y proteínas no colágenas. Inician el proceso de resorción ósea. Los osteoblastos están sobre la superficie ósea produciendo una sustancia blanda que se denomina osteoide. Los osteoblastos pueden quedar incluidos en el hueso mineralizado, esta célula que queda incluida se denominará osteocito. Los más jóvenes tienen un aspecto redondeado y están rodeados de un halo de menor densidad, los más viejos son aquellos que profundizan más en el tejido óseo mineralizado, tienen aspecto alargado con una serie de prolongaciones en toda su periferia. (16)

2.3 Los Osteocitos

Están depositados en unas cavidades osteocitarias u osteoblastos con prolongaciones en conductos calcóforos. Solo una pequeña proporción de osteoblastos (30%) se convierten

en osteocitos. El resto de osteoblastos terminan muriendo por apoptosis. Los osteocitos tienen como función la homeostasis mineral, tienen organelas poco desarrolladas. En la siguiente (Figura Nro. 1) se observa las células del hueso (16)

Figura 1. Células del Hueso

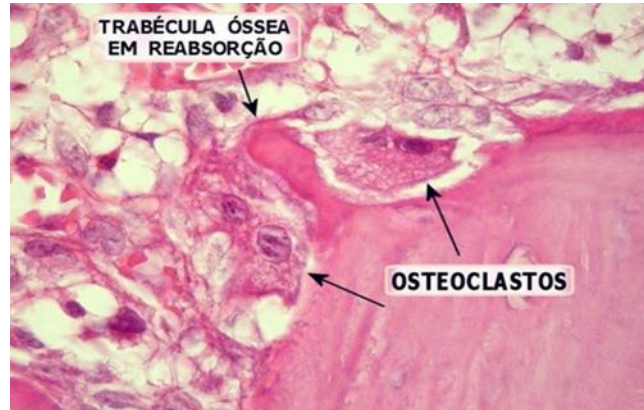


Fuente:<https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-18-01%20fisiopatologia%20osea.pdf>

2.4 Los Osteoclastos

Destruyen hueso (reabsorción ósea) y son las primeras que van a actuar para que luego se forme (Figura Nro. 2) al destruir hueso participan activamente en el mantenimiento de la homeostasis cálcica. Estas células son más irregulares (borde rugoso en ribete en cepillo o en otra) pero más grandes que los osteoblastos, además son multinucleares con abundantes vesículas y mitocondrias (2-30 núcleos). Es una célula muy activa que puede producir fosfatasa ácida. Su característica principal es su efecto destructor del hueso que se revela porque en la parte de contacto entre el hueso y osteoclasto, el osteoclasto desarrolla su actividad y va destruyendo el hueso dejando unas cavidades osteoclásticas o lagunas de Howship, estas lagunas son el oradaro que hace el osteoclasto sobre el hueso viejo. Esto se ve porque se producen unas prolongaciones a modo de cepillo o puas de peine donde se muestra la función destructora del osteoclasto. Cuanta más actividad destructora mas cepillo. Existen procesos en los que la actividad osteoclástica esta incrementada produciendo determinadas patologías como la osteoclastosis. (16)

Figura 2. Osteoclasto



Fuente: https://www.facebook.com/2103683646588490/photos/los-osteocitos-son-osteoblastos-inactivos-atrapados-en-el-hueso-formado-se-trata/2416132172010301/?paipv=0&eav=Afaw1Y9baq_eJDqwZlczffulVXCDE9BSY-p2WttAwh4D6gPHOu9-AayvAbeD1z5wf0w&_rdr

2.5 La Fracción Orgánica

Ocupa el 30% de la matriz está formada por colágeno (90%), este colágeno es formado por los osteoblastos en forma de fibras colágenas que son las que dan al hueso resistencia a las fuerzas de tracción. Las fibras de colágeno parten de una molécula inicial (tropocolágeno) que está formada por tres fibras enrolladas sobre si formando fibrillas de colágeno, al unirse estas últimas se forman las fibras de colágeno. Es importante el colágeno tipo I en cuanto a la formación del hueso, también podemos encontrar colágeno tipo III y V, pero el más importante es el I. Este colágeno es el compuesto más importante de la fracción orgánica, va acompañado de las proteínas no colágenas (también dentro de lo orgánico), entre ellas destaca la osteocalcina, osteonectina y la osteopontina, estas proteínas sirven de marcadores bioquímicos de la actividad del hueso y la homeostasis del calcio. Dentro de estas proteínas no colágenas destacan también proteoglicanos, glicoproteínas y proteínas de crecimiento, como las proteínas óseas morfogenéticas (PMP), que se usan en la clínica para luchar contra la pseudoartrosis o falta de conformación, también para acelerar la unión del hueso fracturado.(16)

2.6 Las Fibras de Colágeno

Son ricas en aminoácidos, como la hidroxiprolina, por eso en procesos donde se altera el colágeno de tejido óseo, en orina aparecerá hidroxiprolina (hidroxipoliuria). También existen algunos procesos donde se producen alteraciones genéticas del colágeno como la

osteogénesis imperfecta o enfermedad de los hombres de vidrio, en esta enfermedad los huesos de los enfermos se rompen con mucha facilidad.(16)

2.7 La Fracción Inorgánica o Mineral

Entre las fibras de colágeno se disponen depósitos de minerales en forma de hidroxiapatita que son como cristales, que favorecen la mineralización. Estos cristales de hidroxiapatita, formada sobre todo por fosfato tricálcico, pero también por carbonato cálcico e impurezas que aumentan la solubilidad y modifican otras propiedades físicas, se disponen alrededor de las fibras colágenas formando un importante armazón, dando lugar a excepcionales propiedades mecánicas. Estos cristales mineralizados son los responsables de la resistencia del hueso a las fuerzas de compresión.(16)

2.8 Variantes de Tejido Óseo

Tejido óseo inmaduro, no laminar, plexiforme, primitivo o primario. El hueso inmaduro puede aparecer en situaciones fisiológicas, durante el proceso de consolidación de las fracturas, aparecerá en el cayo de fractura. También puede aparecer en determinadas patológicas como metástasis óseas, las células tumorales anidarían en el hueso y formarían un tejido metastásico, también aparece en enfermedades como la osteopatía de Paget y en la osteogénesis imperfecta. Tejido óseo maduro, secundario o laminar. Formado por laminas perfectamente estructuradas donde el colágeno se dispone en una situación perfectamente orientada. Es el que tendremos en los huesos seguros a partir de los 4 años.

Hay dos vías de formación de hueso membranosa y condral (16)

El proceso de remodelación ósea (Turnover óseo) Los osteocitos constituyen más del 95% de las células presentes en el microambiente óseo, y son los principales reguladores de la remodelación ósea y la homeostasis. Inmersos en la matriz ósea e interconectados entre sí a través de prolongaciones dendríticas, son capaces de detectar estímulos hormonales, estrés físico y cargas mecánicas sobre el hueso, regulando la actividad de osteoblastos (responsables de los procesos de formación ósea) y osteoclastos (responsables de la resorción ósea) según las demandas. Los osteoblastos son células que derivan de células madre mesenquimales pluripotenciales y son las encargadas de la creación de hueso a través de la síntesis de la matriz extracelular ósea, compuesta principalmente de colágeno tipo 1, y de otras proteínas menos abundantes como la osteocalcina, fosfatasa alcalina y osteopontina, entre otras. Por otra parte, el proceso de reabsorción es mediado por

osteoclastos, los cuales derivan de células precursoras sanguíneas mononucleares de la estirpe monocitos macrófagos. La diferenciación, maduración y funcionamiento correcto de los osteoclastos está mediada, entre otras, por la vía del RANK (Receptor Activador de NFkappa B)/RANKL (RANK ligando). Los osteoblastos y osteoclastos que intervienen en cada ciclo de remodelación, se disponen dentro de estructuras anatómicas temporales, conocidas como Unidades Multicelulares Básicas. En cada zona de hueso en remodelación pueden existir múltiples BMU Unidades Multicelulares Básicas en diferentes etapas.

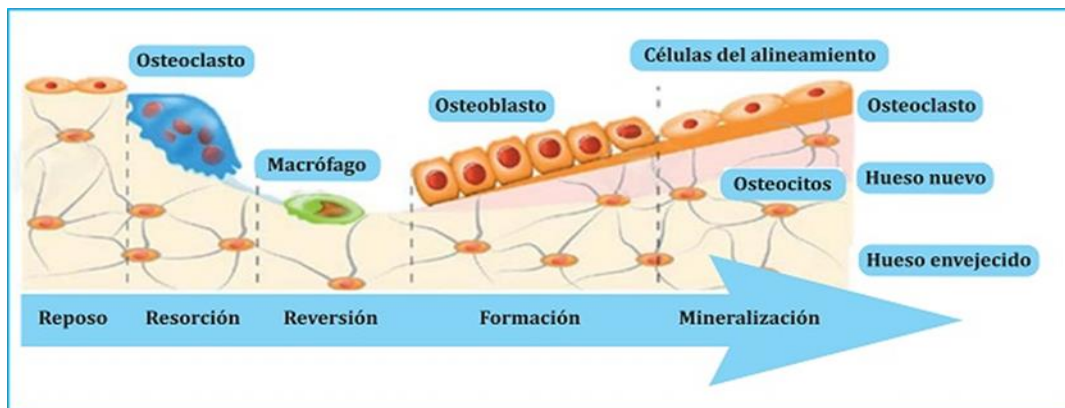
2.9 El Proceso de Remodelación

Se desarrolla durante varias semanas y consta de 5 etapas: activación, reabsorción, reversión, formación y terminación. (Figura Nro. 3)

1. Activación: en respuesta a la señal correspondiente, las células de revestimiento óseo se separan y la membrana endóctica es digerida por acción de colagenasas. Los precursores de osteoclastos son reclutados, activados y se diferencian en osteoclastos maduros los cuales se adhieren a la superficie ósea dando comienzo al proceso de reabsorción. Diferentes mediadores intervienen en regulación de este proceso a través de la vía del RANK/RANK-L. La interleuquina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la paratohormona (PTH) promueven la maduración y activación de osteoclastos, mientras el factor de crecimiento tumoral beta (TGF-beta), las proteínas WNT y la osteoprotegerina la inhiben. (17)
2. Reabsorción: los osteoclastos secretan enzimas como la metaloproteinasa de la matriz y la catepsina K que degradan la matriz orgánica, a la vez que acidifican el medio para movilizar el componente mineral. Esto da lugar a la formación de cavidades denominadas lagunas de Howship. Esta fase tiene una duración de 2-4 semanas y finaliza con la apoptosis de los osteoclastos.(17)
3. Reversa: durante esta fase los osteoclastos son reemplazados por precursores de osteoblastos, responsables del inicio de la siguiente fase.(17)
4. Formación: durante esta etapa, la cual se extiende por 4-6 meses, los osteoblastos secretan matriz osteoide que se irá mineralizando progresivamente para formar hueso maduro. Tras este proceso, la mayor parte de osteoblastos entrarán en apoptosis mientras que el resto se convertirán en células de revestimiento óseo, conocidos como osteocitos. A su vez, los osteocitos inhiben la producción de matriz osteoide a través de la secreción de esclerostina.(17)

5. Terminación: etapa final correspondiente al proceso de mineralización (o calcificación) de la matriz osteoide. En el hueso trabecular tiene una duración aproximada de 90 días, mientras que en el hueso cortical se extiende hasta 130 días. Finalizada esta etapa, el hueso entra en una etapa de quiescencia. Es importante destacar que, una vez finalizado el proceso de remodelación, la masa ósea no varía, es decir que la cantidad de hueso removido es equivalente a la cantidad de hueso nuevo formado. La alteración de este equilibrio puede conducir a enfermedades como la osteopetrosis, cuando hay exceso de formación, o la osteoporosis cuando hay exceso de reabsorción.(17)

Figura 3. Etapas de la etapa de la remodelación ósea



Fuente: https://es.123rf.com/photo_47719979_el-proceso-de-remodelaci%C3%B3n-sea-implica-las-siguientes-etapas-resorci%C3%B3n-inversi%C3%B3n-formaci%C3%B3n-minerali.html

2.10 Fundamentos Científicos de la Densidad Ósea

La densidad ósea se relaciona directamente con la resistencia del hueso antes de la microfractura. Misch y cols. hablaron de las propiedades mecánicas del hueso trabecular en la mandíbula utilizando la clasificación de las densidades de Misch. Desde el hueso D1 a D4 se observa una diferencia de 10 veces en la resistencia. El hueso muestra una de un 47 a un 68 por ciento de mayor resistencia (18).

Tabla 1. Esquema de la Clasificación de Misch de densidad ósea

Densidad Ósea	Descripción Táctil	Similitud	Localización	Anatómica Típica
D1	Cortical densa	Madera roble o arce	Zona anterior mandibular	

D2	Cortical porosa y trabéculas gruesas	Pino blanco o abeto	Zona anterior mandibular Zona posterior mandibular Zona anterior maxilar
D3	Cortical (delgada) porosa y trabéculas finas	Madera balsa	Zona anterior maxilar Zona posterior maxilar Zona posterior mandibular
D4	Trabéculas finas	Poliestireno	Zona maxilar posterior

Fuente:

https://www.academia.edu/44129721/Implantologia_contemporanea_Carl_E_Misch

2.11 La Densidad Ósea Radiográfica

La densidad ósea puede determinarse más precisamente mediante las radiografías tomográficas, especialmente las tomografías computarizadas. La radiografía computarizada produce imágenes axiales de la anatomía del paciente perpendiculares al eje largo del cuerpo. Cada imagen de TC axial tiene 260,000 píxeles y cada píxel posee un número TC (unidad Hounsfield) relacionado con la densidad de los tejidos en el píxel, cuanto más alto el número de TC más densidad del tejido.

La densitometría ósea, también conocida como prueba DEXA, es un tipo de radiografía de dosis baja que mide el calcio y otros minerales en los huesos. La medición muestra fuerza y la densidad (conocida como masa o densidad ósea) de los huesos (19) .

2.12 Calcio

El calcio (Ca) es esencial tanto para las funciones intracelulares como para un crecimiento y desarrollo normal además es el electrólito más abundante en el cuerpo. Más del 90 por ciento del Ca del cuerpo se almacena en el esqueleto y en los dientes en forma de cristales de tipo de hidroxiapatita. El 99 por ciento del Ca del esqueleto no es utilizable para la homeostasis inmediata y sólo un 1 por ciento del total está en el plasma, en el fluido extravascular, estructuras intracelulares y en las membranas celulares donde tiene funciones vasculares, neuromusculares y endocrinas (Panel Efsa & Nda Allergies, 2009) (20).

Este mineral lo obtenemos de los alimentos y se absorbe en el intestino delgado donde actúa la vitamina D3 para favorecer esa captación. El problema está en que solo se absorbe entre el 30% y el 40% del Ca que ingerimos. Los factores que disminuyen la absorción de Ca tienen diversos orígenes; fisiopatológicos, dietéticos, derivados del procesamiento de los alimentos o farmacológicos (MotaBlancas & Perales-Caldera, 1999).(20).

La principal función del Ca es estructural al ser un componente principal del esqueleto (huesos y dientes), aportándole a la estructura la rigidez, fortaleza y elasticidad necesaria. Los huesos son reservorios de Ca, sin embargo, son un tejido vivo y dinámico a lo largo de todo el ciclo vital. La formación y reabsorción de los huesos son procesos controlados por los osteocitos. Los osteoblastos son responsables de la formación ósea mientras que los osteoclastos se encargan de la reabsorción. Numerosos factores influyen en el balance de Ca en los huesos: el proceso de crecimiento en la edad infanto-juvenil, el proceso de la menopausia, terapias hormonales, el genotipo, factores epigenéticos, el ejercicio con cargas y la dieta y sus constituyentes. (20).

La ingesta adecuada de Ca desde la niñez hasta el final de la vida es fundamental para la formación y retención de un esqueleto sano. Las altas ingestas de Ca y vitamina D potencian los efectos de prevención de la pérdida ósea de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas. La ingesta baja de Ca se ha relacionado con el desarrollo de hipertensión, cáncer de colon y síndrome premenstrual, y está asociada con ingestas bajas de muchos otros nutrientes. El fomento de un mayor consumo de alimentos ricos en Ca tiene el potencial de ser una estrategia rentable para reducir la incidencia de fracturas más adelante en la vida y para mejorar la calidad de la dieta y la salud general de los pacientes. La ingesta alta de Ca de los alimentos se asocia con un menor riesgo de formación de cálculos tanto en hombres como en mujeres. Se supone que esto es el resultado de una disminución de la absorción intestinal de oxalatos debido a su unión con Ca (Power et al., 1999).(20).

La osteoporosis, las fracturas y las enfermedades relacionadas con los huesos representan uno de los mayores riesgos para la salud de las personas de 50 años o más y constituyen un importante problema de salud pública en Europa. En 2015, se estimaba que había 20 millones de personas con osteoporosis en los cinco países más grandes de la Unión Europea (UE) y Suecia (UE6). (20).

2.12.1 El calcio en el hueso:

Los huesos son la reserva más importante de calcio en el organismo; a pesar de su apariencia estática, al igual que otros tejidos del cuerpo, está en continua formación y destrucción (21)

Desde el nacimiento hasta los 20 años aproximadamente, los huesos se encuentran en una fase de crecimiento y desarrollo activo que se caracteriza por un aumento en longitud y espesor, así como por un proceso de modelado (21).

En la etapa final del crecimiento dimensional, se superpone el periodo de consolidación o pico de masa ósea, que se alcanza entre los 30 y 35 años. Este periodo corresponde al de mayor incremento de mineral en los huesos.

La adquisición y el mantenimiento del capital óseo se logran mediante la obtención de balances positivos de calcio. Este balance está determinado por la ingesta en un 20%, por la absorción intestinal en un 40%, renal 37% y dérmico intestinal en un 3%. Además, es necesario tener en cuenta varios factores y condiciones, entre ellos: edad, raza, sexo, estado hormonal, embarazo, lactancia, senectud, integridad funcional intestinal, ósea o renal, estado de vitamina D, padecimientos de enfermedades o uso de medicamentos que alteren el metabolismo óseo mineral. Todos estos factores pueden condicionar, en más o menos, los requerimientos diarios de calcio. (21)

2.12.2 El calcio en los dientes:

Al igual que los huesos, los dientes son tejidos calcificados, la raíz de los primeros dientes comienza a formarse en el embrión cerca de la cuarta o sexta semana; la calcificación dentaria se inicia en el quinto mes de vida intrauterina en los primeros dientes, mientras que en los permanentes comienza al sexto mes. El proceso se completa, entre los 19 y 23 años, cuando las raíces de las muelas se calcifican.

Para el desarrollo de la estructura del diente durante el periodo de formación es necesaria la ingesta adecuada de calcio, fósforo, proteínas, magnesio, flúor y vitaminas A, C, y D. La calcificación de los dientes se ve perjudicada en los niños cuyas dietas son deficientes en calcio, fósforo, vitamina D y otros nutrientes esenciales.

A diferencia del hueso los dientes no liberan su calcio cuando las necesidades del organismo no se satisfacen con la dieta. Sin embargo, el diente maduro no es metabólicamente inerte.(21)

2.12.3 Calcio Extra óseo:

Es necesaria una pequeña pero constante cantidad de calcio, para realizar importantes funciones reguladoras como:

- Contracción y relajación de los músculos
- Coagulación de la sangre
- Transmisión de los impulsos nerviosos
- Activación de reacciones enzimáticas
- Secreción de hormonas
- Integridad del cemento intracelular

Para cumplir estas funciones reguladoras, la concentración de calcio en la sangre es mantenida rigurosamente dentro de los límites normales a través de varios mecanismos endógenos y exógenos.(21)

Si la ingesta, la absorción y la excreción de calcio son deficientes, el organismo mantendrá la concentración de calcio sérico a expensas de un incremento de la resorción ósea. Todos estos procesos están regulados estrictamente por una combinación compleja y delicada interacción de factores bioquímicos y hormonales comandados por el eje PTH-Vitamina D-calcitonina.(21)

2.12.4 El calcio a lo largo de la vida:

Las necesidades de este mineral durante las distintas etapas de la vida de un individuo difieren; aumentan considerablemente en el periodo de crecimiento esquelético rápido (infancia, niñez temprana y adolescencia) y durante el embarazo y lactancia.

Cuando el esqueleto no está en un periodo de crecimiento rápido (adultez temprana, edad madura) el cuerpo también necesita calcio para mantener el tejido óseo y para la regulación de varias funciones.

Además, numerosos estudios destacan el papel del calcio en la prevención de enfermedades crónicas como la osteoporosis y la hipertensión; por esta razón, médicos y

científicos enfatizan la importancia de la ingesta adecuada de calcio durante toda la vida: infancia, niñez, adolescencia, adultez, embarazo, lactancia, menopausia y senectud.(21)

2.12.5 Fuentes naturales de Calcio:

Consumimos calcio a través del agua que bebemos y a través de ciertos alimentos, en especial los lácteos, como la leche y sus derivados. En particular los quesos son el lácteo con mayor proporción de calcio por unidad de peso.

Por otro lado, también son fuente de calcio: los frutos secos, las legumbres, la yema de huevo, los vegetales de hoja verde (brócoli, espinaca), mariscos y sardinas (con sus espinas) entre otros.

En la siguiente tabla se menciona:

Tabla 2. La cantidad de miligramos (mg) de calcio presente en porciones de alimentos.

Alimento	Porción (g)	Calcio (mg)
Queso (cheddar, mozzarella)	100 g	730
Ricota, descremada	250g	670
Yogur , descremado	230 g	415
Sardinas en aceite (con espinas)	100 g	382
Yogur con frutas, descremado	230g	345
Leche, descremada	1 taza	290
Leche , entera	1 taza	276
Porotos o semillas de soja, cocidos	180 g	260
Almendras	100 g	250
Tofu, sólido, con sulfato de calcio	100 g	203
Garbanzos, cocidos	100 g	134
Yema de huevo	100 g	130
Nueces	100 g	90

Brócoli, cocido	150 g	62
Yema de huevo	1 grande	17

Fuente: <https://www.zonadiet.com/nutricion/calcio.php> Licda.Marcela Liceta – zonadiet.El Calcio

El Calcio. Sólo del 20-30% del calcio de la dieta sea absorbe.

Además del contenido de calcio y vit. D de la dieta existen otros factores que son importantes para fijar el calcio en los huesos como el potasio y otros disminuyen como la cafeína, el alcohol. (22)

Tabla 3. Determinación de la densidad ósea mediante el TAC

Edad	Hombres (mg/día)	Mujeres (mg/día)
0 a 6 meses	210	
7 a 12 meses	270	
1 a 3 años	500	
4 a 8 años	800	
9 a 13 años	1300	
14 a 18 años	1300	
19 a 50 años	1000	
21 años o más	1200	
Embarazo y lactancia (menores de 18 años)	1300	
Embarazo y lactancia (mayores de 18 años)	1000	

Fuente: <https://www.zonadiet.com/nutricion/calcio.php>

2.12.6 Necesidades de calcio:

Cantidades recomendadas de la ingesta adecuada de calcio según el Departamento de Nutrición del IOM (Institute of Medicine: Instituto de Medicina) y la USDA (United States Department of Agriculture: Departamento de Agricultura de Estados Unidos) tanto para infantes, niños y adultos.

Tabla 4. Cantidad de calcio que se necesita

Edad	Hombres (mg/día)	Mujeres (mg/día)
0 a 6 meses	210	
7 a 12 meses	270	
1 a 3 años	500	
4 a 8 años	800	
9 a 13 años	1300	
14 a 18 años	1300	
19 a 50 años	1000	
21 años o más	1200	
Embarazo y lactancia (menores de 18 años)	1300	
Embarazo y lactancia(mayores de 18 años)	1000	

Fuente: USDA Nutrient Data Laboratory, 2000 -
<https://www.zonadiet.com/nutricion/calcio.php>

2.12.7 Absorción, Transporte, Almacenamiento y Excreción

El calcio se absorbe principalmente en duodeno y secundario a lo largo del tracto gastrointestinal.

La absorción ocurre por dos métodos principales: un sistema de transporte saturable, activo, ocurre en duodeno y yeyuno proximal y controlado mediante la acción de la vitamina D3 o 1,25 (OH)2 D3 (Vitamina D activa), esta vitamina actúa como una hormona y aumenta la

captación de calcio en el borde en cepillo de la célula de la mucosa intestinal al estimular la producción de una proteína que se une a la del calcio.

Un segundo mecanismo de transporte es pasivo, no saturable e independiente de la vitamina D, ocurre a lo largo de todo el intestino. El calcio solo se absorbe si está en una forma hidrosoluble y no se precipita por otro componente de la dieta como los oxalatos.
(23)

Diversos factores influyen de manera favorable la absorción de calcio, entre ellos; la vitamina D en su forma activa, pH ácido, la lactosa (azúcar de la leche) y existen otros que afectan la absorción como la carencia de la vitamina D, el ácido oxálico (contenido en el ruibarbo, espinaca, acelgas), al ácido fítico (compuesto que contiene fósforo y se encuentra en las cáscaras de los granos de cereales), la fibra dietética, medicamentos, malabsorción de grasas y el envejecimiento.(23)

Normalmente la mayor parte del calcio que se ingiere se excreta en las heces y la orina en cantidades iguales aproximadamente.

La excreción urinaria del calcio varía a través del ciclo vital y con la velocidad del crecimiento esquelético. El calcio fecal se correlaciona con la ingesta. La ingesta de cafeína y teofilina también se relacionan con la excreción de calcio.

Las pérdidas cutáneas ocurren en la forma de sudor y exfoliación de la piel. La pérdida de calcio en el sudor es de aproximadamente 15 mg/día. La actividad física extenuante con sudoración aumentará las pérdidas, incluso en las personas con bajas ingestas. La inmovilidad del cuerpo por reposo en cama por tiempo prolongado también aumenta las pérdidas de calcio en respuesta a la falta de tensión sobre los huesos.(23)

2.12.8 Funciones del calcio

- Además de su función en la construcción y mantenimiento de huesos y dientes, el calcio también tiene otras funciones metabólicas. Afecta la función de transporte de las membranas celulares, actuando como un estabilizador de membrana.
- Influye en la transmisión de iones a través de las membranas, y la liberación de neurotransmisores. Este calcio actúa como mediador intracelular cumpliendo una función de segundo mensajero; por ejemplo, el ion Ca^{2+} interviene en la contracción de los músculos.

- Está implicado en la regulación de algunas enzimas quinasas que realizan funciones de fosforilación, por ejemplo, la proteína quinasa C (PKC), y realiza unas funciones enzimáticas similares a las del magnesio en procesos de transferencia de fosfato (por ejemplo, la enzima fosfolipasa A2).
- Se requiere calcio en la transmisión nerviosa y en la regulación de los latidos cardiacos. El equilibrio adecuado de los iones de calcio, sodio, potasio y magnesio mantiene el tono muscular y controla la irritabilidad nerviosa.
- Provee rigidez y fortaleza a huesos, dientes y encías.
- Ayuda en la regularidad de la frecuencia cardíaca, y en la transmisión de impulsos nerviosos.
- Previene enfermedades cardiovasculares, ya que disminuye los niveles de colesterol en sangre.
- Previene los calambres en la musculatura corporal, debido a que el músculo utiliza el calcio para realizar sus movimientos y contracciones.
- Es fundamental para que la sangre coagule adecuadamente.
- Es preventivo ante enfermedades como el cáncer.
- Contribuye a reducir la tensión arterial en personas con hipertensión arterial.
- Previene la osteoporosis (pérdida de masa ósea).
- Es activador de diferentes enzimas.
- Mantiene la permeabilidad de las membranas celulares.
- Es un coadyuvante de la actividad neuromuscular.
- Mantiene la piel sana.
- Durante el embarazo reduce la incidencia de la preeclampsia (hipertensión gestacional o aumento de la presión arterial con edema y/o proteinuria, que ocurre después de la 20 semana de gestación. (24)

Factores que intervienen con la absorción del calcio

Factores que favorecen la absorción:

- Vitamina D: la forma activa de la vitamina D es determinante en la asimilación de este mineral. Si está presente en las cantidades adecuadas favorece la absorción del calcio.
- Bajo consumo de calcio: la cantidad de calcio absorbido por el organismo será menor cuando lo consumimos de una sola vez en grandes cantidades. Es preferible tomarlo en

dosis menores durante el día así se favorecerá la absorción. No se recomienda tomar más de 500 mg de calcio de una sola vez.

- Ejercicio moderado: favorece la asimilación del calcio.
- Edad: la absorción del calcio es de alrededor del 60 % en infantes y niños ya que el organismo necesita el calcio para el desarrollo normal de huesos y dientes . (25)

Factores que disminuyen la absorción:

- Ejercicio vigoroso: dificulta la absorción de calcio
- Edad: la absorción de calcio disminuye durante la adultez en un 15-20%. Por ello las recomendaciones diarias aumentan para compensar.
- Fósforo (en exceso): Las bebidas gaseosas con alto contenido en fósforo no resultan beneficiosas. Es de gran preocupación hoy en día que más allá que las gaseosas contengan alto contenido en fósforo, la leche sea reemplazada por las mismas ocasionado la carencia de calcio entre los niños y adolescentes.
- Magnesio y fósforo (en exceso): las absorciones de estos dos minerales también requieren de vitamina D, por lo que, si se consumen en exceso, habrá menor cantidad de vitamina D disponible para que el calcio se absorba.
- Zinc: consumido en exceso también obstaculiza la correcta absorción de calcio
- Alcohol: reduce la absorción intestinal de calcio. Inhibe ciertas enzimas en el hígado que convierten a la vitamina D en su forma activa reduciendo así la absorción.
- Cafeína: el café tomado en alta cantidades puede aumentar la excreción de calcio y disminuir la absorción. El consumo moderado de cafeína (1 taza de café o 2 tazas de té por día) tiene muy pocos efectos negativos siempre y cuando la ingesta de calcio sea la adecuada.
- Hierro: Si consumimos calcio junto con hierro, ambos compiten en la absorción, así que el efecto de ambos se ve muy reducido.
- Conviene no mezclarlos.
- Proteínas y sodio: a medida que aumentamos la cantidad de sal y proteínas a nuestra dieta, aumenta la cantidad de calcio que se excreta.
- Ácido oxálico: presente en almendras, soja, cacao, espinacas y acelgas, se une al calcio de esos alimentos, y forman un compuesto muy difícil de ser absorbido por el intestino. La absorción de calcio de otros alimentos que sean consumidos en la misma comida no

se verá afectada. Estos alimentos que contienen ácido oxálico resultan perjudiciales, siempre y cuando su consumo se realice en cantidades elevadas.

- Fitatos: al igual que el ácido oxálico se une al calcio en el intestino impidiendo su absorción. A diferencia del anterior, los fitatos se unen al calcio de otros alimentos que se consumen en la misma comida impidiendo su absorción. Se encuentran en cereales integrales.
- Dieta rica en grasas y azúcares: aumenta la eliminación del calcio.(25)

Calcio adecuado en mujeres jóvenes

- o Mujeres de 19 a 50 años: 1000 mg/día .

La mejor manera de obtener los requerimientos diarios de vitaminas esenciales es consumir una dieta balanceada que contenga una variedad de alimentos de la pirámide de los grupos básicos de alimentos. El consumo de hasta 2000 a 2500 miligramos de calcio por día provenientes de fuentes y suplementos dietéticos parece ser seguro. La fuente preferida de calcio son los alimentos ricos en este mineral, como los productos lácteos.

Consecuencias de deficiencia de calcio en edad fértil y embarazo

- Preeclamsia
- Deformidad pélvica
- Pérdida dentaria
- Hipocalcemia
- Osteoporosis
- Toxicidad
- Síntomas por deficiencia de calcio
- Dolores de piernas, espalda y articulaciones.
- Palpitaciones y arritmias cardíacas.
- Dolores, entumecimiento y calambres musculares.
- En casos extremos, pero frecuentes: osteoporosis, que se manifiesta por
- huesos frágiles y porosos, fáciles de sufrir fracturas.
- Mayor propensión a las caries dentales.
- Debilidad en las uñas, que se fracturan con mucha facilidad.
- Elevados niveles de colesterol.

- Hipertensión arterial.
- Mayor propensión a la artritis reumatoide.
- Nerviosismo, hiperactividad e irritabilidad (26)

2.12.9 Enfermedades Asociadas con la Reducción de la masa Ósea

La Osteoporosis hace referencia a la reducción de la masa ósea debida a pequeñas pero acumulativas perdidas que se producen con el recambio óseo continuo. Esta enfermedad frecuente se observa más a menudo en los ancianos de ambos sexos, pero es más pronunciada en las mujeres postmenopáusicas. La osteoporosis puede aparecer como un trastorno primario de origen desconocido o como una complicación secundaria a una gran variedad de enfermedades. La osteoporosis es clínicamente significativa cuando induce inestabilidad vertebral con dolor de espalda y aumento de riesgo de fracturas de cadera, muñecas y cuerpos vertebrales. (27)

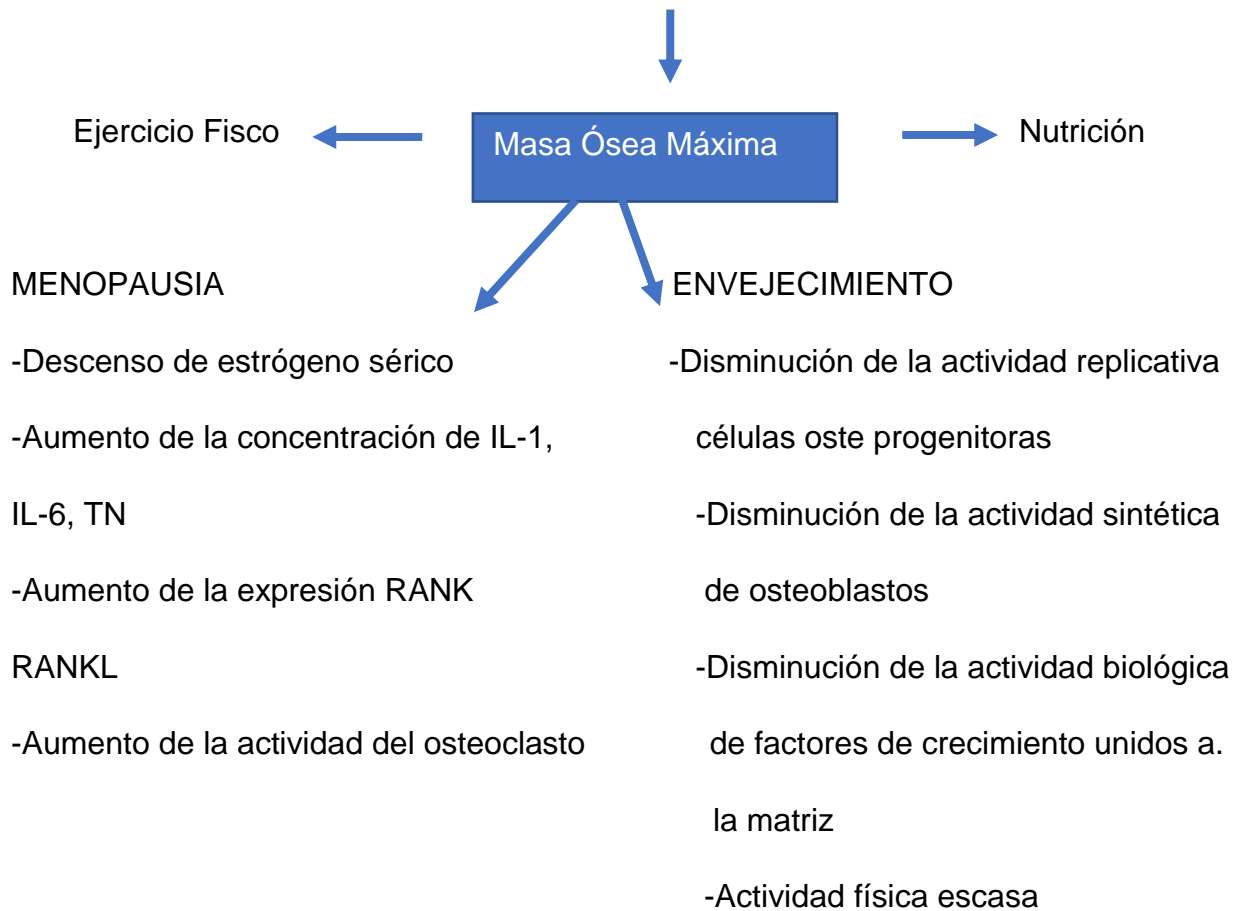
2.12.9.1 Patogenia de la osteoporosis

La causa de la osteoporosis senil y postmenopáusica es multifactorial, y varios aspectos contribuyen a la pérdida de la masa ósea. En esencia como en los factores genéticos determinan el pico de masa ósea que se alcanza en la edad adulta joven. A continuación, el enlentecimiento relacionado con la edad de la formación y función osteoplastia, la actividad biológica disminuida de los factores de crecimiento de la matriz y la disminución de la actividad física provoca la osteoporosis senil. En la osteoporosis postmenopáusica también existe un aumento de la actividad osteoplástica inducido por la disminución de los niveles séricos de estrógeno.(27)

Los niveles reducidos de estrógeno provoca un aumento de la secreción de las interleucinas 1 y 6 (IL-1,IL 6) y del factor de necrosis tumoral por parte de los monocitos sanguíneos esta citosinas son potentes estimuladoras del reclutamiento y de la actividad osteoclásticos a través del aumento de los niveles de RANK y RANKL y reduciendo la osteoprotegerina , se produce una compensación de la actividad osteoblástica pero no al ritmo de la pérdida ósea .La evidencia acumulativa indica que la terapia de sustitución hormonal junto con el suplemento de calcio , si se empieza durante o justo después del comienzo de la menopausia, pueden enlentecer o evitar la pérdida anómala de hueso.(27)

Tabla 5. Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica y senil

Factores Genéticos



Fuente: http://www.medicinaysalud.unam.mx/temas/2009/11_nov_2k9.pdf

Clases de Osteoporosis Generalizada

- Primaria
- Postmenopáusica
- Senil
- Idiopática

2.12.10 Morfología de Osteoporosis

En la osteoporosis postmenopáusica y senil todo el esqueleto se ve afectado, pero los pacientes pueden tener enfermedad localizada debido a inmovilización o a parálisis de una extremidad.

- La cortical y las trabéculas se encuentran adelgazadas y los sistemas haversianos están ensanchados.
- El hueso residual es de composición normal (27)

2.12.11 Manifestaciones clínicas de la Osteoporosis

La osteoporosis provoca dolor debido a las microfracturas. Aparece pérdida de altura y de estabilidad de la columna vertebral, y predispone particularmente a las fracturas de los cuellos femorales, muñecas y vertebras. Esta enfermedad es difícil de diagnosticar, debido a los siguientes motivos;

- Permanece asintomática hasta que la fragilidad esquelética está bien avanzada.

No existe una vía fácil de determinar la gravedad de la pérdida ósea (las radiografías no son fiables con menos de 40 por ciento de masa ósea perdida); las pruebas más fiables son la densitometría y la tomografía computarizada cuantitativa. (27)

Tabla 6. Clasificación de la Osteoporosis según la OMS

Clasificación	DMO*
Normal	Menor de -1.0 SD
Osteopenia	Entre -1.0 y 2.5 SD
Osteoporosis	Menor de -2.5 SD

SD: Desviación estándar

**Desviación estándar derivada de la media del pico de masa ósea en adultos jóvenes.*

Fuente:https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142006001000010

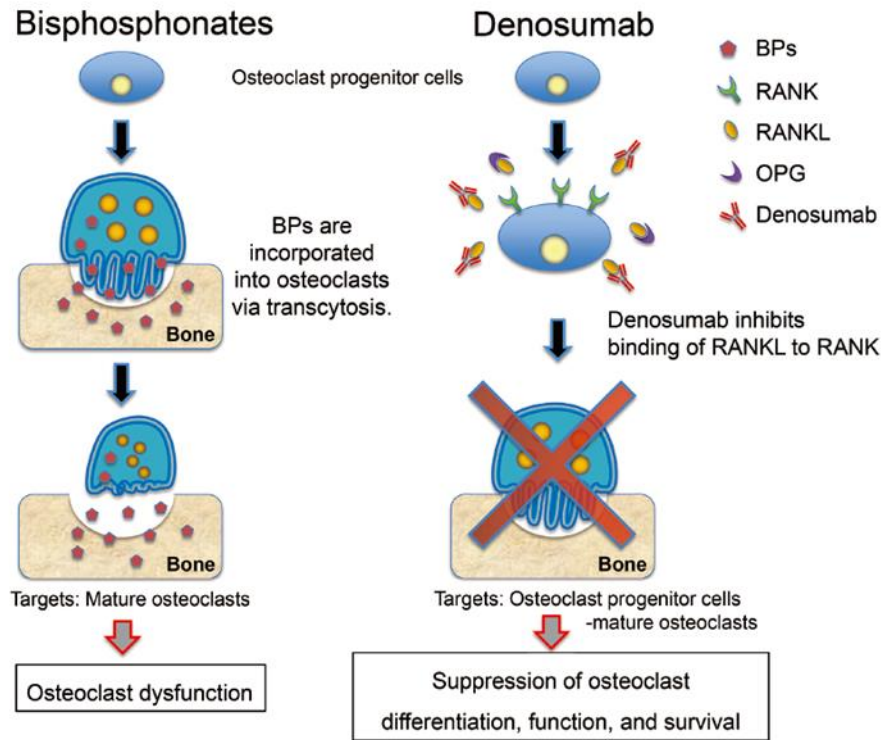
2.12.12 Fármacos Modificadores de Hueso (FMH)

También conocidos como fármacos antirresortivos, son aquellos fármacos utilizados en el tratamiento de diferentes afecciones esqueléticas caracterizadas por un desequilibrio en el metabolismo óseo, en los que existe un exceso de reabsorción ósea mediada por osteoclastos. Esta situación puede encontrarse en las diferentes formas de osteoporosis (juvenil, postmenopáusica, inducida por glucocorticoides, inmovilidad prolongada, postransplante y por privación de andrógenos), la Enfermedad de Paget, condiciones de

hipercalcemia y en pacientes oncológicos con mieloma múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos. (28)

De esta forma, el objetivo y efecto principal de la terapia con FMH es la disminución dos grupos principales de FMH con mecanismos de acción muy diferentes, la familia de los Bifosfonatos y el Denosumab.(Figura Nro. 4)

Figura 4. Diferencias entre Bifosfonatos y Denosumab



Fuente: <https://www.fernandogalangan.com/blog/733-algunos-paciente-rechazan-el-tratamiento-farmacol%C3%B3gico-de-la-osteoporosis-por-temor-a-los-efectos-secundarios-2%C2%AA-parte-osteonecrosis-de-la-mand%C3%ADbula>

2.12.12.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son análogos estructurales del pirofosfato ya que, al igual que éste, su núcleo está compuesto por dos grupos fosfato difiriendo únicamente en la presencia de un carbono central en lugar de oxígeno.

Al igual que el pirofosfato, los bifosfonatos presentan gran afinidad por el mineral óseo y se unen de forma covalente a los cristales de hidroxiapatita, concentrándose en los sitios de remodelación ósea activa. Unido al Carbono central, todos los bifosfonatos presentan dos radicales (R). En la mayoría de estos, R1 corresponde a un grupo hidroxilo (OH) el cual les

otorga aún más afinidad por el calcio de la hidroxiapatita. No obstante, la principal diferencia y determinante de la potencia antirresortiva de cada compuesto se encuentra en el R2.

Figura 5. Tipos de Bifosfonatos

GENERACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	Dosis
Primera	Etidronato	400 mg/día v.o. durante 6 meses
Segunda	• Pamidronato	• 30-60 mg/día i.v. durante 3 días
	• Alendronato	• 40 mg/día v.o. durante 6 meses
	• Clodronato	• 800 mg/día i.v. durante 5 días
Tercera	• Tiludronato	• 400 mg/día v.o. durante 3 meses
	• Neridronato	• 200 mg/día i.v.
	• Olpadronato	• 200 mg/día v.o. durante 12 días
	• Risedronato	• 30 mg/día v.o. durante 2 meses
	• Ibandronato	• 2 mg i.v. en dosis única
	• Zolendronato	• 400 µg i.v. en dosis única

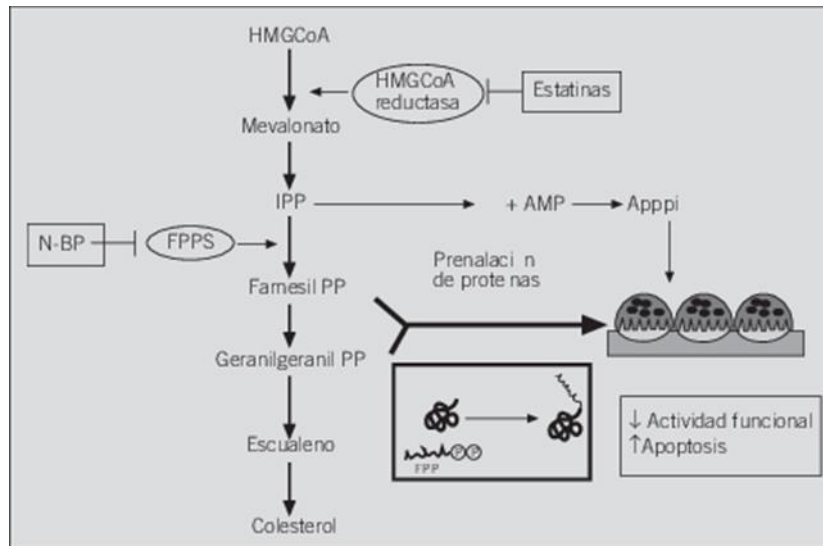
Fuente: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-enfermedad-paget-osea-13097332>

A diferencia de la primera generación de bifosfonatos (Etidronato, Clodronato y Tiludronato), los bifosfonatos de segunda y tercera generación (Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Pamidronato y Zolendronato) presentan un Nitrógeno o grupo Amino en el R2, el cual aumenta exponencialmente la potencia respecto a sus predecesores. (Figura Nro. 5)

Mecanismo de acción de los Bifosfonatos se concentran principalmente en el hueso en remodelación donde son incorporados por los osteoclastos. Una vez en el interior de éstos, los metabolitos de los bifosfonatos de primera generación se intercambian por el fosfato terminal del ATP dando lugar a un ATP que no puede ser utilizado para producir energía y conduciendo, finalmente, a la apoptosis de los osteoclastos. (28) (Figura Nro. 6)

En contraste, los bifosfonatos nitrogenados poseen un mecanismo de acción completamente diferente. Éstos actúan por medio de la inhibición de la enzima farnesil pirofosfato (FPP) sintasa que interviene en la síntesis de colesterol por la vía del mevalonato. La inhibición de esta vía bloquea la isoprenilación (adición de lípidos) de proteínas de membrana y produce alteraciones en el citoesqueleto de los osteoclastos, alterando su función y conduciendo, en última instancia, a su apoptosis (28)

Figura 6. Mecanismo de Acción de los Bifosfonatos Nitrogenados



Fuente: https://www.researchgate.net/figure/Mecanismo-de-accion-de-los-bisfosfonatos-nitrogenados-N-BP-Via-del-mevalonato-HMGCóA_fig4_287351220

A pesar de que la FPP sin tasa es una enzima ubicua en las células del cuerpo, la apoptosis mediada por su inhibición parecería ocurrir únicamente en los osteoclastos, probablemente debido a la gran afinidad de los bifosfonatos por el hueso en proceso activo de reabsorción.

Farmacocinética la biodisponibilidad de los bifosfonatos tras su administración oral es muy baja. Dada su estructura hidrofílica, su absorción intestinal se estima alrededor del 1% y de éste, sólo un 50% es retenido en el hueso siendo el resto es eliminado rápidamente del plasma por vía urinaria. (29)

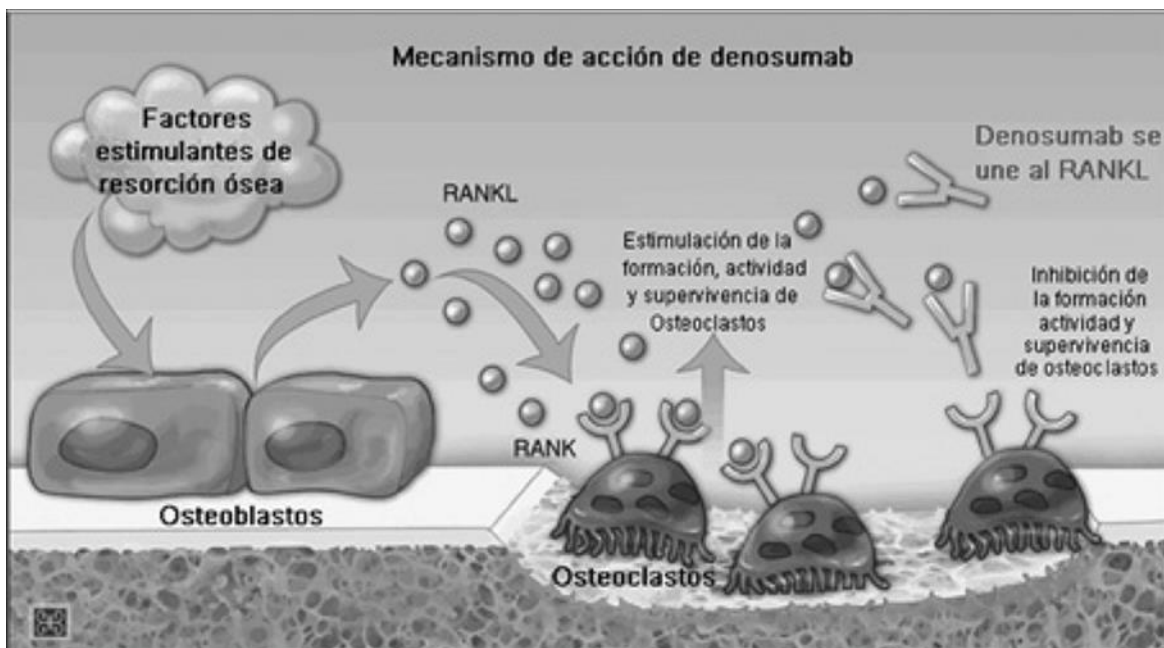
En contraste, la vía intravenosa, disponible para el Ibandronato, pamidronato y zolendronato, presenta una biodisponibilidad mucho mayor lo que permite administrar dosis más espaciadas, y también, administrar dosis mayores con menos efectos adversos gastrointestinales, característica que resulta especialmente útil en la población oncológica.(29)

Los principales determinantes del porcentaje de captación ósea son el grado de turnover óseo y la potencia del fármaco. Finalmente, tras ser incorporados a la hidroxapatita del hueso, su eliminación es muy lenta estimándose una vida media de alrededor de 11 años para los compuestos de mayor potencia. (30)

En su estructura química el Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige específicamente al receptor activador del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL), un mediador de la fase de reabsorción de la remodelación ósea. (31)

Mecanismo de acción del Denosumab,(Figura Nro.7) los osteoclastos derivan de precursores hematopoyéticos mononucleares de la estirpe monocitos/macrófagos. Dos son las citoquinas responsables de este proceso, el Factor Estimulante de Colonias Macrófagas (M-CSF) y el RANKL..En primer lugar, la unión de M-CSF a su receptor en la membrana de las células precursoras de osteoclastos desencadena la proliferación de las mismas y la expresión de RANK en su superficie. En segundo lugar, la unión de RANKL a RANK desencadena la cascada de señales intracelulares responsables de la diferenciación y maduración de osteoclastos

Figura 7. Mecanismo de Acción del Denosumab



Fuente: https://www.researchgate.net/figure/Figura-8-Mecanismo-de-accion-de-denosumab-Tomado-y-modificado-de-Denosumab-for-the_fig4_343389546

Así mismo, la activación de la vía RANK/RANKL es también responsable de la activación y supervivencia de osteoclastos maduros.

Tanto M-CSF como RANKL son secretados por células estromales de la médula ósea y por osteoblastos. Estas células, secretan también Osteoprotegerina (OPG) la cual se une a RANKL bloqueando la activación de RANK y actuando, en consecuencia, como un

antagonista de esta vía. De esta forma, es la proporción de RANKL/OPG lo que determina el grado de actividad osteoclástica (31).

De esta forma, el mecanismo de acción del Denosumab es idéntico al de la OPG. Bloquea el desarrollo, activación y supervivencia de los osteoclastos resultando en un potente agente antirresortivo.

Otra diferencia sustancial es que actúa en el medio extracelular, mientras que los bifosfonatos precisan ser ingeridos por los osteoclastos para llevar a cabo su acción. (32)

Farmacocinética del Denosumab se administra por vía subcutánea, variando en la dosis y la frecuencia según la indicación. A diferencia de los Bifosfonatos, Denosumab no se une a la matriz ósea siendo su vida media de alrededor de 26 días y su eliminación del organismo mediada por el sistema retículo endotelial.(31).

2.12.12.2 Fármacos Modificadores de Hueso en la Práctica Clínica

Están indicados en múltiples enfermedades donde existe un incremento de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos.

En estas situaciones diferentes en las que se indica tratamiento antirresortivo:

- Para disminuir el riesgo de fracturas patológicas en pacientes con osteoporosis y osteopenia. (33)
- Para disminuir el riesgo de eventos esqueléticos asociados (EEA), tales como fracturas, dolor e hipercalcemia maligna, en pacientes oncológicos con Mieloma Múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos (principalmente mama, próstata, pulmón y riñón). (34)

El primer grupo corresponde en general a mujeres postmenopáusicas que reciben dosis bajas de Bifosfonatos orales o Denosumab, mientras que el segundo grupo corresponde a pacientes más frágiles, con mayor compromiso de su estado general, que reciben tratamiento concomitante con quimioterapia y que son tratados con dosis altas de Bifosfonatos intravenosos o Denosumab

Tabla 7. FMH y esquemas utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (Adaptado de Ostrón O. et al, 2011). IV: intravenoso, SC: subcutáneo

Intervención	Año de aprobación	Pauta de dosificación	Vía de administración
Alendronato	1995	70mg/semana o 5 o 10 mg/día	Oral
Etidronato	1980	400mg/día durante 2 semanas cada 3 meses	Oral
Ibandronato a)	2005	150mg/mes	Oral
Ibandronato b)	2005	3mg/3 meses	Inyección IV
Risedronato	2000	35mg/semana o 5mg/día	Oral
Ácido Zoledronico	2005	5mg/año	Infusión IV
Denosumab	2010	60mg/6 meses	Inyección IV

. Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, Jonsson B.

Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report

prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF)

and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) Arch

Osteoporos. 2011; 6:59-155. <https://doi.org/10.1007/s11657-011-0060-1>

Tabla 8. FMH y esquemas utilizados en el tratamiento de pacientes oncológicos (De Yarom M, et al. 2019) 9. IV: intravenoso, SC:subcutáneo. MRONJ: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws

Medicacion	Indicacion	Ruta	Dosis /mg	Pauta
Pamidronato	Metástasis ósea de tumores sólidos	IV	90	Cada 3-4 semanas

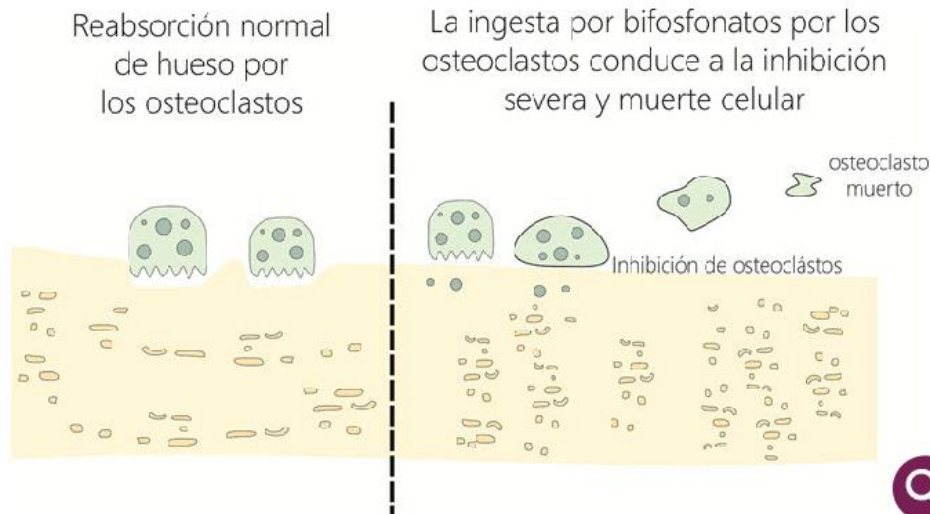
	Mieloma múltiple			
Ácido Zoledronico	Metástasis ósea de tumores sólidos	IV	4	Cada 3-4 semanas o 12 semanas
	Mieloma múltiple Tratamiento adyuvante	IV	4	Cada 3-6 meses
Denosumab	Metástasis ósea de tumores sólidos	SC	120	Cada 4 semanas
	Tratamiento adyuvante	SC	60	Cada 6 meses

9. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel J-P, Lombardi T, Saffar J-L, et al. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. Clin Oral Investig. 2014;18(2):391-9. D01:10.1007/s00784-013-0979-2

Bioactividad de los Bifosfonatos

La acción biológica de los Bifosfonatos es inhibir la resorción ósea por medio del deterioro y la apoptosis de los osteoclastos. Por lo tanto, los beneficios clínicos resultan en la disminución neta del proceso normal de reabsorción ósea (35) Los Bifosfonatos orales o intravenosos (IV) se adhieren fácilmente a los cristales minerales de la superficie ósea, por ende, las dosis repetidas se van acumulando en la matriz ósea. Figura 8 (36) (37) (38) . La importancia de la estructura química radica en la presencia o no de nitrógeno en las cadenas laterales. Los BFs no nitrógenados, se metabolizan en análogos no hidrosolubles de ATP,

Figura 8. La ingesta de Bifosfonatos por los Osteoclastos en el proceso de reabsorción ósea causa muerte celular (apoptosis).



Fuente: Imagen adaptada de R.E. Marx (Ed.) 2006

que luego se unen a minerales expuestos en el hueso y son absorbidos por los osteoclastos en la reabsorción del hueso. Los análogos de ATP se vuelven citotóxicos a medida que se acumulan estos subproductos, lo que lleva a la disminución de la función mitocondrial induciendo a la apoptosis (36) (39) (40).

De otro lado, los Bifosfonatos no nitrógenados, aumentan su potencia inhibiendo la enzima farnesil pirofosfato sintasa (FPP) y geranil pirofosfato (GGPP) dos enzimas clave en la vía mevalonato esenciales para la prenilación de proteínas (41).

La Prenilación de proteínas permite la unión de pequeñas proteínas a la membrana celular y mediante la inhibición de este proceso, los osteoclastos pierden la regulación celular y señalización generándose su apoptosis (40). El ácido Zoledrónico (Zoledronato), es un BFs de aplicación venosa, que se constituye como el más potente inhibidor de la reabsorción ósea (36)

2.12.12.3 Farmacocinética de los Bifosfonatos

Los Bifosfonatos orales son absorbidos en el intestino delgado y solo 1-10% están disponibles para el hueso, generando un efecto de goteo en la médula ósea y afectando menos a las células precursoras. Por el contrario, los Bifosfonatos IV son de absorción inmediata al hueso 30-70%, el resto es eliminado por los riñones. Existe una relación de absorción de los Bifosfonatos IV y orales de 1/0.007, lo que significa que la acumulación y

la absorción es 142.8 veces mayor para los Bifosfonatos-IV que para los Bifosfonatos-orales en el hueso.

Su acumulación prolongada aumenta la toxicidad osteoclástica.(36)(37)(38) (Figura 9).

Figura 9. El acumulo de los BFs con nitrógeno oral/ intravenoso. Las dosis repetidas en un periodo continuo son más rápidas en BFs intravenosos que en los orales.

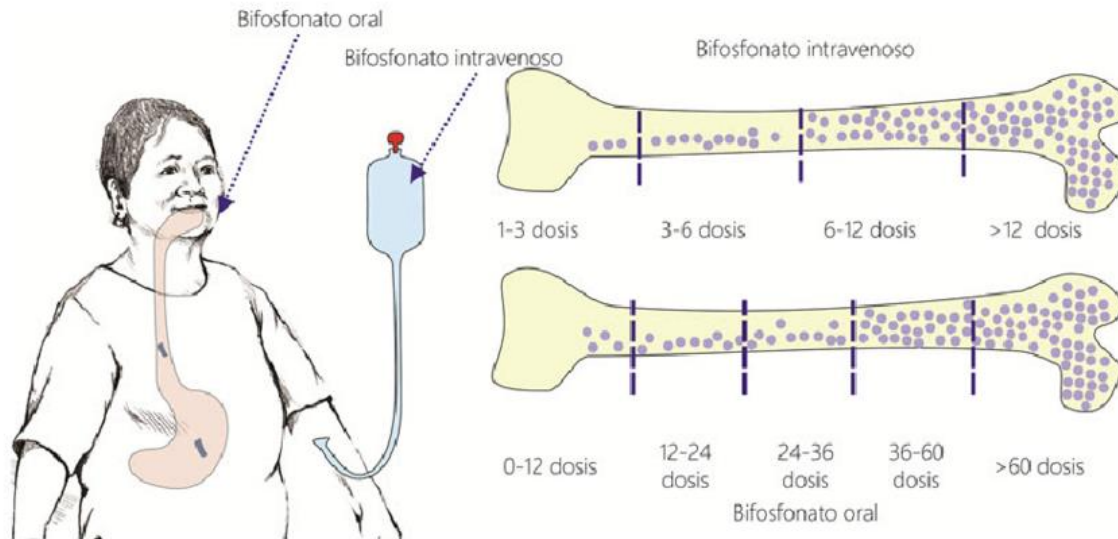


Imagen adaptada de R.E. Marx (Ed.) 2006 .

2.12.12.4 Osteonecrosis en maxilares relacionada a los Bisfosfonatos

La Osteonecrosis es la exposición de hueso necrótico en los maxilares como un

efecto secundario de la acción directa de los BFs (6). Se observa con mayor frecuencia en pacientes que han sido tratados con BFs IV y puede ocurrir espontáneamente (25%), pero por lo general aumenta el riesgo con procedimientos médicos y odontológicos (36)(38)(41) (42) .

Existen diferentes definiciones para describir esta condición, siendo la más usada la de la Asociación Americana de Cirugía Maxilofacial (AAOMS-2007): “Osteonecrosis en maxilares relacionada a los Bifosfonatos” (ONMRM)

2.12.12.5 Factores de riesgo

ONMRM ocurre cuando la remodelación ósea es inhibida y no es capaz de mantener la homeostasis o respuesta en el sitio de la lesión (infección dentoalveolar, extracción dental, o trauma dental). El riesgo de ONMRM es significativamente mayor (95%) para pacientes

que reciben Bifosfonatos IV, por el contrario, es menor para pacientes que reciben Bifosfonatos orales posiblemente por su baja absorción (menor al 1%) siendo el principal factor de riesgo (36) (42) (43) .

(Tabla 2). Otro factor de riesgo potencial entre otros (Tabla 3), es la duración y dosificación del tratamiento, ya que cada año el riesgo de desarrollar ONMRM aumenta el 57% (14). La acumulación de bifosfonatos altera e inhibe la remodelación ósea, hay disminución del suplemento sanguíneo, lo que conduce a la isquemia, necrosis e infección causando necrosis ósea(37) (38) (44) (45)

Tabla 9. 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

Tomada de Linares JG y col., 2013

https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2013/hdl_10803_125968/jgl1de1.pdf

Tabla 10. Factores de riesgo de ONMRM

Factores de riesgo locales
a. Cirugías: Exodoncias, Implantes, Cirugía periapical y periodontal. Los bifosfonatos inhiben la migración y proliferación de células epiteliales, disminuyendo proceso de cicatrización aumentando el riesgo de infección bacteriana. La activación del remodelado óseo es esencial para la cicatrización (46)(42) (47).
b. Infección local: Las enfermedades inflamatorias inducen remodelado óseo continuo. El 84% de los pacientes con osteonecrosis inducida por bifosfonatos intravenosos, presentaban: periodontitis activa, 29% caries dental, 13% absceso dental, 11% tratamiento endodóntico defectuoso. (37)(42) (48)

c. Historia de trauma: La oclusión causa tensión y compresión de las fibras del ligamento periodontal; la lámina dura establece un hueso más denso que es capaz de soportar la tensión, sin embargo, los bifosfonatos previenen la reabsorción lo que resulta en una hipermineralización de la lámina dura con hueso no remodelado (37) (49) (43) (44).

d. Sistémicos: Pacientes con cáncer tienen mayor riesgo debido a que reciben tratamientos que afectan su sistema inmune, además están frecuentemente administrados con bifosfonatos intravenosos para el tratamiento de complicaciones óseas incluyendo metástasis óseas, dolor óseo e hipercalcemia (49).

La diabetes y VIH disminuyen el sistema inmune, aumentando la incidencia de ONMRM (50)

e. Otros factores de riesgo: La mala higiene oral, el tabaquismo y alcohol no solo aumentan la incidencia, sino que también exacerba las condiciones.

Tomada de Linares JG y col., 2013

Incidencia

Los maxilares por sus características clínicas y anatómicas están asociados a ser las zonas con mayor incidencia de osteonecrosis. El hueso alveolar depende más de la remodelación y renovación osteoclástica que cualquier otro hueso del esqueleto humano. El efecto citotóxico de los bisfosfonatos sobre los osteoclastos y las células del ligamento periodontal suprimen el recambio óseo. Los bisfosfonatos tienden a concentrarse mayor en mandíbula debido a su alta vascularización, causando un efecto antiangiogénica. Además, existe una alta diversidad de la microbiota oral siendo el ambiente ideal para una rápida proliferación bacteriana(37)(44). La primera exposición ósea después de la administración de bifosfonatos es de aproximadamente 14,3 meses (pamidronato), 12,1 meses (pamidronato y zoledronato), 9,4 meses(zoledronato) y después de 36 meses (alendronato)(36)(37)(38) (51).

Signos y síntomas

La osteonecrosis se manifiesta como una exposición de hueso necrótico. El 68,1% de los casos son exclusivamente en mandíbula, 27,7% en maxilar, 4,2 % simultaneo en mandíbula y maxilar (36) (37)(38). La zona retro molar mandibular con un 65,5%(38)(43) .

La Asociación Americana de Cirugía Maxilofacial dio estados de clasificación para el MRONM (43) .

2.12.12.6 Metástasis Ósea y Fármacos Modificadores de Hueso

La formación de metástasis óseas es el resultado de un complejo proceso que involucra estrechas interacciones entre las células tumorales y el microambiente óseo. El resultado de esta interacción es una alteración en los procesos normales de formación y reabsorción ósea, cuyo balance determinará que la metástasis se manifieste como una lesión osteolítica, osteoblástica o mixta, a la vez que se secretan factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células malignas. (52)

En efecto, esta relación sinérgica entre las células tumorales y osteoclastos genera un “ciclo vicioso”, donde el aumento de la resorción ósea lleva al aumento de la incidencia de metástasis óseas y eventos relacionados como fracturas e hipercalcemia maligna.(52) (53) Interacciones entre células tumorales y el microambiente óseo. Las células tumorales secretan citoquinas que promueven el osteoclasto génesis y osteoblastogénesis. En respuesta, los osteoclastos maduros secretan factores que promueven la supervivencia y proliferación tumoral.

TGF-B: Factor de transformación tumoral-Beta; IGF-1: Factor de crecimiento Insulino-like 1; VEGF. (Wang et.al. 2020).

En el caso del cáncer de mama, la magnitud de la pérdida de hueso se ve empeorada por la disminución de los niveles de estrógenos propios de la postmenopausia, y secundario a la terapia hormonal con Inhibidores de la aromatasa (enzima encargada de la conversión de andrógenos en estrógenos) o Tamoxifeno (antagonista de los receptores de estrógeno). (54)

En los últimos años, ha surgido evidencia acerca de que los FMH, además del efecto antirresortivo, tendrían también propiedades antitumorales. El estudio llevado a cabo por “The Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group” (EBCTGC) demostró el tratamiento adyuvante con Zolendronato se asoció a una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de metástasis óseas y de la mortalidad por cáncer de mama. (55)

En pacientes con mieloma múltiple, la adición de FMH (tanto bifosfonatos como Denosumab) al tratamiento antineoplásico, se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad. (56)

Los mecanismos moleculares subyacentes a estos efectos antitumorales de los FMH no se encuentran completamente dilucidados, y exceden los objetivos del presente trabajo.

2.12.13 Osteonecrosis de los Maxilares Asociados a los Medicamentos

2.12.13.1 Historia

El primer reporte de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos data del año 2003, cuando Marx describió 36 casos de exposición ósea dolorosa en los maxilares de pacientes tratados con Bifosfonatos intravenosos. (Figura Nro. 10) (57) En el año 2005 la FDA reconoció también su asociación al uso de bifosfonatos orales extendiéndose su denominación como “Bisphosphonates-related osteonecrosis of the Jaws” (BRONJ).

Figura 10. Osteonecrosis Maxilar Bilateral Post exodoncia



.Fuente:https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582007000500002

En el año 2010 se reportó el primer caso de osteonecrosis maxilar asociado a Denosumab en un paciente sin tratamiento previo con bifosfonatos, siendo posteriormente confirmada su asociación y la aparición del término “Denosumab related osteonecrosis of the jaws” (DRONJ). (58) (59) De esta forma, dada su relación con el tratamiento antirresortivo, muchos autores prefirieron el término “Antiresorptiverelated osteonecrosis of the jaws” (ARONJ).

Finalmente, la aparición de nuevos casos de osteonecrosis asociada al uso de fármacos antiangiogénicos como el Bevacizumab (Avastin®) y el Sunitinib (Sutin®) llevó a la denominación actualmente más aceptada y difundida de “Medication-Related Osteonecrosis

of the Jaws” (MRONJ), propuesta por la American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons en 2014 (AAOMS). (60)

2.12.13.2 Definición de Caso y Estadificación

Actualmente, los criterios diagnósticos más ampliamente difundidos son los propuestos por la AAOMS que define MRONJ como:

La presencia de hueso expuesto o fístula (intra o extraoral) que comunica a hueso en el área de los maxilares por un periodo mayor a 8 semanas, en un paciente con antecedente de tratamiento antirresortivo o antiangiogénico actual o pasado, y en ausencia de radioterapia previa de cabeza y cuello o metástasis óseas en los maxilares.(60)

Clínicamente, el espectro varía desde pequeñas áreas de hueso expuesto localizado y asintomático, hasta áreas extensas o multifocales de necrosis, con infecciones recidivantes, dolor de difícil manejo, descarga purulenta y marcada afectación de la calidad de vida. Aunque las lesiones pueden afectar a ambos maxilares, la mandíbula es la localización más frecuente.

La clasificación más extendida para definir los estadios de MRONJ (Figura Nro.9) es la propuesta por la AAOMS(60)

Figura 11. La clasificación de los estadios de MRONJ

- Estadio 0. En riesgo. No hay evidencia clínica de necrosis ósea. Presenta síntomas, signos y/o hallazgos radiográficos inespecíficos.
- Estadio I. Exposición de hueso necrótico, asintomático y sin signos de infección aguda.
- Estadio II. Exposición de hueso necrótico asociado a dolor y signos de infección.
- Estadio III. Exposición de hueso necrótico asociado a dolor, signos de infección, fístula cutánea y evidencia clínica y/o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (fracturas, etc.)

Fuente:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392013000100006

Tabla 11. Estadios de MRONJ (Adaptado de Ruggiero et. al. 2014)

ESTADIO MRONJ	Definición
Paciente en riesgo	Paciente con antecedente de tratamiento antirresortivo actual o pasado.
Estadio 0 (sin exposición)	Ausencia de hueso expuesto o fístula. Síntomas o hallazgos radiológicos inespecíficos (*)
Estadio I	Hueso expuesto o fístula en paciente asintomático y sin signos de infección.
Estadio II	Hueso expuesto o fístula con signos de infección (dolor, eritema o secreción purulenta)
Estadio III	Enfermedad que se extiende más allá del hueso alveolar (basal mandibular, seno maxilar, fosas nasales, hueso malar) que resulta en fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oronasal u orosinusal, u osteólisis de la basal mandibular o el suelo del seno maxilar/fosas nasales. mandibular, seno maxilar, fosas nasales, hueso malar) que resulta en fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oronasal u orosinusal, u osteólisis de la basal mandibular o el suelo del seno maxilar/fosas nasales.

file:///D:/Zarate_Gonzalez_JuanMartin.pdf

(*) Síntomas: odontalgia no explicable por patología dental, dolor mandibular o sinusal, alteraciones neuro sensitivas, movilidad de dientes no explicable por enfermedad periodontal, fístula periodontal o periapical no asociada a necrosis pulpar causada por traumatismos, caries o restauraciones. Hallazgos radiológicos: reabsorción de hueso alveolar no explicable por enfermedad periodontal crónica, esclerosis o falta de osificación

en lechos de exodoncia, esclerosis del hueso alveolar o basilar circundante, engrosamiento de la lámina dura, engrosamiento o adelgazamiento del ligamento periodontal.

Aunque los criterios establecidos de la AAOMS son los más difundidos y utilizados en la literatura, éstos han sido fuertemente criticados por muchos autores ya que llevan inherente una gran contradicción. El estadio 0, también conocido como MRONJ sin exposición (non-exposed MRONJ), queda excluido por definición del diagnóstico de MRONJ. Esto tiene un fuerte impacto en la literatura y la calidad de la evidencia disponible ya que es la definición, y no los estadios, lo que se utiliza para definir la inclusión de los casos en los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos (61)

Ejemplos de diferentes estadios de MRONJ. A: Estadio I con fístula en cuarto cuadrante (flecha) en un paciente asintomático y sin signos de infección. B: Estado I con exposición ósea asintomática en primer cuadrante. C. Estadio II con exposición ósea en sínfisis mandibular en un paciente con dolor e infecciones recidivantes. D: Estadio II con edema, eritema y múltiples fístulas con secreción purulenta. E: Estadio III con enfermedad extensa que afecta todo el maxilar superior afectando el paladar, suelo de las fosas nasales y seno maxilar.

Figura 12. Estadios de la Osteonecrosis

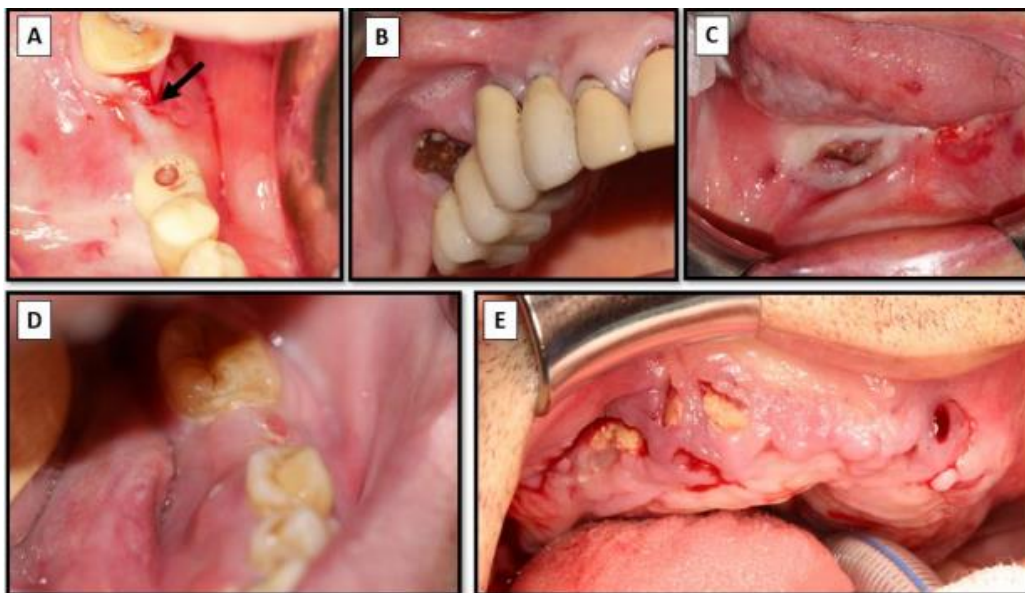


Figura 12. Ejemplos de diferentes estadios de MRONJ. A: Estadio I con fístula en cuarto cuadrante (flecha) en un paciente asintomático y sin signos de infección. B: Estado I con

exposición ósea asintomática en primer cuadrante. C. Estadio II con exposición ósea en sínfisis mandibular en un paciente con dolor e infecciones recidivantes. D: Estadio II con edema, eritema y múltiples fístulas con secreción purulenta. E: Estadio III con enfermedad extensa que afecta todo el maxilar superior afectando el paladar, suelo de las fosas nasales y seno maxilar. file:///D:/Zarate_Gonzalez_JuanMartin.pdf

2.12.14 Epidemiología y Factores de Riesgo

Tal y como se comentó en apartados anteriores, los FMH se utilizan en dos grupos bien definidos de pacientes:

- Pacientes con osteopenia u osteoporosis.
- Pacientes oncológicos con mieloma múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos.

En la población con osteoporosis, la incidencia de MRONJ es realmente baja y equiparable a la población general, estimada en 0,001 a 0,01% pacientes/año para los bifosfonatos nitrogenados (orales o EV) y en 0-0,00032% pacientes/año para el Denosumab. (62) Sin embargo, los pacientes oncológicos presentan un riesgo 50 a 100 veces mayor, con una incidencia estimada de 0,7 a 6,7% pacientes/año asociado al tratamiento con bifosfonatos EV, y de 0,7 a 1,9% pacientes/año para los tratados con Denosumab.(60)

Generalmente, algún procedimiento dental invasivo suele ser el factor desencadenante. Las exodoncias preceden el desarrollo MRONJ en hasta el 69% de los casos y supone un aumento del riesgo de hasta 33 veces. (63)De esta forma, la incidencia estimada de osteonecrosis (ON) tras una extracción dental en la población oncológica de riesgo asciende hasta el 14,8%. (64)

Sin embargo, en los últimos años ha surgido evidencia acerca de la seguridad de realizar exodoncias en pacientes de alto riesgo con autores reportando tasas de éxito superiores al 90% (90-100%) a través de protocolos que incluyen, en su mayoría, la utilización de terapia antibiótica perioperatoria, alveolectomía (retirada o fresado del hueso alveolar) y sutura en dos planos sin tensión. (65) (66).

Por otra parte, múltiples autores han demostrado, tanto en modelos animales como en humanos, que las infecciones de la cavidad oral no tratadas son causa suficiente para el desarrollo de MRONJ. J. (65) (67) (68) (69).

En consecuencia, la evidencia reciente sugiere que el principal factor predisponente de MRONJ no sería el trauma quirúrgico en sí, sino la causa subyacente (focos de infección locales no tratados).

Otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de MRONJ son la duración prolongada del tratamiento antirresortivo, produciéndose un marcado aumento de la incidencia a partir de los 4 años de tratamiento con bifosfonatos orales, la combinación de éstos con corticoides o fármacos antiangiogénicos y el uso de prótesis removibles. (60) (62)

Etiopatogenia

Aunque la patogenia detrás de las lesiones de MRONJ no ha sido completamente establecida, múltiples hipótesis han sido propuestas para explicar los mecanismos subyacentes al desarrollo de las lesiones.

Características únicas del hueso de los maxilares

A diferencia de los huesos largos, cuya osificación es por vía endocondral, los maxilares lo hacen por osificación intramembranosa. El hueso alveolar está expuesto a microtraumatismos constantes, se estima que el turnover óseo del hueso alveolar es hasta 10 veces superior al de otros huesos por lo que los bifosfonatos se concentran más en los maxilares. (70).

La presencia de los dientes hace que el hueso alveolar se encuentre expuesto a los gérmenes de la cavidad oral a través de los alvéolos dentarios, situación que lo vuelve particularmente vulnerable a las infecciones locales. Por otra parte, a diferencia de otros huesos del cuerpo que se encuentran protegidos, la barrera mecánica del hueso alveolar está dada únicamente por el fino recubrimiento mucoperióstico. De hecho, es frecuente encontrar lesiones de MRONJ en zonas de exostosis o de decúbito por prótesis. (71)

Disminución de la remodelación ósea / bajo turnover óseo

Se ha propuesto que el propio mecanismo de acción de los fármacos antirresortivos sea la causa que predispone al desarrollo de MRONJ debido a la alteración de los mecanismos de renovación ósea y la acumulación de microtraumatismos.(60)

Sin embargo, la osteonecrosis no se desarrolla en otras situaciones con bajo turnover óseo como el hipoparatiroidismo. Asimismo, hallazgos en gammagrafías óseas de pacientes con cáncer de mama y tratamiento con Zolendronato o Denosumab han demostrado que

prácticamente no se modifica el turnover de los maxilares con el tratamiento, sugiriendo que es poco probable que la supresión del turnover óseo juegue un papel importante en la patogénesis de las lesiones de MRONJ. (72).

Infección

El hallazgo de infección en las lesiones de MRONJ es prácticamente una constante. El enfoque tradicional le atribuía un rol secundario al establecimiento del hueso necrótico. Sin embargo, en los últimos años ha surgido vasta evidencia validando el rol de la infección como factor determinante inicial en el desarrollo de MRONJ. (73)

Los microorganismos a menudo forman biofilms que son resistentes al sistema inmune y a los antimicrobianos. Existe evidencia en modelos animales de que la periodontitis y la enfermedad periapical (infecciones en la raíz del diente) son causa suficiente para el desarrollo de MRONJ.(68)(69).

Asimismo, se ha demostrado que con medidas preventivas y tratando correctamente las infecciones de la cavidad oral en pacientes de riesgo o previamente a iniciar el tratamiento antirresortivo, logra disminuir de manera significativa la incidencia de MRONJ. (74) (75).

Inhibición de la angiogénesis

Clásicamente se ha considerado que la interrupción de la vascularización es causa de necrosis avascular del hueso, por lo que no sorprende que la inhibición de la angiogénesis se haya atribuido como causa de MRONJ.

Estudios in vitro han demostrado los efectos antiangiogénicos de Zolendronato, pero no así para Denosumab. (60) Por otra parte, esta teoría se vería reforzada por la asociación de MRONJ a la administración de fármacos antiangiogénicos.

Otras hipótesis

Se ha propuesto la toxicidad directa de los bifosfonatos sobre los tejidos blandos como una causa posible de MRONJ. (76) (77)

Por último, las alteraciones del sistema inmune observadas en enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide y la diabetes mellitus, así como algunos polimorfismos genéticos también han sido propuestos como posibles causas. (78)

Características Radiológicas de osteonecrosis de los Maxilares Asociados a Medicamentos(60)

Osteoesclerosis del hueso alveolar: La presencia de osteoesclerosis en áreas sintomáticas es sin duda el hallazgo más consistente de MRONJ, presente prácticamente en todos pacientes sintomáticos. (79) La esclerosis puede ser focal (limitada al hueso alveolar afecto) o difusa (extendiéndose a la basal mandibular o afectando diferentes cuadrantes).

Osteólisis o disrupción de corticales.

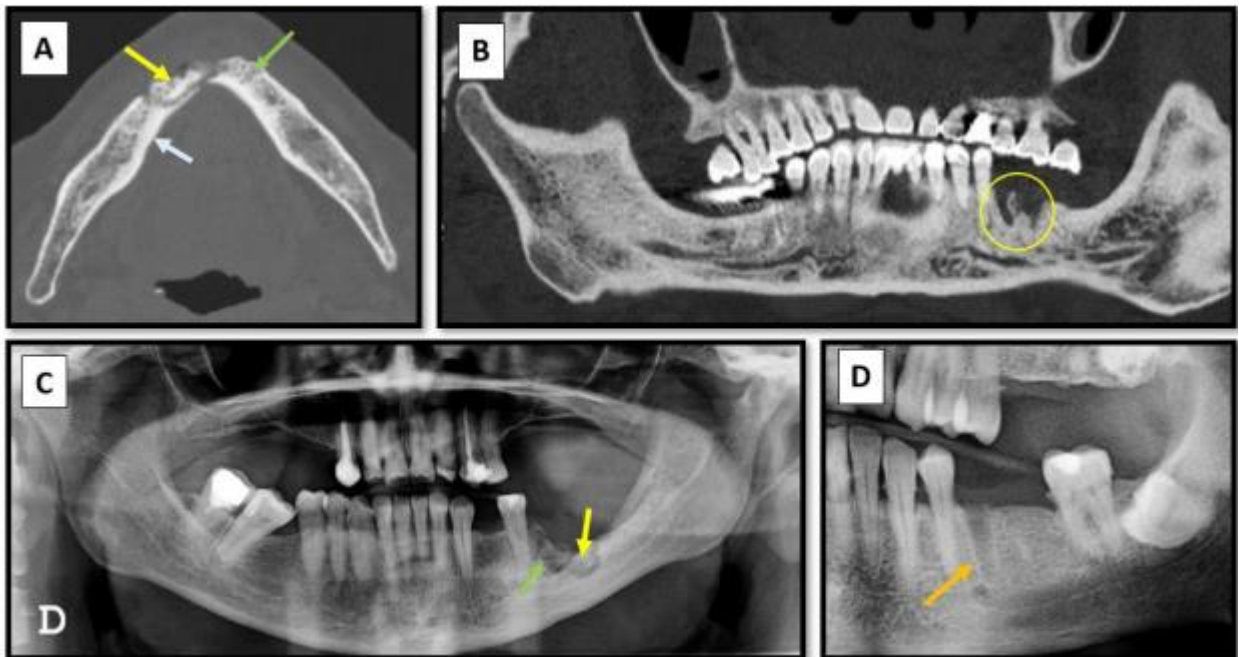
Patrón mixto (zonas de osteólisis/esclerosis): en ocasiones hallándose una imagen de hueso “apolillado” o en panal de abejas.

Falta de osificación o esclerosis del lecho de exodoncia.

Alteraciones de la lámina periodontal (esclerosis de la lámina dura, engrosamiento o afinamiento del ligamento periodontal).

Secuestros.

Figura 13. Características radiológicas de MRONJ.



A: Corte axial de TC donde se evidencia osteoesclerosis (flecha gris), patrón mixto/panal de abejas (flecha verde) y secuestro(flecha amarilla). B: Reconstrucción de TC en paciente con esclerosis difusa que afecta toda la mandíbula y el maxilar superior, con falta de osificación

de lecho de exodoncia (círculo amarillo) en la zona de osteonecrosis. C: Ortopantomografía con patrón mixto (flecha verde) y pequeño secuestro (flecha amarilla). D: Ampliación de ortopantomografía donde se evidencia la falta de osificación del alvéolo con esclerosis y engrosamiento de la lámina dura (flecha naranja).file:///D:/Zarate_Gonzalez_JuanMartin.pdf

En la figura 13 se detallan algunos de los patrones radiológicos encontrados en nuestros pacientes.

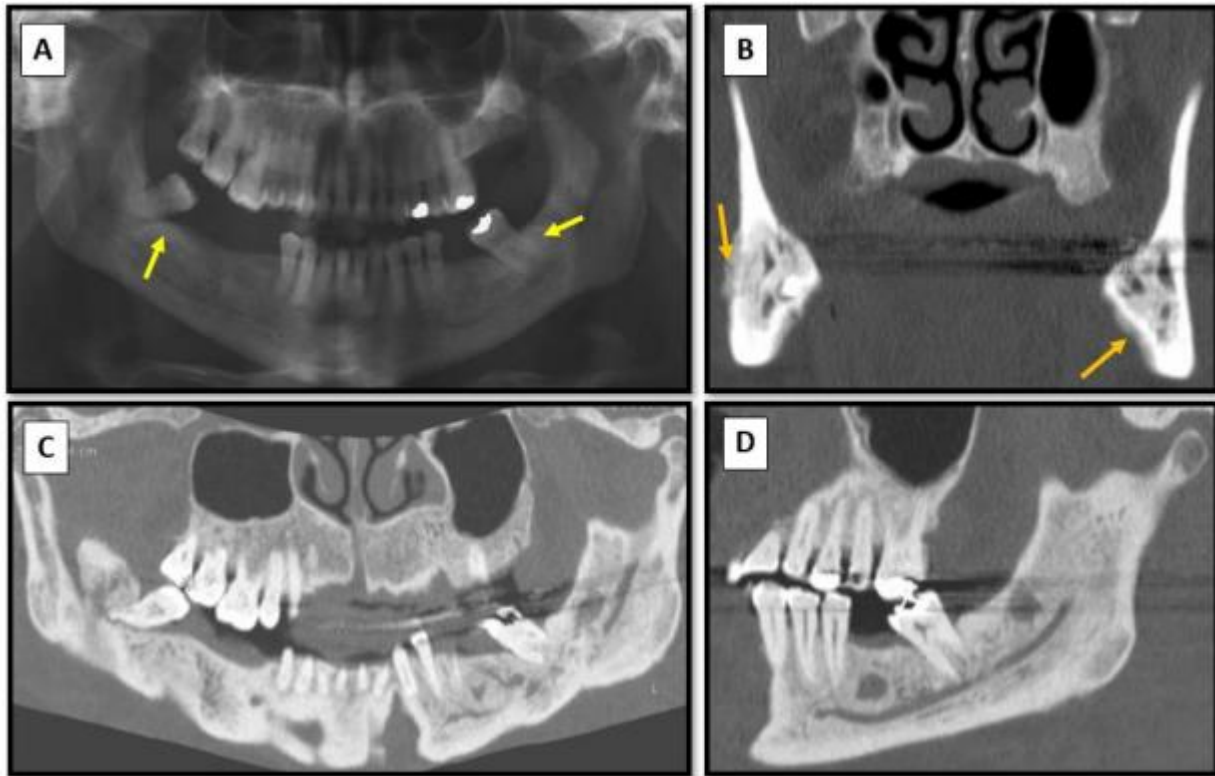
La radiografía panorámica generalmente muestra áreas de radiolucidez (osteólisis) y radiopacidad (osteoclerosis) mal definidas. También, secuestros óseos, esclerosis o pérdida de la lámina dura y/o ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal. Otro tipo de radiografía como la TC (Tomografía Computarizada), pueden revelar con mayor claridad el estado de destrucción del hueso cortical buco-lingual, y cuando la lesión es indetectable clínicamente puede ser útil para el diagnóstico de estado temprano de ONMRM .

Recientemente se ha relacionado a la presencia de reacción perióstica como un factor de mal pronóstico. (80)

Aunque los hallazgos pueden encontrarse también en la radiología simple (ortopantomografía), la tomografía computarizada helicoidal (TC) o de haz de cono presenta mucha mayor sensibilidad para caracterizar las lesiones y es necesaria para diagnosticar adecuadamente el grado de extensión de la enfermedad ósea.(79)

En efecto, no realizar un TC puede llevar al grave error de subestimar la gravedad y extensión de la enfermedad . Figura 14 La resonancia magnética (RM) también es un método útil, especialmente en los casos en los que se sospecha infiltración tumoral como diagnóstico diferencial, pero mucho menos difundido que la TC.(62).

Figura 14. Diferencias entre radiografía simple (OPG) y TC en paciente con exposición ósea en cuarto cuadrante en relación con p48



A: OPG. Se aprecia esclerosis del hueso alveolar en relación con p48, así como esclerosis leve en tercer cuadrante (flechas amarillas), sin otras alteraciones llamativas. B. TC corte coronal del mismo paciente donde se observa importante esclerosis, hueso apolillado e importante reacción perióstica (Flechas naranjas). C y D: Reconstrucción de TC que demuestra afectación extensa de toda la mandíbula, con esclerosis difusa hasta la basal mandibular, patrón mixto y con áreas “quísticas” de osteólisis.file:///D:/Zarate_Gonzalez_JuanMartin.pdf

Diagnóstico Diferencial de la Osteonecrosis de los Maxilares

Las enfermedades asociadas con exposición de hueso sin historia de tratamiento con bisfosfonatos, son diagnósticos diferenciales para ONMRM (alveolitis o alveolo seco, sinusitis, gingivitis, lesiones periapicales, desorden temporo-mandibular, tumores y metástasis de tumor primario a la mandíbula). Es necesario realizar un examen histopatológico de las lesiones de ONMRM para poder descartar diagnósticos diferenciales. Hay que tener en cuenta que al examen radiográfico se observan lesiones muy similares a la osteonecrosis, entre ellas, la osteomielitis y la osteoradionecrosis.

La sinusitis a diferencia de la Osteonecrosis de los maxilares En la forma aguda de la sinusitis, existe dolor facial, presión, obstrucción nasal, rinorrea (flujo abundante de moco nasal), disminución del sentido del olfato y tos. También puede aparecer fiebre, dificultad respiratoria, fatiga y dolor dental. (81) Los hallazgos radiológicos anormales que se pueden encontrar en un niño con sinusitis incluyen velamiento total o parcial de uno o más senos, niveles líquidos intrasinusales y engrosamiento de la mucosa. En las formas crónicas de sinusitis pueden aparecer quistes de retención, pólipos y mucocelos (82)(Figura 15)

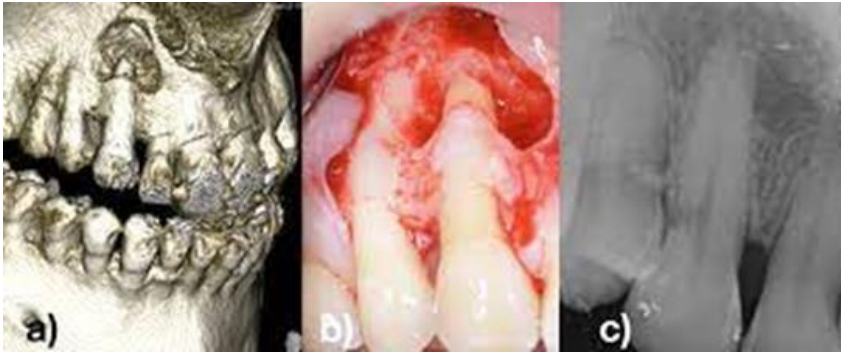
Figura 15. Imagen de Sinusitis



Fuente:https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000200010

Lesiones periapicales, gingivitis a diferencia de la Osteonecrosis de los maxilares Se observan signos clínicos como: marcado eritema gingival, ligero edema y hemorragia al sondaje, proliferación vascular. Las lesiones periapicales que se presentan como imágenes radiolúcidas representan la pérdida o reemplazo del tejido duro del área. (83) Por lo que, evolutivamente, deben entenderse a estas pérdidas como progresivas y que en muchos casos guardan relación con la evolución clínica de una patología a ese nivel. (Figura16)

Figura 16. Imagen de lesión periapical



Fuente: <https://www.eldentistamoderno.com/texto-diario/mostrar/3524410/lesiones-endo-periodontales-diagnostico-clasificacion-tratamiento-pronostico>

La osteomielitis a diferencia de la Osteonecrosis de los maxilares, características clínicas La Osteomielitis es una infección del tejido óseo que involucra a todas las estructuras del hueso provocada por microorganismos. El cuadro clínico se caracteriza generalmente por la presencia de fístula de drenaje, dolor intenso, inflamación, movilidad de los dientes involucrados en la zona afectada, fiebre y edema. Los signos radiológicos de la osteomielitis crónica comprenden el secuestro, el involucro y el trayecto sinusal. (84)(Figura 17)

Figura 17. Imagen de Osteomielitis

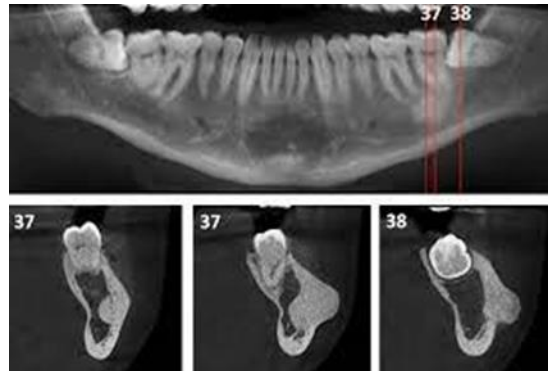


Fuente: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072021000100007

Los osteomas a diferencia de la osteonecrosis en sus características radiológicas presentan una radiolucencia en el hueso que representa el nidus con una cantidad variable de mineralización central y se acompaña de un grado variable esclerosis. El osteoma osteoide (OO) representa aproximadamente el 10% de los tumores óseos benignos.

Característicamente los pacientes presentan dolor óseo y que a menudo empeora por la noche. Se suele aliviar con la administración de salicilatos. El OO se caracteriza por un "nidus" asociado a esclerosis ósea reactiva. (85) ((Figura 18)

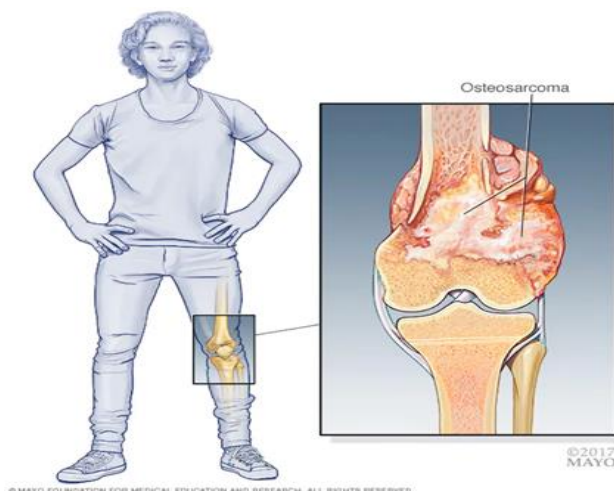
Figura 18. Osteoma Periférico de mandíbula (32)



Fuente: <https://dentometric.com/osteoma-periferico-en-mandibula/>

El Osteosarcoma a diferencia de la Osteonecrosis, en las características radiológicas más clásicas son las espículas densas perpendiculares a la cortical del hueso. (86) Puede haber reacción perióstica y no presenta invasión del hueso medular. Se limita a la superficie del hueso y es de mejor pronóstico que el OS central. En cuanto a las características clínicas Hinchazón cerca de un hueso. Dolor óseo o articular. Lesión o fractura ósea sin una razón clara. (Figura 19)

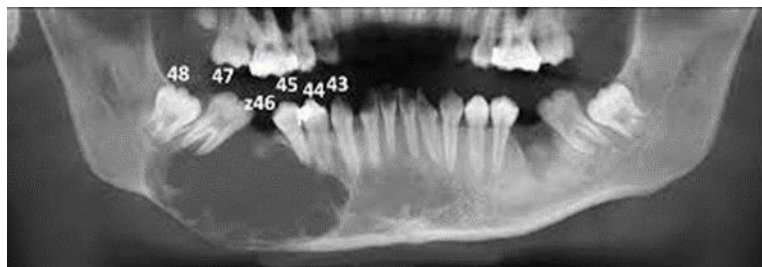
Figura 19. Imagen de Osteosarcoma



Fuente: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/osteosarcoma/symptoms-causes/syc-20351052>

Los mixomas a diferencia de la Osteonecrosis de los maxilares Las características clínicas de los mixomas son determinadas en gran parte por su ubicación, tamaño y movilidad La tríada clásica de las manifestaciones descritas en pacientes con mixoma incluye obstrucción auricular, ventricular o del tracto de salida, síntomas constitucionales y embolia sistémica La imagen radiológica típica es la de una lesión destructiva de bordes mal definidos con patrón de crecimiento multilocular (87). Histológicamente el mixoma odontogénico es una lesión constituida por escasas células de morfología estelar o fusiforme inmersas en un estroma mixoide abundante. (Figura 20)

Figura 20. Imagen de Mixoma



Fuente: <https://dentometric.com/mixoma-odontogenico/>

Queratoquiste a diferencia de la Osteonecrosis de los maxilares La presentación clínica generalmente es asintomática, de larga evolución, crecimiento lento y expansivo, no destructivo, donde la piel y mucosa bucal se observan con características normales, pudiéndose encontrar en ocasiones crepitación a la palpación. En la mayoría de casos suele estar asociada a dientes impactados Radiográficamente muestran un aspecto cavitario oval o redondeado (88). Esta lesión se presenta como una imagen radiolúcida, bien circunscrita que presenta bordes radiopacos delgados. (Figura 21)

Figura 21. Imagen de Queratoquiste



Fuente: <https://gacetadental.com/2021/10/queratoquiste-odontogenico-gigante-27811/>

El ameloblastoma Multiquistico a diferencia de la Osteonecrosis de los Maxilares El ameloblastoma no suele presentar síntomas, pero los signos y síntomas pueden incluir dolor y un bulto o hinchazón en la mandíbula. Si no se trata, el tumor puede aumentar mucho de tamaño, lo que deforma la parte inferior de la cara y del hueso maxilar inferior y cambia la posición de los dientes Radiográficamente el ameloblastoma ofrece una imagen radiolúcida, pudiendo presentar patrones variables. (89)El más frecuente es el multilocular, donde la apariencia es en pompas de jabón; los límites de la imagen pueden ser lisos o presentar ciertas irregularidades. (Figura 22)

Figura 22. . Imagen de ameloblastoma Multiquistico



Fuente:

<https://go.gale.com/ps/i.do?p=IFME&u=googlescholar&id=GALE|A595704105&v=2.1&it=r&sid=googleScholar&asid=089543ad>

2.12.15 Prevención y Manejo de la Población de Riesgo

a) Pacientes oncológicos previo al inicio del tratamiento antirresortivo y antiangiogénico

Existe consenso en que tanto la educación de los pacientes, como un examen odontológico completo con tratamiento de posibles focos de infección (enfermedad periodontal, periodontitis apical, caries, etc.) es mandatorio en este grupo de pacientes.

En las piezas dentales irrecuperables o de mal pronóstico deben realizarse la extracción dental . Por otra parte, si la situación clínica del paciente lo permite, el inicio de la terapia antirresortiva debería diferirse hasta conseguir un estado de salud bucodental adecuado(60) (90) .

b) Pacientes oncológicos en tratamiento antirresortivo o antiangiogénico actual

De la misma manera existe consenso acerca de la importancia de mantener controles odontológicos periódicos junto a una correcta higiene y salud bucodental en estos pacientes. Tratamientos no invasivos tales como tartrectomía (higiene dental/remoción de sarro), obturaciones y endodoncias deben y pueden realizarse con seguridad. (60)(62)(90) (91)

La principal controversia radica en el manejo de la población de riesgo que requiere tratamiento dental invasivo, es decir aquellos tratamientos que implican una manipulación o injuria directa sobre el hueso. El enfoque tradicional, basado en las recomendaciones de la AAOMS de 2014 y bajo el dogma de que las exodoncias son el principal factor desencadenante de MRONJ, recomienda que estos procedimientos deben evitarse y las piezas no recuperables tratarse con coronectomía (resección de la corona del diente) y endodoncia de los restos radiculares. (60)

La creciente evidencia sobre el rol determinante de las infecciones en la etiopatogenia de MRONJ, así como acerca de la seguridad de realizar exodoncias siguiendo protocolos específicos de cirugía oral, sugiere que no serían las exodoncias en sí, sino la enfermedad dental o periodontal subyacente el factor desencadenante de MRONJ (Figura 23).(65)(66) En este sentido, en las últimas recomendaciones de la “European task force on MRONJ” se incluye la realización de exodoncias de piezas irrecuperables en pacientes de riesgo siguiendo protocolos quirúrgicos de seguridad. (91).

Figura 23. Protocolo de cirugía oral para exodoncias en pacientes de riesgo

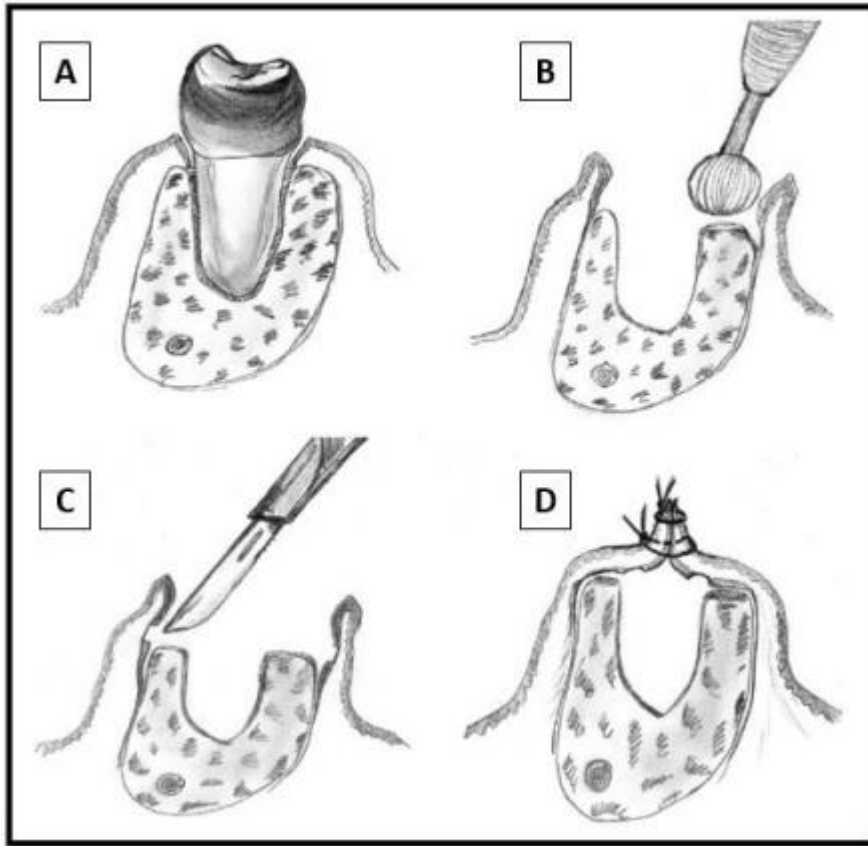


Figura 23. Protocolo de cirugía oral para exodoncias en pacientes de riesgo. A: Pieza a extraer. B: Elevación de colgajo mucoperióstico y alveolectomía (eliminación del hueso alveolar) con suavización de bordes afilados. C: Periostiotomías de descarga. D: Sutura en dos planos sin tensión. (Adaptado de Heufelder et al) file:///D:/Zarate_Gonzalez_JuanMartin.pdf

En los últimos años, también ha sido documentada la asociación entre periimplantitis y MRONJ, por lo que resulta fundamental el tratamiento intensivo de la misma. (92) (93) La colocación de nuevos implantes no está recomendada en estos pacientes.

Otro tema controversial es la suspensión del tratamiento antirresortivo previo a la intervención quirúrgica (drug holiday). Los bifosfonatos se acumulan en el hueso con una vida media estimada de unos 11 años, haciendo improbable que la suspensión del tratamiento pueda tener efecto alguno, mientras que Denosumab, al no unirse a la matriz ósea, tiene una vida media estimada de unos 26 días.

Al día de hoy no existe evidencia que sustente el beneficio del drug holiday para disminuir el riesgo de MRONJ, no obstante, algunas sociedades científicas como el Consenso Italiano, sí la incluyen entre sus recomendaciones (Tabla 12). (94) En todo caso, es una decisión que debería individualizarse y acordarse con el especialista tratante.

Tabla 12. Recomendaciones del Consenso Italiano para la suspensión del tratamiento previo a procedimientos invasivos (Adaptado de Campisi et.al. 2020) (94)

Suspensión del tratamiento en pacientes oncológicos		
Fármaco	Tiempo previo al procedimiento	Reinicio del tratamiento
Bifosfonatos	Mínimo 1 semana antes	4-6 semanas tras la intervención
Denosumab	Mínimo 3 semanas antes	
Bevacizumab	Mínimo 5-8 semanas antes	
Sunitinib	Mínimo 1 semana antes	
Suspensión del tratamiento en pacientes con osteoporosis		
Fármaco	Tiempo previo al procedimiento	Reinicio del tratamiento
Bifosfonatos (*)	Mínimo 1 semana antes	4-6 semanas tras la intervención
Denosumab	No indicada la suspensión (**)	
(*) Sólo en pacientes con más de 3 años de tratamiento, o con otros factores de riesgo asociados (por ej. Artritis reumatoide, tratamiento con glucocorticoides, diabetes).		
(**) Se recomienda realizar los procedimientos en la ventana entre el 5º y el 7º mes post aplicación.		

c) Pacientes con osteoporosis en tratamiento antirresortivo

Este grupo de pacientes presenta un riesgo bajo de MRONJ y similar a la población general, por lo que las recomendaciones respecto a los cuidados de la salud bucodental son similares a la misma y no presentan contraindicaciones para la realización de procedimientos invasivos.

Sin embargo, dado que la dosis de bifosfonatos es acumulativa y habiéndose reportado que el riesgo se duplica a partir de los 4 años de tratamiento, algunas sociedades recomiendan la interrupción transitoria del tratamiento en pacientes tratamiento prolongado con bifosfonatos orales. (60)(94).

2.12.16 Tratamiento de Osteonecrosis de los Maxilares

Las estrategias de tratamiento de la enfermedad establecida pueden dividirse en dos grandes grupos: 1. Conservador (médico o no quirúrgico) y 2. Quirúrgico. Asimismo, múltiples estrategias han sido propuestas como adyuvantes del tratamiento tanto conservador como quirúrgico, entre las que destacan:

- El plasma rico en plaquetas (PRP) (95)
- Terapia con Paratohormona recombinante humana (Teriparatide) (96)
- Terapia con Pentoxifilina+tocoferol (97)
- Terapia con Oxígeno hiperbárico (98)
- Terapia con láser de baja intensidad (99)
- Terapia con células madre mesenquimales (100)

Sin embargo, ninguna de estas ha demostrado superioridad sobre la otra, siendo algunas de ellas costosas, prolongadas, imprácticas y no aplicables en todos los entornos. Por esta razón, desde la aparición de los primeros casos de MRONJ, la principal controversia radica entre adoptar una estrategia de tratamiento conservador o quirúrgico.

El manejo conservador consiste en la administración de antibióticos (ATB) tópicos en forma de enjuagues y/o gel de clorhexidina, ATB sistémicos ante signos de sobreinfección, tratamiento del dolor, retirada de dientes móviles en la zona de osteonecrosis y secuestrectomía simple (no quirúrgica). Esto último implica la retirada atraumática de los fragmentos de hueso necrótico a medida que van haciéndose móviles o desprendiéndose, pero sin incidir ni movilizar la mucosa.

Dentro del tratamiento quirúrgico debemos diferenciar entre la cirugía conservadora (legrado y secuestrectomía quirúrgica) y la cirugía resectiva (marginal o segmentaria según la magnitud de la resección).

a) Legrado (curetaje) y secuestrectomía quirúrgica

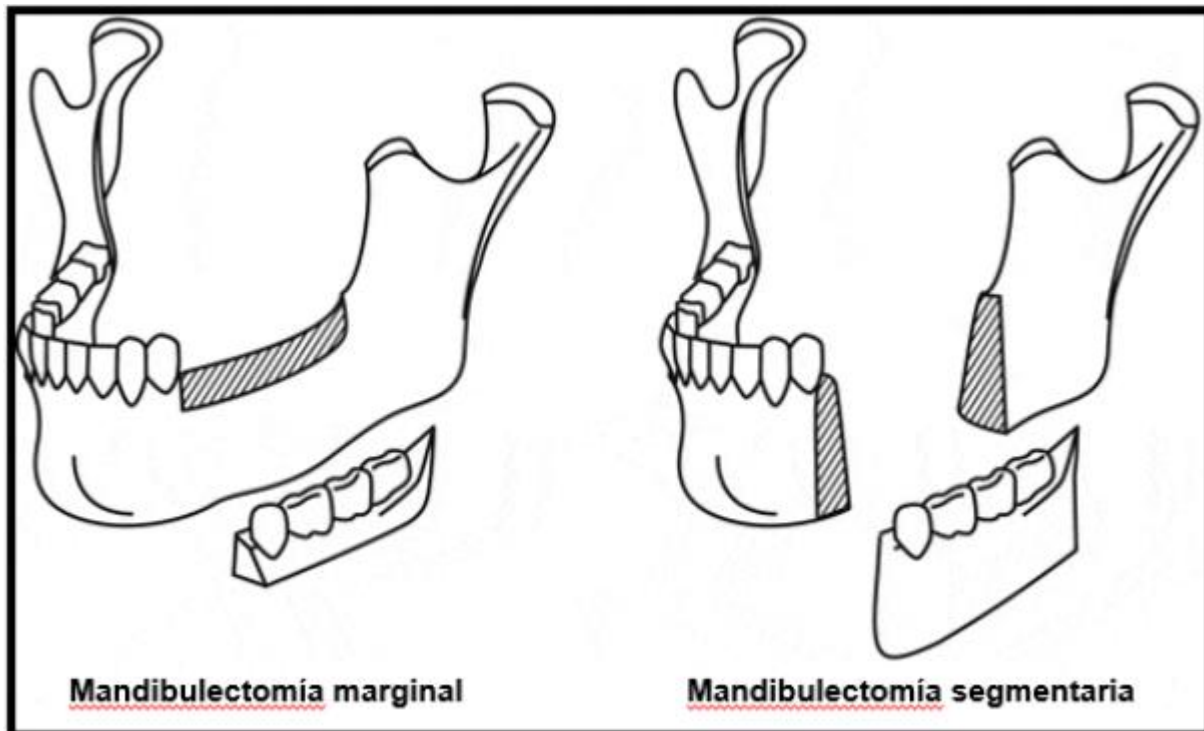
A diferencia de la secuestrectomía simple, la secuestrectomía quirúrgica conlleva la realización de incisiones en la encía con elevación de pequeños colgajos y la retirada del secuestro. El curetaje o legrado consiste en realizar un raspado de la zona de osteonecrosis con curetas de hueso o fresado con motor, con la intención de “limpiar” la zona, retirar el tejido de granulación y remover parte del hueso necrótico. En lo que respecta al cierre,

aunque puede realizarse de diferentes formas, lo más habitual es realizar una sutura simple de la mucosa, o en muchos casos dejar la herida abierta o con una membrana de PRP para que cicatrice por segunda intención.

El principal problema de esta técnica es que resulta imposible asegurar la completa remoción del hueso necrótico y que, en la mayoría de los casos, no se concibe el cierre de la herida como factor determinante para un resultado favorable

b) Resección marginal consiste en la exéresis de un segmento de hueso alveolar, pero manteniendo la integridad de la basal mandibular o el suelo del seno maxilar. Este procedimiento puede realizarse manualmente con martillo y escoplos de diferentes tamaños, con sierras motorizadas y, en los últimos años, con sistemas ultrasónicos como el piezoeléctrico que tienen la ventaja de preservar las partes blandas y de minimizar el recalentamiento del hueso (Figura 24) Esquema de la diferencia entre resección marginal segmentaria de la ,mandíbula

Figura 24. Esquema de la diferencia entre resección marginal y segmentaria de mandíbula

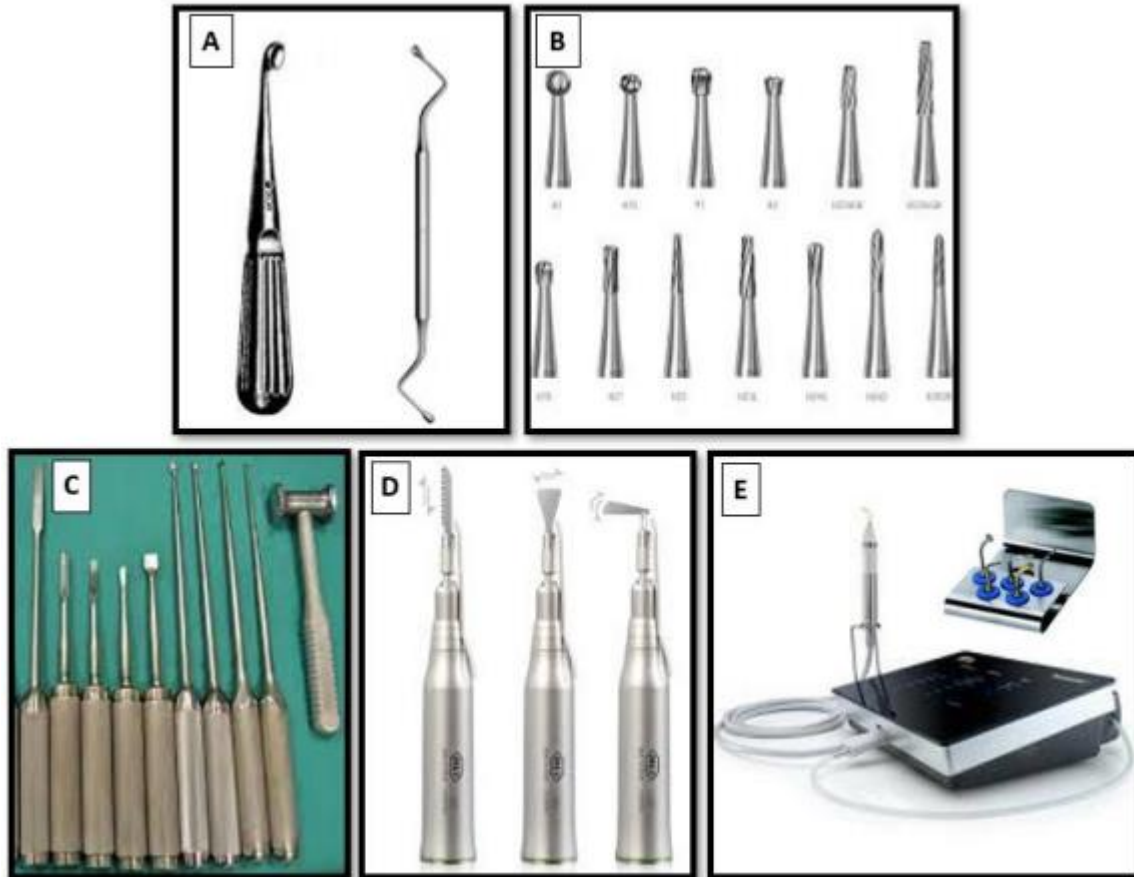


Fuente: (Adaptado de Kuriakose 2017) file:///D:/Zarate_Gonzalez_JuanMartin.pdf

c) Resección segmentaria consiste en la exéresis de un segmento completo de mandíbula.

Estos procedimientos son habitualmente utilizados en oncología, mientras que en MRONJ están reservados para casos avanzados y extensos (por ej. Fracturas patológicas o afectación severa de la basal mandibular), y generalmente precisan de algún tipo de reconstrucción con osteosíntesis y colgajos (regionales o libres)

Figura 25. Instrumentos y dispositivos utilizados en los procedimientos quirúrgicos



file:///D:/Zarate_Gonzalez_JuanMartin.pdf

Figura 25 Instrumentos y dispositivos utilizados en los procedimientos quirúrgicos. A: Curetas de hueso (legrado). B: Fresas motorizadas (legrado). C: Escoplos y martillo (cirugía resectiva). D: Sierras motorizadas (cirugía resectiva). E: Sistema de cirugía ultrasónica piezosurgery® (cirugía resectiva).

El enfoque tradicional viene dado por las recomendaciones de la AAOMS de los años 2007, 2009 y la última actualización del año 2014. (60) Según éste, los objetivos que deben perseguirse en el manejo de las lesiones de MRONJ son los siguientes:

- Eliminar el dolor.

- Controlar las infecciones de tejidos blandos y duros.
- Y evitar la progresión de la enfermedad.

Bajo este paradigma, las recomendaciones actuales AAOMS priorizan el tratamiento conservador para todos los estadios, reservando la cirugía para los estadios II y III refractarios o muy sintomáticos

Asimismo, aclara que independientemente del estadio, los secuestros móviles deben eliminarse sin exponer el hueso circundante (secuestrectomía no quirúrgica) y extraerse los dientes sintomáticos en el área de exposición ósea. Sin embargo, desaconseja explícitamente las exodoncias en otras áreas fuera del área de exposición

En otras palabras, se concibe a la enfermedad como un cuadro crónico donde el objetivo central del tratamiento es la paliación de los síntomas. Bajo este paradigma, la mejoría de los síntomas (transitoria o prolongada) es considerada éxito terapéutico, aunque en la mayoría de los casos implique la persistencia (o recurrencia) de la exposición ósea o la fístula.

En Estados Unidos, al igual que en muchos otros países del mundo, las recomendaciones de la AAOMS continúan siendo, hoy en día, vigentes y consideradas como el gold standard del tratamiento.

En España, por ejemplo, las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Maxilofacial y de Cabeza y Cuello (SECOMCYC) para el tratamiento de MRONJ datan del año 2008 y no han sido actualizadas hasta la fecha.

Éstas siguen la misma línea de la AAOMS, relegando el tratamiento quirúrgico para los casos graves y refractarios, pero con un carácter todavía más conservador siendo el legrado con secuestrectomía el tratamiento de elección en todos los estadios:

“(Estadio III) Evolución desfavorable tras legrado: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.

En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo más conservadora posible:

1. Fractura patológica: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos).
2. ON (osteonecrosis) hasta borde inferior: resección en bloque y placa de reconstrucción (evitar injertos).
3. Fístula extraoral: desbridamiento eliminando áreas de ON que produzcan
4. irritación mucosa. Medidas médicas descritas”

Desafiando el paradigma. La reivindicación del tratamiento quirúrgico.

A pesar de las recomendaciones de la AAOMS, una creciente cantidad de evidencia, principalmente proveniente de Europa y Japón, comenzó a aparecer sugiriendo potenciales beneficios del tratamiento quirúrgico, tales como:

- Menor tasa de recurrencia respecto al manejo conservador.
- Mayor tasa de resolución respecto al manejo conservador.
- Altas tasas de curación/resolución completa, en algunos casos superiores al 90%.

Un estudio reportó ventajas de la cirugía resectiva sobre el legrado en términos de tiempo transcurrido hasta la curación. (101) Otro estudio multicéntrico retrospectivo japonés con 361 pacientes de 8 hospitales reportó diferencias estadísticamente significativas en términos de curación/resolución completa entre tratamiento quirúrgico y conservador.

Asimismo, encontró una asociación significativa entre tratamiento no quirúrgico y resultado desfavorable y, en el grupo quirúrgico, una asociación significativa entre resultado desfavorable y cirugía conservadora.

Una revisión sistemática con meta-análisis del año 2017 reportó que la probabilidad de curación/resolución completa era 3,5 veces mayor con tratamiento quirúrgico que con tratamiento conservador.

En 2019, Ristow et al. publicaron los resultados de un estudio longitudinal de 92 pacientes con MRONJ en estadio I inicialmente manejados con tratamiento conservador estándar. Encontraron que el 91,3% de los pacientes evolucionó con exposición ósea persistente tras 15,6 meses de seguimiento, de éstos el 80% desarrolló progresión o up-staging, culminando en la pérdida extensa de hueso o piezas dentarias en el 30% del total de pacientes.

El advenimiento de toda esta nueva evidencia plantea una serie de cuestiones que desafían el paradigma tradicional impuesto por la AAOMS:

- Por un lado, derriba el estigma de enfermedad crónica incurable y sugiere que el tratamiento quirúrgico es capaz de conseguir la curación en un alto porcentaje de pacientes.
- Por otra parte, evidencia que la perpetuación del tratamiento conservador, especialmente en estadios iniciales, no sólo tiene una tasa de curación muy baja, sino que frecuentemente se asocia a progresión, con consecuencias deletéreas en la masa ósea y las piezas dentarias.
- Por último, desafía el antiguo concepto de cirugía conservadora como gold estándar, demostrando mejores resultados con la cirugía resectiva que con el legrado tradicional.

Como consecuencia, sociedades científicas y grupos de expertos europeos como la Sociedad Alemana de Cirugía Oral y Maxilofacial, el Consenso Italiano y la European Task force for MRONJ han reconocido las ventajas de un tratamiento quirúrgico, y ya aceptan la cirugía como alternativa de tratamiento inicial, independientemente del estadio de MRONJ.

Tabla 13. Según AAMOS y la JADA estrategias de tratamiento para cada estadio del MRONM

Estadio MRONM	Tratamiento
Estadio O	No hay tratamiento indicado; educación e instrucción en higiene oral. Eliminar cualquier causa inflamatoria dental. Enjuague bucal (Clorhexidina al 0,12%/3 veces al día). Educación, motivación e instrucción en higiene oral. Seguimiento clínico.

Estadio 1	<p>Enjuague bucal (0,12% de Clorhexidina/3 veces al día)</p> <p>Tratamiento sistémico con antibióticos.</p> <p>1. Penicilina V-K 500mg/4 veces al día continuo o hasta que el dolor e infección es controlado</p> <p>Alérgicos a penicilina o no responde a esta:</p> <p>2. Doxiciclina una vez al día 100mg continuo o hasta que el dolor e infección es controlado.</p>
Estadio 2	<p>Levofloxacin 500mg una vez al día durante la fase sintomática.</p> <p>Azitromicina 500mg una vez al día durante la fase sintomática.</p> <p>Educación e instrucción en higiene oral.</p> <p>No se recomienda realizar desbridamiento por el riesgo de exposición hueso</p>
Estadio 3	<p>Igual manejo del estadio 2. Es necesario resección ósea (Alveolectomía) o en casos muy extremos mandibulectomía</p>

Fuente: file:///D:/Zarate_Gonzalez_JuanMartin.pdf

Se tomara en cuenta en estadio I,II,III de la Osteonecrosis Cloxacilina bactericida de 500mg cada 6 horas es una alternativa para el tratamiento de la Osteonecrosis de los maxilares .

En otras palabras, se concibe a la enfermedad como un cuadro crónico donde el objetivo central del tratamiento es la paliación de los síntomas. Bajo este paradigma, la mejoría de los síntomas (transitoria o prolongada) es considerada éxito terapéutico, aunque en la mayoría de los casos implique la persistencia (o recurrencia) de la exposición ósea o la fístula.

En Estados Unidos, al igual que en muchos otros países del mundo, las recomendaciones de la AAOMS continúan siendo, hoy en día, vigentes y consideradas como el gold standard del tratamiento.

En España, por ejemplo, las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Maxilofacial y de Cabeza y Cuello (SECOMCYC) para el tratamiento de MRONJ datan del

año 2008 y no han sido actualizadas hasta la fecha. (102) Éstas siguen la misma línea de la AAOMS, relegando el tratamiento quirúrgico para los casos graves y refractarios, pero con un carácter todavía más conservador siendo el legrado con secuestrectomía el tratamiento de elección en todos los estadios:“(Estadio III) Evolución desfavorable tras legrado: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local. En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo más conservadora posible:

1. Fractura patológica: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción

(evitar injertos).

2. ON (osteonecrosis) hasta borde inferior: resección en bloque y placa de

reconstrucción (evitar injertos).

3. Fístula extraoral: desbridamiento eliminando áreas de ON que produzcan

irritación mucosa. Medidas médicas descritas” (102)

Antibióticos sistémicos: en los casos de infección aguda activa con amoxicilina / ácido clavulánico 875/125 mg cada 8 horas durante 2 semanas. Las personas alérgicas a la penicilina recibieron clindamicina 300 mg cada 8 horas durante 2 semanas o levofloxacina 500 mg / día durante 2 semanas. El tratamiento con ATB sistémico pudo prolongarse indefinidamente hasta controlar la infección y los síntomas.

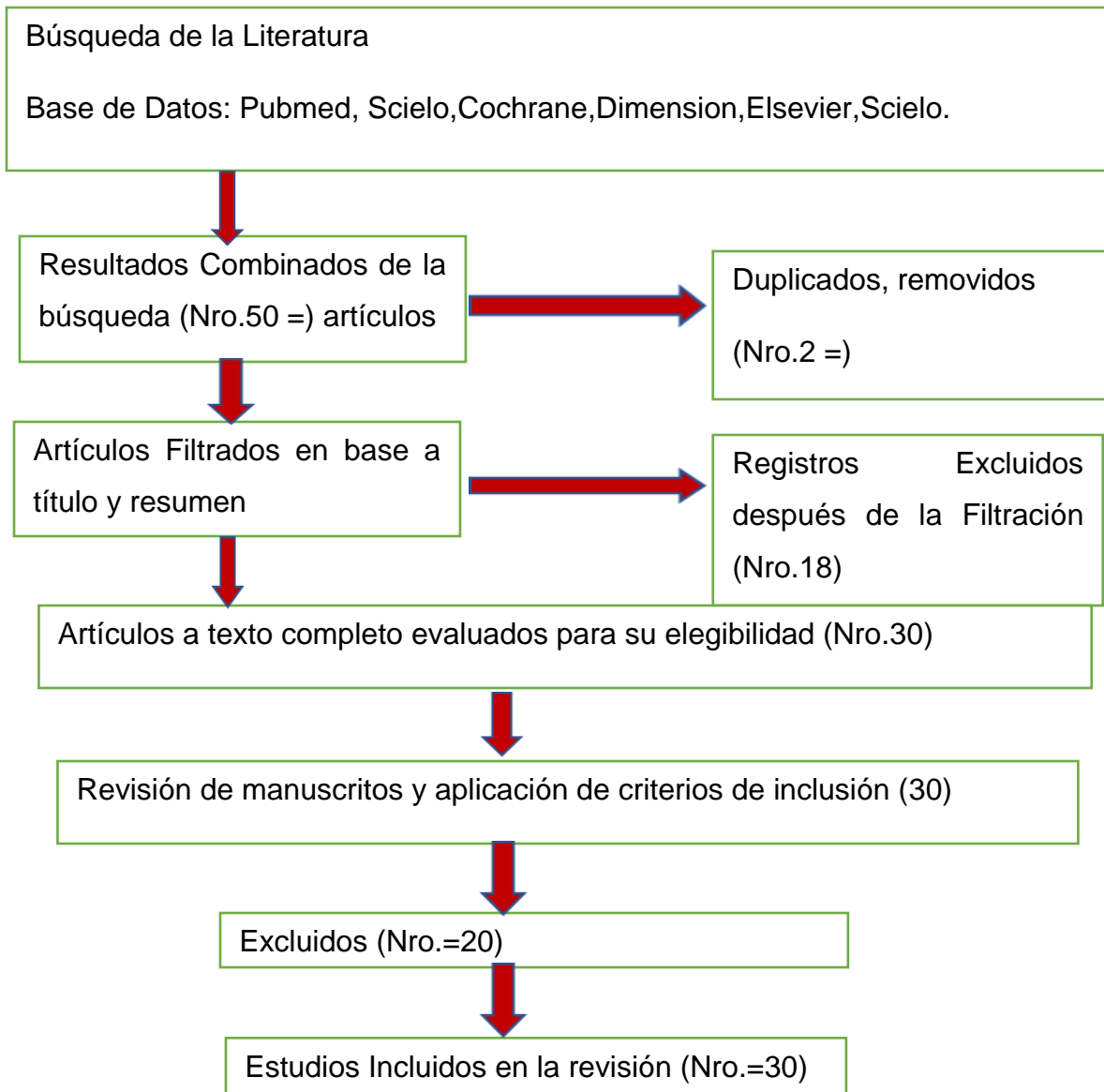
Capítulo III

3.3.1 Resultados

Mediante la búsqueda Bibliográfica General. Se encontraron 30 artículos, según el efecto nuestra estrategia pico, 10 artículos referente a casos clínicos, 1 artículo referente enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III estudio retrospectivo, descriptivo, de pacientes diagnosticados con OMAM estadios II y III casos clínicos, 1 artículo referente casos clínicos estudio retrospectivo, 1 artículo referente un estudio observacional retrospectivo de una serie de casos inicial, 1 artículo referente reporte de caso, 1 artículo referente estudio clínico radiológico prospectivo casos clínicos, 12 artículos referente a revisiones sistemáticas, 1 artículo referente Una Revisión Sistemática y Consenso, 1 artículo Revisión sistemática de la literatura, 1 artículo referente a revisión literaria.

Diagrama de Flujo

Figura 26. Diagrama de Flujo



Fuente: Elaboración propia, 2023

3.1 3.2 Discusión

El objetivo de esta Revisión Sistemática fue Identificar la efectividad de los tratamientos quirúrgico-farmacológicos en pacientes adultos con Osteonecrosis de los Maxilares con el fin de minimizar la sintomatología y evitar su progresión

Como resultado de la búsqueda se encontró reporte de casos

La mayoría de los resultados se encontraron en la base de datos de Pubmed, sCielo de los estudios encontrados en la búsqueda solo 5 cumplen con los criterios de inclusión

De todos los tratamientos descritos por los diversos autores, a lo largo de esta revisión de artículos la mayoría de los casos presentaba un tratamiento exitoso de la Osteonecrosis de forma quirúrgica y teniendo en este tratamiento como complemento el uso del PRF. La aplicación de este protocolo ayuda en el Estadio III de esta Osteonecrosis

Al realizar la revisión de varios artículos también se determina que los pacientes en estadio I y II se hará el tratamiento sin cirugía, pero el estadio III es quirúrgico.

La incidencia en cuanto al sexo y edad fue similar a la de Yamazaki y cols., quienes observaron que la mayor incidencia de OMB era en mujeres (81.70%) que en hombres (18.30%),^{34,35} debido a una mayor predisposición a desarrollar osteoporosis o cáncer de mama en mujeres; con una edad media de 66 (15)

De los diferentes estudios incluidos en esta revisión se encontró el criterio de uso de Terapia con Paratohormona recombinante humana (Teriparatide) (16) ,Terapia con Pentoxifilina+tocoferol, Terapia con Oxígeno hiperbárico si bien está recomendado como complemento del tratamiento de la Osteonecrosis de los maxilares , aun no existen protocolos estandarizados, porque están esperando más estudios que soporten y puedan darle mayor fuerza a un protocolo, porque no existe el protocolo

En los últimos años, se han publicado varias guías sobre prevención y tratamiento de OMB, cuyas recomendaciones se basan fundamentalmente en el consenso de expertos como la propuesta por la AAOMS en 2014.

Algunos estudios mencionan que las tasas de éxito de los regímenes de tratamiento conservador propuestas por la AAOMS y Marx son menores de 20%, que es

significativamente más bajo que el éxito de la terapia a base de abordajes quirúrgicos de más de 85%. (15)

No existe actualmente evidencia alguna de que la interrupción transitoria del tratamiento (drug holiday) disminuya el riesgo de desarrollo de MRONJ.

3.2 3.3 Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones

En su mayoría el tratamiento de los pacientes con Osteoporosis enfermedades Oncológicas en las que se necesita como tratamiento los bifosfonatos, motivo por el cual se presenta la Osteonecrosis de los Maxilares

Los tratamientos por estadios serán: En el estadio 0 Eliminar cualquier causa inflamatoria dental con el uso del enjuague bucal (Clorhexidina al 0,12%/3 veces al día). En el estadio 1 el tratamiento sistémico con antibióticos. Como la Penicilina V-K 500mg/4 veces al día continuo o hasta que el dolor e infección es controlado Alérgicos a penicilina o no responde a esta la Doxiciclina una vez al día 100mg continuo o hasta que el dolor e infección es controlado. En el estadio 2 la Levofloxacina 500mg una vez al día durante la fase sintomática. Azitromicina 500mg una vez al día durante la fase sintomática. Educación e instrucción en higiene oral. No se recomienda realizar desbridamiento por el riesgo de exposición hueso

Técnicas Quirúrgicas más representativas. En cuanto a la técnica quirúrgica en el estadio III de la Osteonecrosis es un legrado superficial y plastia de tejidos blandos de forma inmediata más antibioticoterapia y clorhexidina al 0,12%, con un desbridamiento más amplio, secuestrectomia y nuevo esquema antibiótico. El cierre de la mucosa y la mejoría ósea ocurrieron más en los pacientes con ONM leve que en los pacientes con ONM grave ($p = 0,0053$ y $p = 0,0319$, respectivamente). La estrategia de tratamiento pareció ser un factor crucial para la mucosa, pero no para la cicatrización ósea. La tasa de cicatrización completa de la mucosa aumentó después de un procedimiento quirúrgico extenso ($p=0,0096$)

La parte Nutricional juega un papel muy importante con impacto en la salud ósea mejorando su estructura ósea .

Recomendaciones

Se recomienda a la Unidad de Postgrado de la Facultad de Odontología de la Universidad Mayor de San Andrés difundir el presente trabajo de investigación debido a la importancia del mismo

Se recomienda realizar diferentes estudios en relación a este tema como ser Estudios clínicos aleatorizados

Los resultados que presentan estos artículos merecen investigaciones adicionales que involucren una cohorte más grande.

A los odontólogos se recomienda realizar una Historia Clínica completa explicando al paciente sobre el consentimiento informado , interconsulta , hablar sobre el procedimiento que necesita y si se presentaran complicaciones .

BIBLIOGRAFÍA

1. Lesclous P , Grabar S. Estudio Clínico Radiológico Prospectivo “Relevancia del manejo quirúrgico de los pacientes afectados por osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos.”. [Online].; 2013 [cited 2022 noviembre 13. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1007/s00784-013-0979-2>.
2. Soydan S , Uckan S. Manejo de bisfosfonatos relacionados Osteonecrosis de la mandíbula con un rico en plaquetas Membrana de fibrina: Informe técnico. [Online]. Turquía; 2013 [cited 2022 Diciembre 1. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.joms.2013.07.027>.
3. Fabbro M , Gallesio G. Concentrados autólogos de plaquetas para el tratamiento y la prevención de la osteonecrosis mandibularrelacionada con los bisfosfonatos. Una revisión sistemática de la literatura. [Online]. ,Milán, Italia; 2014 [cited 2022 Diciembre 1. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.ejca.2014.10.015>.
4. Fliefel R , Troitzsh M, Kuhnisch J. Estrategias de tratamiento y resultados de la osteonecrosis mandibular relacionada con bisfosfonatos(BRONJ) con caracterización de pacientes: una revisión sistemática. [Online]. Munich,Alemania ; 2015 [cited 2022 12 1. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.ijom.2015.01.026>.
5. Lopez P , Sanchez A , Amaral R. Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: ¿Es efectiva la aplicación de concentrado de plaquetas autólogas para la prevención y el tratamiento? Una revisión sistemática. [Online].; 2016 [cited 2022 Diciembre 1. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.jcms.2016.05.004>.
6. Asaka T, Hoga N, Yamamazaki Y. La fibrina rica en plaquetas puede reducir el riesgo de recuperación tardía enpacientes a los que se les extrajo un diente y que reciben terapia con bisfosfonatos orales.Un estudio de Prueba. [Online]. Berlin Heidelberg; 2016 [cited 2022 Diciembre 1. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1007/s00784-016-2004-z>.

7. Burcin Z , Yylmaz C. Tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bisfosfonatos utilizando fibrina rica en plaquetas.Reporte de un Caso. [Online].; 2016 [cited 2022 Diciembre 1. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1080/08869634.2016.1203093>.
8. Diaz S , Naval L , Muñoz M. “Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico”. [Online]. Madrid; (2017) [cited 2022 Noviembre 13. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.maxilo.2017.06.001>.
9. Tadosgan B , Mayer B , Hussein H. Intervenciones para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular relacionada con la medicación Revision Sistemática. [Online].; 2017 [cited 2022 Diciembre 1. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1002/14651858.CD012432.pub2>.
10. Cano J , Peña J , Ortega D. El papel de la fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF) en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ)Revision. [Online].; 2017 [cited 2022 Diciembre 2. Available from: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/54154.pdf>.
11. Salazar J , Unda P , Ortiz A. Utilización de PRF como tratamiento alternativo de la Osteonecrosis por Bifosfonatos”. [Online]. Quito; 2018 [cited 2022 Noviembre 13. Available from: https://www.researchgate.net/publication/331941212_Utilizacion_de_PRF_como_tratamiento_alternativo_de_la_osteonecrosis_por_bifosfonatos_Primeras_impressiones/fulltext/5c943f8ca6fdccd46031196f/Utilizacion-de-PRF-como-tratamiento-alternativo-de-la-osteonecro.
12. Abdelsamie S , Conor B , Campbell B. Uso de pentoxifilina y tocoferol para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular por medicamentos Revision Sistemática. [Online].; 2019 [cited 2022 Diciembre 1. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.oooo.2019.08.004>.
13. Carvalho F , Bertotti M , Migliorati C. Cilostazol y Tocoferol en el Manejo de Medicamentos Osteonecrosis relacionada delMandíbula: Nuevos conocimientos de

- un caso. [Online]. Sao Pablo; 2021 [cited 2022 Diciembre 1. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.joms.2021.06.036>.
14. Ramirez H , Rojas F , Teuber C. Enfoque Médico Quirúrgico de Estadios II y III Retrospectivo Descriptivo“ Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Enfoqué Médico Quirúrgico Estadio II y III. [Online]. Santiago; 2021 [cited 2022 Noviembre 13. Available from: <https://netmd.org/otorrinolaringologia/otorrinolaringologia-articulos/tratamiento-de-la-osteonecrosis-de-los-maxilares-asociada-a-medicamentos-enfoque-m%C3%A9dico-quir%C3%BArgico-de-estadios-ii-y-iii>.
 15. Universidad Central de Venezuela. Tejido Oseo. [Online].; 2013 [cited 2023 Enero 5. Available from: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_odontologia/Imagenes/Portal/Histologia/2013/6_Pr%C3%A1ctica_de_tejido_%C3%B3seo_final.pdf.
 16. Madrid UCd. Fisiopatología Osea. [Online].; 2014 [cited 2023 Enero 18. Available from: 420-2014-02-18-01fisiopatologia_osea.pdf.
 17. Zarate ,Gonzales , J. Eficacia de la Cirugía Resectiva Ultrasonica en el Manejo de la Osteonecrosis de los Maxilares asociada a Medicamentos desafiando antiguos paradigmas. [Online].; 2022 [cited 2023 Enero 22. Available from: Zarate_Gonzales_JuanMartin.pdf.
 18. [Online].; 2009 [cited 2023 Enero 25. Available from: https://www.academia.edu/44129721/Implantologia_contemporanea_Carl_E_Misch.
 19. Densitometría Ósea :Prueba de laboratorio de MedlinePlus. [Online].; 2019 [cited 2023 Febrero 15. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/>.
 20. Romero M. Ingesta de Calcio en la Poblacion Española.Prediccion del Consumo de alimentos enriquecidos en Calcio en Funcion de la Percepcion de las Declaraciones de Salud en la Comunidad Universitaria de Valladolid. [Online].; 2021 [cited 2023 Febrero 17. Available from:

<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/48506/TESIS-1868-210727.pdf?sequence=1>.

21. Wikipedia. Artículo de Calcio. [Online].; 2009 [cited 2023 febrero 19. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/calcio>.
22. Argentina S. Sociedad Argentina de Nutricion 66 años trabajando y difundiendo el desarrollo científico de la Ciencia de la Nutricion,Importancia de las costumbres alimentarias Familiares. [Online]. [cited 2023 Febreo 24. Available from: <http://sanutricion/or.ar/campus/articulos-prof/30-costumbres-familiares.htm>.
23. Luz PMdPM. Necesidades de Calcio , Recomendaciones de Ingesta. [Online]. [cited 2023 febrero 25. Available from: http://www.aaomm.org.ar/act3-2-necesidades_de_calcio_portela.pdf.
24. Calcio PyBd. Propiedades de los alimentos -Alimentacion Sana yNatural-Nutricion.Propiedades y Beneficios del Calcio. [Online]. [cited 2023 Febrero 27. Available from: <http://propiedadesalimentos.jarmaallkauzar.es/propiedades-beneficiosdel-calcio.html>.
25. R. V. Revista de Menopausia Como aumentar la ingesta Natural de Calcio. [Online]. [cited 2023 Marzo 2. Available from: <http://www.encolombia.com/medicina/menopausia/meno1295-osteoporosisi/htm>.
26. Criollo I, Orellana G. Evaluacion de la Ingesta de Calcio en Mujeres de 19a 30 años que acuden a los Hospitales "Vicente Corral y Jose Carrasco".Cuenca 2009. [Online].; 2009 [cited 2023 Marzo 5. Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/1234456789/3861>.
27. Robbins , Cotran. Compendio de Robbins y Cotran Patologia Estructural y Funcional Saperas C, editor. 28020 Madrid España: Elsevier España S.A.; 2007.
28. Yoneda T HHST. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. [Online]. [cited 2023 Marzo 6. Available from: <https://ciói.org/10.1620/tjem.247.75>.

29. JH. L. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. [Online].; 1996 [cited 2023 Marzo 10. Available from: [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00445-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00445-9).
30. Lassetter KC PA. Pharmacokinetic considerations in determining the terminal elimination half-lives of bisphosphonates. Clin Drug Investig. [Online].; 2005 [cited 2023 Marzo 10. Available from: <https://doi.org/10.2165/00044011-200525020-00003>.
31. Bekker PJ HDRA. [Online].; 2004 [cited 2023 Marzo 12. Available from: <https://doi.org/10.1359/JBMR.040305>.
32. Baron, R., Ferrari, S. [Online].; 2011 [cited 2023 Marzo 15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>.
33. Strom O BFKJ. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) Arch Osteoporos. [Online].; 2011 [cited 2023 Marzo 15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11657-011-0060-1>.
34. Yarom N,SCL. [Online]. Available from: [Doi: 10.1200/JCO.19.01186](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186).
35. Robling AG CA. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. [Online].; 2006 [cited 2023 Marzo 17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834564>.
36. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. Quintessence Publishing. [Online].; 2006 [cited 2023 Marzo 15. Available from: http://www.quintpub.com/display_detail.php3?psku=B5105#.WloXp_I_Oko.
37. RE M. Decade of Bisphosphonate Bone Complications: What It Has TaughtUs About Bone Physiology. Int J Oral Maxillofac Implants. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683588>.

38. B. MR. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg. [Online].; 2005 [cited 2023 Marzo 15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243172>.
39. Goytia RN SA. Bisphosphonates and Osteonecrosis: Potential Treatment or Serious Complication ? [Online].; 2009 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19358907>.
40. Rasmusson L AJ. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology , Risk Factors, and Treatment. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijd/2014/471035/>.
41. Aksel H SA. Recent considerations in regenerative endodontic treatment. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1991790214000348>.
42. Helen Ristic JWH RAA. [Online].; 2011 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041409>.
43. Yoneda T HH. [Online].; 2010 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20333419>.
44. Lodi G SA. Tooth Extraction in Patients Taking Intravenous Bisphosphonates: A Preventive Protocol and Case Series. J Oral Maxillofac Surg. [Online].; 2010 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006163>.
45. Subramanian G CH. [Online].; 2011 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821444>.
46. TB. DG. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw in Patients. [Online].; 2013 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941019>.
47. Moinzadeh A-T SH. [Online].; 2013 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137312>.

48. Martins CA LG. Effects of Alendronate on Osteoclast Formation and Activity In Vitro. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009923991400644X>.
49. Ruggiero SL DT. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16.
50. Endodontists AAAo. [Online].; 2008 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <http://www.tupeloendo.com/pdfs/Bisphosphonate-Associated-Osteonecrosis.pdf>. Accessed.
51. Fleisher KE WG. [Online].; 2010 [cited 2023 Marzo 16.
52. Wang M XF. Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis.. [Online].; 2020 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41413-020-00105-1>.
53. Wang W YX. Prostate cancer promotes a vicious cycle of bone metastasis progression through inducing osteocytes to secrete GDF15 that stimulates prostate cancer growth and invasion. [Online].; 2019 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0736-3>.
54. CL. S. Bone-modifying Agents (BMAs) in Breast Cancer. Clin Breast Cancer. [Online].; 2021 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.04.009>.
55. T P. Collaborative G Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials.. [Online].; 2015 [cited 2023 Marzo 16. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4).
56. Lu H PX. The role of bone-modifying agents in myeloma bone disease. [Online].; 2021 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10518>.
57. ER M. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. [Online].; 2003 [cited 2023 Marzo 16. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1).

58. United States Food and Drug Administration. United States Food and Drug Administration, Office of Drug Safety: Postmarketing safety review. [Online].; 2005 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005->.
59. Wei-Xiang Qi 1 LNT. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials.. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0561-6>.
60. Ruggiero SL DT. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillofac Surg. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>.
61. Bedogni A FS. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.04.009>.
62. Yoneda T HH. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. [Online].; 2017 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1620/tjem.247.75>.
63. Vahtsevanos K KA. [Online].; 2009 [cited 2023 Marzo 16.
64. Yamazaki T YM. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates. [Online].; 2012 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.020>.
65. Saia G BS. Occurrence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Surgical Tooth Extraction.. [Online].; 2010 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.10.026>.
66. Heufelder MJ HJ. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.08.442>.

67. Otto S TM. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?. [Online].; 2015 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.03.039>.
68. Aguirre JI AM. Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats(*Oryzomys palustris*) with periodontitis. [Online].; 2012 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1669>.
69. Kang B CS.. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the. [Online].; 2013 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1894>.
70. Matsuura T. Distinct characteristics of mandibular bone collagen relative to long bone collagen: relevance to clinical dentistry. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/769414>.
71. Khan AA MA. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. 2014. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus.. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>.
72. Ristow O GC. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.01.021>.
73. Katsarelis H SN. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. [Online].; 2015 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1177/0022034515572021>.
74. Bramati A GS. La Verde N. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. [Online].; 2015 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0566-x>.
75. Ripamonti CI MM. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone

- metastases treated with bisphosphonates.. [Online].; 2009 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn526>.
76. Landesberg R CM. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates.. [Online].; 2008 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.01.026>.
77. Taniguchi N. [Online]. [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0385>.
78. He L SXLZ. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. [Online].; 2020 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-00093-2>.
79. Bedogni A FS. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease.. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.04.009>.
80. Soutome S YS. Effect of periosteal reaction in medication-related osteonecrosis of the jaw on treatment outcome after surgery. [Online].; 2021 [cited 2022 Marzo 16. Available from: [Doi: 10.1007/s00774-020-01154-6](https://doi.org/10.1007/s00774-020-01154-6).
81. Navarra CUd. Sinusitis. [Online].; 2022 [cited 2023 Marzo 18. Available from: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/sinusitis>.
82. Clinico C. Hallazgos Radiologicos de la Sinusitis. [Online].; 2015 [cited 2023 Marzo 18. Available from: https://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2015/07/04_Para_Saber_de_pdf.
83. Informe. Imagenologia Interpretacion Rx. [Online].; 2013 [cited 2023 Marzo 18. Available from: <https://www.studocu.com/ec/document/universidad-san-gregorio-de-portoviejo/odontologia/imagenolo>.
84. P. RSMVR. Osteomielitis Aguda Caracteristicas Clinicas. [Online].; 2013 [cited 2023 Marzo 18. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc152v.pdf>.

85. Solari D BI. Osteoma Osteide:Caracteristicas en diferentes tecnicas de imagen. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 18. Available from: http://congreso.sordic.org.ar/uploads/2014/poster/2014_338_PE_Musculo esqueletico.pdf.
86. Pares RMRP. Tumores Oseos Malignos Radiologia. [Online].; 2003 [cited 2023 Marzo 18. Available from: <https://www.medwave.cl/puestadia/cursos/3288.html>.
87. C HVGC. Mixoma Odontogenico Mandibular. [Online].; 2003 [cited 2023 Marzo 18. Available from: <http://scielo,isciii.es>.
88. S S. Queratoquiste Odontogenico Revision de la Literatura. Reporte de ods Casos Clinicos. [Online].; 2002 [cited 2023 Marzo 18. Available from: http://ve,scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652002000300005.
89. D. MN. Ameloblastoma Revision de la Literatura. [Online].; 2009 [cited 2023 Marzo 18. Available from: http://scielo.sld,cu/scielo.php?script=sci_arttext?&pid=S0034-75072009000300006.
90. Aparecida Cariolatto F CJ. [Online].; 2018 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi: 10.1016/j.jebdp.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2017.11.002).
91. Schiodt M OS. Workshop of European task force on medicationrelated osteonecrosis of the jaw-Current challenges.. [Online].; 2019 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi: 10.1111/odi.13160](https://doi.org/10.1111/odi.13160).
92. Troeltzsch M CD. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis?. [Online].; 2016 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi: 10.1016/j.jcms.2016.09.018](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.09.018).
93. Pichardo SEC vdHJ. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). [Online].; 2020 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi: 10.1016/j.bjoms.2020.03.022](https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.03.022).

94. Campisi G MR. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. [Online].; 2020 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi: 10.3390/ijerph17165998](https://doi.org/10.3390/ijerph17165998).
95. Soydan SS US. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi: 10.1016/j.joms.2013.07.027](https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.07.027).
96. Anabtawi M TH. The role, efficacy and outcome measures for teriparatide use in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. [Online].; 2021 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi:10.1016/j.ijom.2020.07.021](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.07.021).
97. Cavalcante RC TG. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. [Online].; 2020 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi:10.1016/j.jcms.2020.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.09.008).
98. Freiburger JJ PBR. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics? [Online].; 2012 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi: 10.1016/j.joms.2012.04.001](https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.04.001).
99. Weber JB CR. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. [Online].; 2016 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi: 10.1007/s10103-016-1929-4](https://doi.org/10.1007/s10103-016-1929-4).
100. Nifosì G NL. Mesenchymal stem cells in the treatment of osteonecrosis of the jaw. [Online].; 2021 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi: 10.5125/jkaoms.2021.47.2.65](https://doi.org/10.5125/jkaoms.2021.47.2.65).
101. Lee LW HS. Clinical treatment outcomes for 40 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 18. Available from: [Doi: 10.1016/j.ifma.2012.04.010](https://doi.org/10.1016/j.ifma.2012.04.010).
102. Junquera LM. R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). [Online].; 2008 [cited 2023 Marzo 18. Available from:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582008000300001&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582008000300001&lng=es)

103. Cadena L. medigraphic.org.mx. [Online].; 2018 [cited 2023 Abril Lunes. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2018/cb182d.pdf>.
104. Kwon. Pubmed. [Online].; 2016 [cited 2023 Enero 30. Available from: [doi:10.3390/dj4040041/](https://doi.org/10.3390/dj4040041/).
105. Lesclous. Pubmed Estudio Clinico y Radiologico Prospectivo. [Online].; 2013 [cited 2022 Diciembre 29. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1007/s00784-013-0979-2>.
106. Soydan. Manejo de bifosfonatos relacionados Osteonecrosis de la mandibula con Plaquetas Membrana de Fibrina. [Online].; 2013 [cited 2022 Dicicembre 29. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.joms.2013.07.027>.
107. Magremanne M. Pubmed Caso Clinico. [Online].; 2013 [cited 2023 Enero 10. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.joms.2013.06.188>.
108. Fabbro. Pubmed Revision Sistemtica de la Literatura. [Online].; 2014 [cited 2023 Enero 11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.015_0959-8049/2014.
109. Khan A. Una Revision Sistemtica y Consenso. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 20.
110. Sanchez. Pubmed Tratamiento Conservador de la Osteonecrosis Maxilar Inducida por Bifosfonatos. [Online].; 2014 [cited 2023 Enero 13. Available from: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2014/4/art-21/>.
111. Fliefel. Pubmed Estrategias de tratamiento y resultados de la osteonecrosis mandibular relacionada con bifosfonatos (BRONJ) con caracterización de pacientes. [Online].; 2015 [cited 2023 Enero 15. Available from: [DOI:https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.026](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.026).

112. Khan.A.. Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): diagnóstico y manejo en 2015 Revisión Sistemática. [Online].; 2015 [cited 2023 Marzo 20].
113. Fernandes. Manejo quirúrgico de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos: revisión de la literatura. [Online].; 2015 [cited 2023 Enero 16. Available from: [DOI: 10.1007/s10006-015-0538-x](https://doi.org/10.1007/s10006-015-0538-x).
114. Yamachika. Tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula. [Online].; 2015 [cited 2023 Enero 16. Available from: [DOI: 10.1097/SCS.0000000000002127](https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002127).
115. Puche. Revisión sistemática de tratamiento de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos (ONMBPs). [Online].; 2016 [cited 2023 Enero 19. Available from: <https://rcoe.es/articulo/4/revision-sistemica-de-tratamiento-de-osteonecrosis-maxilar-por-bifosfonatos-onmbps>.
116. Lopez P. Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: ¿Es efectiva la aplicación de concentrado de plaquetas autólogas para la prevención y el tratamiento? [Online].; 2016 [cited 2023 Enero 30. Available from: [DOI: 10.1016/j.icms.2016.05.004](https://doi.org/10.1016/j.icms.2016.05.004).
117. Zeynep. Tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos utilizando fibrina rica en plaquetas. [Online].; 2016 [cited 2023 Enero 30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/08869634.2016.1203093>.
118. Kwon. Papel de la teriparatida en medicamentos Osteonecrosis de los Mandíbulas (MRONJ). [Online].; 2016 [cited 2023 Enero 30. Available from: [doi:10.3390/dj4040041](https://doi.org/10.3390/dj4040041).
119. Adepitan. Pentoxifilina y tocoferol en el tratamiento de pacientes con cáncer con osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: un estudio observacional retrospectivo de una serie de casos inicial. [Online].; 2016 [cited 2023 Febreo 4. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.oooo.2016.06.019>.

120. Tabosgan. Intervenciones para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular relacionada con la medicación. [Online].; 2017 [cited 2023 Febrero 5. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1002/14651858.CD012432.pub2>.
121. Cano. El papel de la fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF) en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ). [Online].; 2017 [cited 2023 Febrero 6. Available from: [doi:10.4317/jced.54154](https://doi.org/10.4317/jced.54154).
122. Susan. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. [Online].; 2018 [cited 2023 Febrero 6. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v40n3/1130-0558-maxi-40-03-00104.pdf>.
123. Souza. Terapias adyuvantes en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos: revisión sistemática. [Online].; 2019 [cited 2023 Febrero 7. Available from: [DOI: 10.1002/hed.25944](https://doi.org/10.1002/hed.25944).
124. Correia. Protocolo de pentoxifilina y tocoferol para tratar la osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos. [Online].; 2020 [cited 2023 Febrero 7. Available from: [DOI: 10.1016/j.jcms.2020.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.09.008).
125. Cyril. Informes de casos de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos(MRONJ) tratados con fracción vascular estromal no cultivada y L-PRF. [Online].; 2020 [cited 2023 Febrero 12. Available from: <https://doi.org/doi:10.1016/j.jormas.2020.05.024>.
126. Tenore. Manejo de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (MRONJ) utilizando leucocitos y plaquetas Fibrina (L-PRF) y Fotobiomodulación. [Online].; 2020 [cited 2023 Febrero 14.
127. Foncea. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo. [Online].; 2020 [cited 2023 Febrero 14. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162021000300359&lang=e.

128. Melian. [Online].; 2021 [cited 2023 Febrero 14. Available from: [DOI: 10.22592/ode2021n37e406](https://doi.org/10.22592/ode2021n37e406).
129. Cortes. Fijación de Epi-Mucosa y Fibrina Rica en Plaquetas Autóloga. [Online].; 2021 [cited 2023 Febrero 14.
130. Carvalho. Cilostazol y Tocoferol en el manejo de Medicamentos de Osteonecrosis relacionada de la mandíbula. [Online].; 2021 [cited 2023 Febrero 14.
131. Ramirez. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III. [Online].; 2021 [cited 2023 Febrero 14. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162021000300359>.
132. Guerra. Caracterización clínico-terapéutica de pacientes diagnosticados con Osteonecrosis en los maxilares relacionada con medicación. [Online].; 2021 [cited 2023 Febrerp 14. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2021000100005&lang=es.
133. Hita. Abordaje De La Osteonecrosis De Los Maxilares Con Nuevas Técnicas: Plasma Rico En Fibrina (PRF). [Online].; 2021 [cited 2023 febrero 14. Available from: <https://odontologiaucam.com/wp-content/uploads/Revista-Cientifica-PgO-2021-02-1-17-Abordaje-De-La-Osteonecrosis-De-Los-Maxilares-Con-Nuevas-Tecnicas-Plasma-Rico-En-Fibrina-R.pdf>.
134. Tadosgan. Intervenciones para el tratamiento de la Osteonecrosis Mandibular realcionada con la medicacion. [Online].; 2022 [cited 2023 Marzo 18.
135. PDF.
http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_odontologia/Imagenes/Portal/Histologia/2013/6_Pr%C3%A1ctica_de_tejido_%C3%B3seo_final.pdf. [Online].; 2013 [cited 2023 Enero 7. Available from: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_odontologia/Imagenes/Portal/Histologia/2013/6_Pr%C3%A1ctica_de_tejido_%C3%B3seo_final.pdf.

136. PDF. <https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-01%20fisiopatologia%20osea.pdf>. [Online].; 2014 [cited 2023 Enero 11. Available from: <https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-01%20fisiopatologia%20osea.pdf>.
137. Castañeda S. Fisiopatología de la osteoporosis en las enfermedades articulares inflamatorias crónicas. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. 2021 Febrero 26; 13(1): p. 32-38.
138. Galan F. <https://www.fernandogalangalan.com/blog/733- algunos-paciente-rechazan-el-tratamiento-farmacol%C3%B3gico-de-la-osteoporosis-por-temor-a-los-efectos-secundarios-2%C2%AA-parte-osteonecrosis-de-la-mand%C3%ADbula>. [Online].; 2020 [cited 2023 Enero 14. Available from: <https://www.fernandogalangalan.com/blog/733- algunos-paciente-rechazan-el-tratamiento-farmacol%C3%B3gico-de-la-osteoporosis-por-temor-a-los-efectos-secundarios-2%C2%AA-parte-osteonecrosis-de-la-mand%C3%ADbula>.
139. Enfermedad de Paget ósea. ElSevier. 2007 Enero; 26(1).
140. Olmos J. https://www.researchgate.net/figure/Mecanismo-de-accion-de-los-bisfosfonatos-nitrogenados-N-BP-Via-del-mevalonato-HMGCoA_fig4_287351220. [Online].; 2021 [cited 2023 Enero 14. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Mecanismo-de-accion-de-los-bisfosfonatos-nitrogenados-N-BP-Via-del-mevalonato-HMGCoA_fig4_287351220.
141. Bertollo N. https://www.researchgate.net/figure/Figura-8-Mecanismo-de-accion-de-denosumab-Tomado-y-modificado-de-Denosumab-for-the_fig4_343389546. [Online].; 2012 [cited 2023 Enero 14. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Figura-8-Mecanismo-de-accion-de-denosumab-Tomado-y-modificado-de-Denosumab-for-the_fig4_343389546.
142. Barrientos F. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. Scielo. 2007 Octubre ; 29(5).

143. J. G. Scielo. [Online]. Montevideo; 2013. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392013000100006.
144. cortes M. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología. CES. 2016 Diciembre.
145. Magremanne M. Pubmed. [Online].; 2013 [cited 2023 Enero 10. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.joms.2013.06.188>.
146. Fabbro. Pubmed. [Online].; 2014 [cited 2023 Enero 10. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.015_0959-8049/2014.
147. KhanPubmed. [Online].; 2014 [cited 2023 Enero 13. Available from: [DOI: 10.1002/jbmr.2405](https://doi.org/10.1002/jbmr.2405).
148. Yamachika. Pumed. [Online].; 2015 [cited 2023 Enero 16. Available from: [DOI: 10.1097/SCS.0000000000002127](https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002127).
149. Tadosgan. Pubmed. [Online].; 2022 [cited 2023 febrero 14. Available from: [DOI: 10.1002/14651858.CD012432.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub3).
150. Madrid UCd. Fisiopatologia Osea. [Online].; 2014 [cited 2023 Abril 30. Available from: [420-2014-02-18-01fisiopatologia osea.pdf](https://www.researchgate.net/publication/261111114_420-2014-02-18-01fisiopatologia_osea.pdf).
151. [Online].
152. Bisphosphonate-Induced Exposed. [Online].
153. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. [Online].; 2006 [cited 2023 Marzo 16.
154. Rasmusson L AJ. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijid/2014/471035/>.
155. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. [Online].; 2006 [cited 2023 Marzo 16.

156. RE. M. Decade of Bisphosphonate Bone Complications: What It Has Taught Us About Bone Physiology. [Online].; 2014 [cited 2023 Marzo 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683588>].

x

ANEXOS

Anexo 1. Tabla 14. Relevancia del manejo quirúrgico de los pacientes afectados por osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos. Un estudio clínico y radiológico prospectivo.

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Lesclous 2013 Francia (105)	Estudio Clínico Radiológico Prospectivo. Casos clínicos	La muestra está constituida por 38 pacientes, con exposición ósea oral persistente remitidos a la Unidad de Estomatológica de Cirugía Bucal de la Facultad Ginebra Suiza en un tiempo de 6 meses a 7 años .	Se trató con antibióticos sistémicos, antisépticos locales y analgésicos orales a los 8 primeros pacientes con Osteonecrosis Leve. La cirugía mínimamente invasiva como la decorticación y aplanamiento del hueso necrótico cobertura con pegamento de	La mejoría de la mucosa se presentó en el 12,50 % de los pacientes osteoporóticos frente al 45,89 % en los pacientes con enfermedad maligna (p=0,0128). El cierre de la mucosa ocurrió en el 80 % de los pacientes leves y 38,10 % de ONM moderada. No se registró ninguno en ONM grave (p=0,0053). El 50 % de	El manejo quirúrgico de los pacientes con ONM influyó positivamente en el resultado clínico al mejorar la cicatrización de la mucosa .	Se plantean objetivos claros, se describe criterios de inclusión

			<p>fibrina en el segundo grupo de 8 pacientes con Osteonecrosis de Osteonecrosis leve o moderada y el tercer grupo de 23 pacientes con Osteonecrosis moderado a grave se sometieron a resección ósea ,curetaje del hueso circundante .En el estudio 16 pacientes murieron por la enfermedad maligna entre varones de 71 años ,mujeres de 68 años.</p>	<p>ONM grave frente al 19,05 % de ONM moderada mostró una diseminación mucosa (p=0,0053). En el grupo de pacientes sometidos a un abordaje conservador, la estabilización de la mucosa ocurrió en el 25 % de los pacientes (todos tratados con alendronato oral), mientras que el 62,50 % (todos los tratados con PNB IV) tuvieron una extensión de la mucosa (p = 0,0096). En los ocho pacientes sometidos a cirugía mínimamente invasiva, cuatro mostraron</p>	
--	--	--	---	--	--

				<p>estabilización de la mucosa (dos tratados con alendronato oral y dos con PNB IV), dos mejoraron la mucosa (ambos tratados con PNB IV) y dos mostraron expansión de la mucosa (ambos tratados con PNB). PNI IV). En los 23 pacientes sometidos a un procedimiento más extenso, la mucosa</p> <p>Resultado óseo. Se registró la propagación en el 71,93 % de los pacientes con neoplasias malignas 12,50 % de los pacientes osteoporóticos (p=0,00021). En</p>		
--	--	--	--	---	--	--

				<p>contraste, la estabilización ocurrió en solo un paciente (3,69 %) con una enfermedad maligna en comparación con el 75 % de los pacientes osteoporóticos ($p = 0,00021$). Cabe destacar que los tres secuestros óseos registrados en este estudio se encontraron en pacientes con neoplasias malignas tratados con un enfoque conservador. En la ONM leve, el hueso se estabilizó en el 40 % de los pacientes (en su mayoría tratados con alendronato oral), mejoró en el 40 %, y se</p>		
--	--	--	--	---	--	--

				<p>propagó en 20 % (p=0.0319). La diseminación alcanzó 71,43 y 75 % en ONM moderada y grave (p=0,0319), respectivamente. No se registró estabilización ósea en la ONM grave.</p>		
--	--	--	--	--	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 2. Tabla 15. Manejo de bifosfonatos relacionados Osteonecrosis de la mandíbula con la Membrana de fibrina rica en plaquetas : Informe técnico

Autor Año Región	Diseño de Estudios	Características de la Muestra	Intervención de Interés	Resultados	Calidad Metodológica del estudio
Soydan 2013 Turquía (106)	Caso clínico	Un hombre de 75 años presentaba alvéolo de extracción dental no curado y dolor después de la extracción del primer premolar superior derecho. Los hallazgos intraorales fueron un alveolo dental no curado de 4 meses de duración, drenaje purulento, encía inflamada y una	El hueso expuesto se cubrió con 2 capas de membrana PRF . Después de retirar el hueso alveolar necrótico, se insertó la primera capa de la membrana PRF en la cavidad del hueso alveolar. La segunda capa de la membrana PRF se colocó	Se formo tejido gingival nuevo y no hubo inflamación en la semana 1 del postoperatorio. Las suturas se retiraron al final de la segunda semana postoperatoria.	Se podría aumentar la cantidad de la muestra para que sea significativo.

		<p>mandíbula expuesta y necrótica.</p> <p>El paciente tenía diabetes tipo 2, agrandamiento de la próstata y mieloma múltiple recurrente.</p> <p>Tomaba los siguientes medicamentos:</p> <p>Glucophage (metformina 500 mg 2 veces al día; Bristol-Myers Squibb, New York, NY), Flomax (clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg/día; Flomax, Livermore, CA) y</p>	<p>superficialmente y los bordes de la membrana se colocaron debajo del colgajo mucoperióstico.</p> <p>La segunda capa de la membrana PRF se suturó con cuidado a la encía circundante con suturas Vicryl 4.0 para la estabilización Usando este procedimiento, fue fácil lograr el cierre total del hueso expuesto.</p>		
--	--	---	--	--	--

		<p>terapia alterna con Zometa (ácido zoledrónico 4 mg/mes; Novartis, Basilea, Suiza) y Aredia (pamidronato disódico 90 mg/mes; Novartis). El paciente había recibido terapia intravenosa alternante de Zometa-Aredia durante 3 años para el tratamiento del mieloma múltiple recurrente.</p>			
--	--	--	--	--	--

Elaboración Propia, 2023

Anexo 3. Tabla 16. Pentoxifilina y Tocoferol en el Tratamiento de la Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con ácido Zoledrónico en una osteoporosis inducida por corticosteroides:Reporte de Caso

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de la Muestra	Intervención de Interés	Conclusiones	Calidad Metodológica del estudio
Magremanne,M. 2013 Bruselas, Bélgica. (107)	Caso Clínico	Un hombre de 58 años. Se realizó la extracción de un canino mandibular izquierdo cariado fue realizada en marzo de 2011, 1 mes después de la última infusión de ácido zoledrónico. Dos semanas después de la cirugía, desarrolló dolor persistente e infecciones repetidas en el sitio de extracción. La	La pentoxifilina y el tocoferol se han utilizado en el tratamiento de la osteorradionecrosis durante muchos años, observándose una mejoría de la lesión.	La pentoxifilina (PEN) y el tocoferol (TO) se han utilizado en el tratamiento de la osteorradionecrosis durante muchos Los autores presentan un caso de desarrollo de ONM después de 3 infusiones anuales de ácido zoledrónico para la osteoporosis inducida por corticosteroides. El paciente fue manejado exitosamente con tratamiento	Más casos en relación al tratamiento de la pentoxifilina y el tocoferol para la Osteonecrosis. PENTO fue efectivo en el tratamiento de la ONM, pero se necesitan ensayos controlados para confirmar esta conclusión.

		parestesia y anestesia temporal del labio inferior ocurrió aproximadamente 1 mes después de la extracción.		conservador con PEN y TO.	
--	--	--	--	---------------------------	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 4 -Tabla 17 Concentrados autólogos de plaquetas para el tratamiento y la prevención de la osteonecrosis mandibular relacionada con los bifosfonatos: Una revisión sistemática de la literatura

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de la Muestra	Intervención de Interés	Conclusiones	Resultados	Calidad Metodológica del estudio
Fabbro 2014 Italia (108)	Revisión sistemática de la literatura	Se incluyeron dieciocho estudios que informaron sobre 362 pacientes sometidos a cirugía oral en combinación con Concentrado Autólogo Plaquetario. El complemento de Concentrado Autólogo Plaquetario en el tratamiento con BRONJ redujo significativamente la recurrencia de la osteonecrosis con respecto al control.	Entre los protocolos terapéuticos propuestos se encontraban varios tratamientos tópicos conservadores como la terapia antibiótica y el enjuague bucal desinfectante con clorhexidina al 0,12%, la terapia con láser de baja	Aunque los resultados de esta revisión deben interpretarse con cautela, debido al bajo nivel de evidencia de los estudios incluidos y al tamaño de la muestra limitado, sugieren posibles beneficios de APC cuando se asocia con procedimientos quirúrgicos para el tratamiento o	En este artículo utilizan preguntas sobre la Osteonecrosis la incidencia de BRONJ depende de la dosis y la duración del tratamiento, y oscila entre el 0,8 % y el 12 %, lo que demuestra que la causa	En sus criterios de inclusión incluyen que el tratamiento.

			<p>intensidad (TLBI) , el oxígeno hiperbárico (OHB) y la ozonoterapia.</p>	<p>prevención de BRONJ.</p> <p>Para confirmar tal indicación, se necesitan urgentemente estudios comparativos prospectivos con un tamaño de muestra grande.</p>	<p>principal de su aparición a menudo depende de la cirugía oral. , en particular la extracción de dientes, en el 66% de los casos. El 34% restante depende de traumatismos agudos o crónicos.</p>	
--	--	--	--	---	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 5. Tabla 18. Diagnóstico y Manejo de la Osteonecrosis de Mandíbula: Una Revisión Sistemática y Consenso Internacional

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Khan , A. 2014 Canadá (109)	Una Revisión Sistemática y Consenso	Se incluyeron registros de búsquedas manuales y comunicación de expertos. El número total de las referencias revisadas fue de 933 y de éstas, 599 artículos fueron revisados en su totalidad El manejo de la ONM se basa en la etapa de	Estadio de la ONM y tamaño de la lesión, exposición a medicamentos y tratamiento médico y farmacológico. Existe un manejo conservador de clorhexidina al 0, 12 , en cuanto al manejo quirúrgico se debe elevar un	Pacientes con ONM clínica bajo manejo conservador estadios 1 y 2.	En pacientes con ONM clínica donde se considera la intervención quirúrgica (Etapa 2 y 3 Este estudio presenta objetivos claros con respecto a la explicación de la Osteonecrosis y los protocolos de en cuanto a	Falta explicación sobre la fisiopatología de la ONM permanece indefinida.

		<p>la enfermedad, el tamaño de las lesiones, así como la presencia de terapia farmacológica contribuyente y comorbilidad. La terapia conservadora incluye enjuagues orales con antibióticos tópicos y terapia con antibióticos sistémicos. Desbridamiento quirúrgico localizado está indicado en la enfermedad</p>	<p>colgajo mucoperióstico de espesor completo y extendido para revelar toda el área de hueso expuesto y más allá de los márgenes libres de enfermedad. Ayudado de los tratamientos coadyuvantes oxígeno hiperbárico.</p>		<p>tratamiento de Osteonecrosis.</p>	
--	--	--	--	--	--------------------------------------	--

		avanzada que no responde y ha tenido éxito. Terapia experimental incluye células madre de médula ósea dosis de terapia con BP o Dmab, se debe considerar suspender el uso de antirresortivos trasplante intralesional, terapia con láser de baja intensidad, factor de crecimiento derivado de plaquetas local				
--	--	---	--	--	--	--

		<p>aplicación, oxígeno hiperbárico e injerto de tejido.</p> <p>Muchas variables pueden contribuir al árbol de toma de decisiones de tratamiento, incluyendo edad, sexo, estado de la enfermedad</p>				
--	--	---	--	--	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 6. Tabla 19- Tratamiento conservador de la Osteonecrosis maxilar inducida por Bifosfonatos : Reporte de caso

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Calidad y Metodología de Estudios
Sánchez, F., 2014 Brasil (110)	Reporte de Caso	<p>Paciente femenina de 60 años de edad, quien es referida al área de cirugía bucal y maxilofacial del hospital José María Benítez, en La Victoria estado Aragua. Durante la anamnesis la paciente refiere molestia a nivel del paladar causada por el uso de la prótesis dental total superior, esta paciente refiere hacer uso de alendronato de sodio de 70 mg una vez a la semana, desde el 2002 prescrita por su ginecólogo para el tratamiento de osteopenia.</p> <p>Al examen clínico se observa perdida de la continuidad de la mucosa a nivel de la porción lateral del torus palatino con</p>	<p>Se procedió a tomar las medidas iniciales de la lesión y a realizar las interconsultas con los médicos tratantes para la suspensión del tratamiento así mismo se indicó a la paciente no hacer uso de la prótesis durante el tratamiento. Se indicó antibióticoterapia con Amoxicilina/ácido</p>	<p>En su primer control post tratamiento (10 días) la paciente presenta mejora del cuadro clínico inicial, con expulsión espontánea del hueso necrótico expuesto de aproximadamente 12 mm X 7mm, y cicatrización del tejido mucoso lacerado. En su segundo control a los 30 días, la paciente presenta cicatrización de la</p>	<p>Se necesita más reporte de casos para tener mejores resultados.</p> <p>Se cumple los objetivos de este estudio .</p>

		<p>presencia de exudado purulento y exposición del hueso, de aproximadamente 7mmX6mm.</p>	<p>clavulánico 875/125 mgrs (comp). Tomar un comprimido cada 12 horas, durante 15 días. Omeprazol 40mg (cap). Tomar una capsula diaria por 15 días y lavado con digluconato de clorhexidina al 0,12%, PERIDONT cada 12 horas durante 15 días.</p>	<p>mucosa palatina sin exposición de tejido óseo, ni presencia de exudado purulento.</p>	
--	--	---	---	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 7. Tabla 20. Estrategias de tratamiento y resultados de la osteonecrosis mandibular relacionada con bifosfonatos (BRONJ) con caracterización de pacientes:Una revisión sistemática

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Fliefel 2015 Munich Alemania (111)	Revisión Sistemática	La búsqueda sistemática abarcó el período de 2003 (el año de la descripción inicial de BRONJ). Todas las publicaciones identificadas en la búsqueda bibliográfica se recuperaron de revistas en	Estrategias de tratamiento de la Osteonecrosis relacionadas con Bifosfonatos Estadio 0 tratamiento analgésica, antibióticos. Etapa 1 Enjuague Bucal seguimiento clínico trimestral Etapa 2 Analgésicos, Enjuague bucal, control del dolor, debridamiento superficial Etapa 3 Analgésicos	Hubo mejora en los tratamientos más quirúrgicos.	Se plantean objetivos claros, se describe criterios de inclusión, este estudio justifica la muestra empleada.

		línea y se seleccionaron según los criterios de inclusión.	Enjuague bucal, control del dolor, debridamiento y resección quirúrgica.		
--	--	--	--	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 8. Tabla 21. Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): diagnóstico y manejo en 2015:Revisión Sistemática

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Khan.A. 2015 (112)	Revisión Sistemática	Se han determinado factores de riesgo	La ONM se puede prevenir con la optimización de la higiene oral, el uso de enjuagues bucales antimicrobianos orales, así como la terapia con antibióticos sistémicos. Individuos que no responden al manejo conservador o en etapas avanzadas de ONM puede considerarse para la cirugía, ya que los datos de los últimos años han demostrado el éxito quirúrgico en esta población de pacientes. Los informes de casos han	El International Task Force recomienda que el manejo se determine en función del estadio de la ONM, así como del tamaño de las lesiones. Para las etapas 1, 2 y 3, es esencial mejorar la higiene bucal y tratar	Se deben desarrollar regímenes preventivos y de tratamiento efectivos para la población de pacientes con osteoporosis y oncología. Se reconoce que, en la mayoría de los casos, los beneficios de la terapia antirresortiva superan con creces el	No están claras los tratamientos

			<p>indicado que la teriparatida puede mejorar la cicatrización. Se están evaluando varias terapias experimentales que incluyen el uso de trasplante intralesional de células madre de médula ósea, aplicación local de factor de crecimiento derivado de plaquetas, oxígeno hiperbárico, injerto de tejido y terapia con láser de bajo nivel.</p>	<p>activamente la enfermedad dental y periodontal existente. Los enjuagues bucales con antibióticos y la terapia con antibióticos sistémicos juegan un papel importante en el manejo de la ONM.</p>	<p>riesgo potencial de ONM.</p>	
--	--	--	---	---	---------------------------------	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 9. Tabla 22. Manejo quirúrgico de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos: revisión de la literatura

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Fernández, L. 2015 Berlín (113)	Revisión de la Literatura	Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed(Medline) usando términos y/o frases específicas como Osteonecrosis relacionada con bifosfonatos o jaw osteonecrosis y tratamiento quirúrgico o manejo quirúrgico para identificar ensayos clínicos y casos de	El tratamiento, combinado con factores de crecimiento, ha mostrado resultados satisfactorios y prometedores para curar esta complicación El tratamiento quirúrgico se ha informado cada vez más en la literatura y se considera un éxito cuando la cicatrización de la mucosa bucal se mantiene sin exposición ósea o infección, y presenta	La búsqueda inicial en la base de datos arrojó 345 títulos. Después de la filtración, se seleccionaron 67 resúmenes que culminaron en 67 textos completos. En esta revisión se encontró una variedad de abordajes quirúrgicos:	Se requieren estudios clínicos con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado para brindar la mejor información para cada modalidad de tratamiento quirúrgico y	Se están cumpliendo los objetivos, los criterios de inclusión y exclusión

		<p>tratamiento quirúrgico de BRONJ. La búsqueda de revisión abarcó el período de 2004 a 2014. Se seleccionaron todos los estudios identificados en la búsqueda.</p>	<p>una cicatrización radiográfica aceptable durante un período de 12 meses, después de la cirugía. Por lo tanto, es importante realizar un seguimiento de los pacientes durante al menos 1 año después de la cirugía, para controlar la posibilidad de recurrencia de la enfermedad.</p>	<p>desbridamiento, resección ósea con secuestrotomía y reconstrucción ósea.</p> <p>Las terapias complementarias incluyeron oxígeno hiperbárico, terapia con láser, factores de crecimiento y ozono.</p>	<p>sus resultados.</p>	
--	--	---	--	---	------------------------	--

Fuente :Elaboración Propia, 2023

Anexo 10. Tabla 23.Tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula:Estudio Clínico

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Yamachika,E. 2015 (114)	Caso Clínico	<p>Un hombre de 81 años fue remitido en mayo de 2014 para el tratamiento de una herida de extracción de un diente que no cicatrizó en la mandíbula.</p> <p>Tomó ácido minodrónico hidratado (1 mg/día por vía oral) durante 2 años debido a la curación de la Osteoporosis</p> <p>En el examen clínico, la inflamación de los tejidos blandos en la región del primer</p>	<p>La Osteonecrosis de la Mandíbula relacionada con la Medicación en etapa 3. Realizamos tratamiento conservador, incluyendo amoxicilina, pero no mejoró su sintomatología. Luego fue tratado Se, combinamos la inyección de teriparatida una vez por semana con la administración de amoxicilina. Tres meses más tarde, la osteonecrosis se había curado y la TC mostró una regeneración ósea significativa y la curación de la fractura mandibular patológica.</p>	<p>El manejo de la etapa 3 de MRONJ es desafiante y controvertido. El consenso actual es tratar a los pacientes de forma conservadora, principalmente con antibióticos, analgésicos, irrigación bucal, mantenimiento de una buena higiene bucal y desbridamiento superficial.</p>	<p>Los resultados no quedaron claros con el uso del teriparatida</p>

		<p>molar mandibular izquierdo se extendía hasta el borde inferior de la mandíbula con una fístula extraoral</p>	<p>Además, la fístula mandibular mostró curación y la fístula intraoral estaba cubierta con mucosa normal.</p> <p>Con una inyección subcutánea de teriparatida una vez por semana.</p> <p>Aquí informamos a un hombre con MRONJ en etapa 3 que fue tratado con éxito con inyecciones de teriparatida una vez por semana y administración de amoxicilina durante 3 mes</p>		
--	--	---	---	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo11.Tabla 24. Revisión sistemática de tratamiento de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos (ONMBPs):Revisión Sistemática

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Calidad y Metodología de estudio
Puche MS 2016 España (115)	Revisión sistemática	Se identificaron 554 artículos, de los cuales se analizaron 30 de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en PUBMED, EBSCO y SCIELO desde el mes de noviembre del 2011 hasta noviembre del 2016 incluyendo el siguiente término de búsqueda: "Management	Antisépticos Antisepsia de la lesión mediante buches o irrigaciones (en el caso que existiera fístula mucosa) periódicamente con clorhexidina 0.12%, yodo povidona 10% y rifamicina 0,05% alternando los mismos mensualmente con el fin de provocar el reflujo del contenido inflamatorio de las lesiones	Conclusiones: se han encontrado numerosas alternativas para el tratamiento de la ONMBPs, siendo la terapia conservadora la mejor opción en los casos de ONMBPs en estadio 0, 1 y 2 y la terapia quirúrgica en el estadio 3.	Se cumple con los objetivos .

		<p>osteonecrosis bisphosphonates". Se aplicaron como filtros de búsqueda: humans, free full text, review. Se excluyeron los artículos que no mencionaban tratamiento de la ONMBP's.</p>	<p>correspondiente a ONMBPs.</p> <p>Analgésicos En caso de sintomatología dolorosa se deberá utilizar tratamiento analgésico, de preferencia AINES (Ibuprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Diclofenac, etc).</p> <p>Antibióticos</p> <p>Los microorganismos que se encuentran con mayor frecuencia en los huesos expuestos son:</p> <p>Actinomyces, Veillonellas, Eikenella, Moraxella, Fusobacterium,</p>		
--	--	---	---	--	--

			<p>Bacillus, Staphylococcus, Streptococcus, y Selenomonas. Todos ellos son sensibles a la penicilina, que es, por lo tanto, el fármaco de elección para el tratamiento no quirúrgico de BRONJ3.</p> <p>Los antibióticos se suministrarán sólo en caso de reagudización de la lesión, y se recomiendan amoxicilina 500 mg con ácido clavulánico 125 mg (cada 8 horas durante 7 días) o metronidazol 500 mg (cada 8-12 horas</p>	
--	--	--	--	--

			durante 7 días) o ciprofloxacina 500 mg (cada 12 horas durante 7 días)4 .		
--	--	--	---	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 12. Tabla 24. Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: ¿Es efectiva la aplicación de concentrado de plaquetas autólogas para la prevención y el tratamiento?: revisión sistemática

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Intervención de Control	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Lopez,P 2016 Murcia España (116)	Una revisión sistemática	Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE (PubMed), EMBASE y Cochrane hasta enero de 2015 utilizando los siguientes términos de búsqueda: osteonecrosis, bifosfonatos, antiresortivo, terapia antiangiogénica,	Determinar la eficacia de la aplicación de concentrado de plaquetas autólogas (APC), para la prevención o el tratamiento de la MRONJ, junto con el	Los concentrados de plaquetas autólogas (APC) se han comenzado a utilizar para tratamiento de MRONJ, y se ha encontrado que los factores de crecimiento específicos mejoran la angiogénesis	Se identificaron ocho artículos sobre cirugía con aplicación de APC (siete con plasma rico en plaquetas [PRP] y uno con fibrina rica en leucocitos y plaquetas),	No hay datos científicos publicados que respalden suficientemente ningún protocolo de tratamiento específico, incluido el uso de APC junto con el desbridamiento quirúrgico, para el manejo de MRONJ. Se necesitan	. Se cumple como objetivo de revisión sistemática de la literatura para determinar la eficacia de la aplicación de concentrado de plaquetas autólogas (APC), para la prevención o el tratamiento de la MRONJ, junto con el

		<p>BRONJ, concentrado de plaquetas, PRP, PRF y PRGF Dos revisores evaluaron la elegibilidad de los artículos de forma independiente y extrajeron los datos clave. La metodología utilizada cumplió con los criterios PRISMA. Se utilizó la escala NewcastleOttawa para evaluar la calidad de los artículos</p>	<p>desbridamiento quirúrgico.</p>	<p>: factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF),</p>	<p>incluyendo un total de 123 pacientes con ONM (34 hombres y 89 mujeres) que se sometieron a un total de 157 tratamientos, de los cuales 135 lograron resolución completa (85,98%).</p>	<p>ensayos clínicos controlados aleatorios sobre el uso de APC.</p>	<p>desbridamiento quirúrgico. No se encontraron artículos que usaran APC para pacientes con ONM relacionada con denosumab, bevacizumab, sunitinib, sirolimus, rapamune o sorafenib.</p>
--	--	--	-----------------------------------	---	--	---	---

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 13. Tabla 26. Tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos utilizando fibrina rica en plaquetas:Reporte de Caso

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Calidad y Metodología de Estudios
Zeynep, B. 2016 Turquía (117)	Caso clínico	Un paciente masculino de 77 años con BRONJ en etapa 3 fue tratado con operaciones quirúrgicas mínimas y membrana PRF. El paciente fue seguido durante 18 meses y no hubo	Se usaron antibióticos combinados (amoxicilina/ácido clavulánico 1000 mg + metronidazol 500 mg) y enjuague bucal con digluconato de clorhexidina al 0,12% para el control de la infección durante dos semanas . La irrigación local del área necrótica se realizó una vez cada tres días durante dos semanas. Se planeó el desbridamiento del hueso necrótico bajo anestesia local después de la resolución.	La epitelización ocurrió en la segunda semana postoperatoria y no hubo infección o inflamación de los tejidos gingivales. Se observó formación de nuevo tejido gingival después de cuatro semanas, y la cicatrización transcurrió sin incidentes ni parestesia A los tres meses del procedimiento quirúrgico se logró el cierre total del hueso expuesto con nuevo tejido gingival y se siguió al	Faltan más estudios de casos . Aún no se ha realizado un estudio comparativo de los efectos de PRF y PRP en casos de BRONJ para comprender el mecanismo exacto y la eficacia de PRF y PRP en el tratamiento. de BRONJ.

		recurrencia ni exposición.	de la infección. El paciente consultó con el servicio de oncología y se suspendió la terapia con ácido zoledrónico Se utilizó membrana PRF para el cierre de la herida.	paciente durante 18 meses.	
--	--	----------------------------	--	----------------------------	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 14. Tabla 27. Papel de la teriparatida en medicamentos Osteonecrosis de la Mandíbula (MRONJ):Revisión Sistemática

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Intervención de Control	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Dae Kwon, Y. 2016 Seoul Korea (118)	Revisión Sistemática	En esta revisión de la literatura, se revisará el conocimiento actual sobre el uso de teriparatida para el tratamiento de MRONJ. La búsqueda bibliográfica se realizó mediante Pubmed y las palabras clave fueron teriparatide, bispohosphonate	La característica anabólica de la teriparatida ha llevado a utilizar este péptido para los pacientes con ONM.	La teriparatida es el único agente anabólico aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis y su capacidad para la formación de hueso se ha validado clínicamente a través de ECA. La administración	La teriparatida puede mejorar la formación ósea antes de la estimulación del proceso de reabsorción ósea y el uso de teriparatida puede promover la reparación ósea	La terapia con teriparatida a corto plazo sería una buena opción de tratamiento para los pacientes con MRONJ con alteración de la remodelación ósea.	Respecto a las modalidades de tratamiento de MRONJ, el tratamiento conservador como el enjuague antibacteriano oral y los antibióticos ha prevalecido con el tiempo, pero el tratamiento quirúrgico simplemente

		<p>osteonecrosis and parathyroid hormone. Solo se incluyeron informes clínicos de osteonecrosis and parathyroid hormone.</p>		<p>de teriparatida pareció ser beneficiosa para el tratamiento de la periodontitis crónica.</p>	<p>alrededor del defecto de las lesiones.</p>		<p>se ha considerado exitoso con la obtención de más experiencia en esta enfermedad en particular se debe realizar un ensayo controlado con diseño prospectivo.</p>
--	--	--	--	---	---	--	---

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 15. Tabla 28. Pentoxifilina y tocoferol en el tratamiento de pacientes con cáncer con osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: un estudio observacional retrospectivo de una serie de casos

Autor	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Intervención de Control	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Adepitan A 2016 (119)	Un estudio observacional retrospectivo de una serie de casos .	Siete pacientes diagnosticados con casos refractarios establecidos de Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos por medicación debido a que se proporcionaron medicamentos antirresortivos para el tratamiento de tumores óseos metastásicos/mieloma múltiple	El efecto de PENT-E en los pacientes con MRONJ experimentan una mejoría después del tratamiento con PENT-E, incluyendo enjuague con	Los pacientes cuya osteorradionecrosis (ORN) es manejada por PENT-E han demostrado mejora de los síntomas.	Todos los pacientes demostraron alivio de los síntomas. hubo radiografía evidencia de relleno óseo nuevo de defecto radiotransparente y previo en todos los pacientes. Dos pacientes tuvieron resolución de 3 sitios de hueso expuesto antes	serie de casos ilustra que PENT-E podría ser un complemento seguro y eficaz en la gestión de MRONJ.	Se necesita la eficacia terapéutica y profiláctica de PENT-E en una gran cohorte de pacientes con MRONJ.

		<p>PENT-E durante un período medio de 16,8 meses (rango: 3 – 48 meses).</p>	<p>clorhexidina al 0,12 % y tratamiento antibiótico prescrito Augmentin 875 mg dos veces al día o clindamicina una disminución del 74% del área de exposición ósea, sin efectos adversos.</p> <p>Se les prescribió PENT-E</p>		<p>de iniciar PENT-E tuvieron resolución de 1 sitio, resolución parcial en otro sitio el manejo de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (MRONJ), aunque los estudios han demostrado su beneficio terapéutico y profiláctico en el manejo de la osteorradionecrosis. Informamos los resultados. PENT-E fue bien</p>		
--	--	---	---	--	---	--	--

			(pentoxifilina 400 mg BID y vitamina E 400 UI BID).		tolerado en todos los pacientes.		
--	--	--	---	--	----------------------------------	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 16. Tabla 29. Intervenciones para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular relacionada con la medicación:
Revisión Sistemática

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Tabosgan,B. 2017 Alemania (120)	Revisión Sistemática	Trabajando con Cochrane Oral Health, buscamos estudios que se habían publicado hasta noviembre de 2016. Se encontraron tres estudios que se centraron en la prevención de la MRONJ y dos estudios que probaron tratamientos para la MRONJ. Los estudios involucraron a 1218 adultos, con el estudio más pequeño con 40	Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon una modalidad de intervención con otra para la prevención o el tratamiento de la ONMRM.	La búsqueda recuperó 1105 referencias después de la duplicación. Después de examinar los títulos y los resúmenes, se excluyeron todas las referencias excepto 23 de la evaluación adicional. Se examinó el texto completo	Los estudios futuros deben abordar cuestiones de investigación importantes relacionadas con la práctica, a saber, la comparación de protocolos quirúrgicos versus no quirúrgicos o protocolos quirúrgicos conservadores versus agresivos para el tratamiento específico de la	La calidad de la evidencia fue baja o muy baja. Esto se debió a limitaciones en la forma en que se diseñaron y ejecutaron los estudios.

		<p>participantes y el estudio más grande con 700 participantes. La mayoría de los participantes del estudio eran mujeres, pero un estudio fue de hombres con cáncer de próstata que recibieron infusiones de bifosfonato (administradas por goteo en una vena).</p>		<p>de los 23 artículos restantes y se encontró que ocho referencias relacionadas con cinco estudios cumplieron con los criterios de inclusión pre especificados y, por lo tanto, se incluyeron en esta revisión.</p>	<p>etapa de la ONMRM. Además, es importante la evaluación de los efectos complementarios de tratamientos complementarios como HBO, γ-tocoferol, pentoxifilina, ozonoterapia o láser de bajo nivel.</p>	
--	--	---	--	--	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 17 - Tabla 30 El papel de la fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF) en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ):Revisión Sistemática

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Intervención de Control	Resultados	Calidad y Metodología de Estudios
------------------------	----------------------	------------------------------------	----------------------------	----------------------------	------------	--

<p>Cano 2017 Madrid España (121)</p>	<p>Revisión Sistemática</p>	<p>Las bases de datos de MEDLINE (a través de PubMed) y Cochrane Library fueron consultadas en marzo de 2017 por 2 revisores independientes (EA y MM)</p>	<p>En 2006 se introdujo un nuevo método que incorpora concentrado de leucocitos, que se conoce como concentrado de fibrina rico en leucocitos y plaquetas (L-PRF). 2014, Dinca et al. comenzaron a usar membranas L-PRF en el tratamiento de la MRONJ en estadio II después de la terapia con</p>	<p>Sin embargo, la terapia quirúrgica es una actitud controvertida hoy en día, ya que no siempre es efectiva y resulta en un método invasivo que, en algunos casos, debido a traumatismos en el área tratada, puede agravar la condición necrótica. Debido a esto, han surgido nuevas alternativas terapéuticas, como el uso de la hormona</p>	<p>El uso de L-PRF para el tratamiento de MRONJ es realmente efectivo, especialmente cuando se realiza con una aplicación simultánea de L-PRF y proteína morfogenética-2 (BMP-2), incluso en pacientes sometidos por largos períodos de tiempo. a la terapia con bifosfonatos intravenosos. Sin embargo, el éxito dependerá de varios factores como la existencia previa de infección o el estadio clínico en el que se encuentre el paciente.</p>	<p>El uso de L-PRF para el tratamiento de MRONJ es realmente efectivo, especialmente cuando se realiza con una aplicación simultánea de L-PRF y proteína morfogenética-2 (BMP-2), incluso en pacientes sometidos por largos períodos de tiempo. a la terapia con bifosfonatos intravenosos. Sin embargo, el éxito dependerá de varios factores como la existencia previa de infección o el estadio clínico en el que se</p>
--	---------------------------------	---	---	--	--	---

			bifosfonato intravenoso.	teriparatida, la terapia con láser, el uso de oxígeno hiperbárico, la ozonoterapia y los concentrados de plaquetas, siendo esta última técnica uno de los tratamientos más novedosos y prometedores para el manejo de MRONJ.		encuentre el paciente.
--	--	--	--------------------------	--	--	------------------------

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 18 – Tabla 31 Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos: Casos Clínicos

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Conclusiones
Susan A 2018 España (122)	Casos clínicos	Se recogió retrospectivamente un grupo de 19 pacientes con diagnóstico de OMAM, manejados desde 2005 hasta 2015. Su estadio fue determinado según la clasificación de la AAOMS y Ruggiero. Las lesiones fueron tratadas según sus características clínicas y radiológicas	Fueron tratados mediante secuestrectomía 7 pacientes, de los cuales 5 tenían estadio 2 y 2 tenían estadio 1. Con desbridamiento local solo fue tratado un paciente, que presentaba estadio 1. El tratamiento conservador se aplicó al resto de los pacientes estadio 1 (4 pacientes) y a 3 pacientes del estadio 2.	El tratamiento de la OMAM depende del estadio de la enfermedad; la mandibulectomía es un tratamiento efectivo en el estadio 3 y la secuestrectomía en el estadio 2; el estadio 1 suele controlarse con tratamiento conservador.

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 19 – Tabla 32 Terapias adyuvantes en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos: Revisión Sistemática

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Conclusiones	Resultado
Souza,E. 2019 Maringa ,Brasil. (123)	Revisión Sistemática	<p>Se han centrado en terapias adyuvantes como el oxígeno hiperbárico (HBO), el láser de baja intensidad (LIL) y el plasma rico en plaquetas (PRP).</p> <p>Se utilizaron los siguientes criterios de elegibilidad: (a) estudios clínicos originales basados en humanos (ensayos clínicos controlados aleatorizados, cohortes, prospectivos, retrospectivos, series de</p>	<p>La terapia de OHB es el uso de oxígeno al 100 % a una presión superior a la atmosférica, que produce especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que indican el recambio óseo.^{9,10} Invoca la movilización</p>	<p>Hubo mejoría en el 75,6% de los 41 pacientes sometidos a OHB, con efectos positivos en el alivio del dolor y disminución del tamaño y número de lesiones a mayor velocidad, con mejores efectos al suspender el fármaco. Para LIL, 158 (64,2%) de los 246</p>	<p>La eficacia del oxígeno hiperbárico (HBO), el láser de baja intensidad (LIL) y el plasma rico en plaquetas (PRP) en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con</p>	<p>La falta de ensayos clínicos aleatorizados evidencia la necesidad de más investigaciones de alta calidad sobre el tema.</p> <p>La falta de información sobre la Terapia con láser de potencia” O “Terapia con</p>

	casos y estudios de casos y controles) ; (b) pacientes con MRONJ que han recibido terapia con HBO o LIL o PRP; (c) tamaño de muestra mínimo de 10 pacientes sometidos a terapia adyuvante; (d) los pacientes no deben haber sido sometidos a estas terapias en combinación; e) pacientes no sometidos a radioterapia de cabeza y cuello; y (f) artículos en idioma inglés.	de células madre, disminuye el edema y la inflamación, y aumenta la actividad antimicrobiana, la vasculogénesis y reparación.	pacientes/sitios mejoraron los síntomas y 98 (39,8%) se curaron por completo. Catorce (17,3%) de los 81 pacientes tratados con PRP mejoraron significativamente los síntomas y 65 (80,2%) curaron por completo.	medicamentos (MRONJ) Estas terapias sirvieron como modalidades adyuvantes seguras y efectivas para Tratamiento MRONJ.	láser de baja potencia”
--	--	---	---	---	-------------------------

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 20 -Tabla 33 Protocolo de pentoxifilina y tocoferol para tratar la osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: Revisión sistemática de la Literatura

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados
Correia,R. 2020 (124)	revisión sistemática de la literatura	Los datos demográficos mostraron que 17 pacientes eran mujeres (edad media 71,64 años) y seis eran hombres (edad media 67 años). De los 17 pacientes femeninos con MRONJ, 10 presentaron lesiones clasificadas en estadio 2, seis en estadio 3 y uno en estadio 0. De los seis pacientes masculinos con MRONJ, cinco presentaron lesiones clasificadas en estadio 3 y solo un paciente fue clasificado como etapa 2. De acuerdo con otros estudios, la aparición de MRONJ y la mayoría de las pacientes usaban medicamentos antirresortivos para	En cuanto a la intervención quirúrgica, el 52,2% de los pacientes (12/23) no fueron sometidos a ninguna intervención quirúrgica, el 34,8% de los pacientes (8/23) fueron sometidos a saucerización, y el 13,0% de los pacientes (3/23) fueron sometidos a secuestrectomía, concomitante con el protocolo PENTO.	En todos los casos, el protocolo PENTO se asoció con una intervención quirúrgica mínima o nula, y fue responsable del alivio de los síntomas, el cierre de la lesión y la cicatrización ósea en diversos grados.

		tratar la osteoporosis y las condiciones de cáncer de mama metastásico que son más comunes en las mujeres que en hombres.		
--	--	---	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 21– Tabla 34 Informes de casos de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos(MRONJ) tratados con fracción vascular estromal no cultivada y L-PRF: Informe de Casos

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Calidad y Metodología de Estudios
Cyril,B. 2020 (125)	Casos Clínicos	<p>Se tomaron a pacientes con Osteonecrosis en estadios II, III</p> <p>Una mujer de 77 años desarrolló una MRONJ en etapa III después de un año de tratamiento intravenoso Ingesta de ácido zoledrónico (4 mg) interrumpió el agente antirresortivo después de MRONJ estadio III.</p> <p>Una mujer de 76 años, que sufría de osteoporosis, desarrolló un MRONJ en estadio II después de diez años de Ingesta intravenosa de ácido zoledrónico (5 mg). El paciente suspendió el BP después del inicio de MRONJ.</p>	El protocolo consiste en la inyección de SVF en el L-PRF aplicado sobre el hueso limpio.	Los pacientes son seguidos clínicamente y por imágenes médicas (MI) durante 18 meses. La mucosa bucal se cerró en un mes.	Se cumplen los objetivos.

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 22- Tabla 35 Manejo de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (MRONJ) utilizando leucocitos y plaquetas Fibrina (L-PRF) y Fotobiomodulación:Un estudio retrospectivo

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las. muestras	Intervención de Interés	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Tenore,G. 2020 Roma, Italia (126)	Casos clínicos estudio retrospectivo	En 34 pacientes con MRONJ de la base de datos del Departamento y se dividieron de acuerdo con los protocolos de tratamiento en un grupo de estudio (G1) y dos grupos de control (G2 y G3). G1 fue tratado con terapia antibiótica, cirugía, fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF)	Se han recomendado varias estrategias terapéuticas en función de la gravedad de la ONMRM, que van desde abordajes estrictamente conservadores hasta quirúrgicos agresivos, y la elección entre tratamiento	. Hubo una asociación significativa entre los diferentes protocolos de tratamiento y los resultados a los tres y seis meses de seguimiento (p = 0,001 y p = 0,002, respectivamente).	Los resultados muestran que la combinación de terapia con antibióticos, cirugía, L-PRF y fotobiomodulación puede contribuir de manera efectiva al manejo de MRONJ.	Cumple los criterios de inclusión

		<p>y fotobiomodulación; G2 fue tratado con antibioticoterapia y cirugía; G3 fue tratado con antibioticoterapia y fotobiomodulación</p> <p>Los pacientes fueron reclutados consultando la base de datos del Departamento desde enero de 2019 hasta marzo de 2020</p>	<p>conservador e invasivo debe establecerse caso por caso</p> <p>Según AAOMS, no se recomienda el tratamiento quirúrgico para los estadios I y II y debe administrarse a pacientes con estadio III o estadio II refractarios a tratamientos no quirúrgicos</p> <p>Según La Sociedad Italiana de Cirugía Maxilofacial y</p>			
--	--	---	--	--	--	--

			la Sociedad Italiana de Patología y Medicina Bucal en 2012 recomienda cirugía conservadora en estadios I y II.			
--	--	--	--	--	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 23 -Tabla 36 Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo: Revisión Sistemática

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Foncela,C. 2020 Chile (127)	Revisión Sistemática	El diagnóstico de ONM se realiza por la identificación clínica de una o varias úlceras con hueso expuesto de aspecto necrótico en la región de los maxilares	En pacientes con pequeñas áreas de ONM, el tratamiento debe ser conservador, indicando antimicrobianos tópicos como colutorios de clorhexidina a 0,12% y manejo analgésico 6,26. Cuando existe evidencia de inflamación o infección local, se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro derivados de las penicilinas . En pacientes alérgicos a penicilinas se puede indicar metronidazol, quinolonas, clindamicina, doxiciclina o eritromicina .	La manera más efectiva de prevenir la ONM asociada a medicamentos es la evaluación odontológica exhaustiva, clínica e imagenológica, antes de iniciar la terapia.	En cuanto al metodología no se encuentran criterios de inclusión

			En pacientes con áreas de ONM expuestas o que no evolucionen satisfactoriamente tras un tratamiento conservador, es necesario intervenir quirúrgicamente para eliminar el área de hueso necrótico y/o los secuestros óseos.		
--	--	--	---	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 24 – Tabla 37 Tratamiento conservador de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos refractaria mediante el uso de protocolo PENTO:Caso Clínico

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Melian,A. 2021 Santiago Chile (128)	Caso clínico	Paciente de 78 años consulta por sangrado sin resolución, a nivel del reborde alveolar maxilar izquierdo. Con antecedentes de metástasis óseas tratadas con ácido zoledrónico endovenoso discontinuado por alta médica y tratamiento quirúrgico previo de osteonecrosis maxilar	Se realizó aseo del área afectada, enjuagues de clorhexidina 0,12%, administración de amoxicilina/ácido clavulánico y de pentoxifilina 400 mg cada 12 horas y tocoferol 1000 UI cada 24 horas.	Se evaluó al mes, donde se discontinúa antibioterapia y se mantiene régimen establecido con controles cada 2 semanas. A los 6 meses se evidencia resolución completa, con cicatrización de la mucosa y del	La evolución del cuadro tratado en el siguiente caso sugiere que el uso sinérgico de pentoxifilina y tocoferol (protocolo PENTO) es potencialmente útil como complemento en el tratamiento de ONM refractaria a tratamientos convencionales, siendo una terapia bien tolerada. Esta	Una muestra más grande permitiría evaluar su eficacia de forma sistemática y además permitiría determinar su uso continuo y sistemático en protocolos de tratamiento de ONM

		<p>en sitio afectado. Se observó disrupción de continuidad con inflamación a nivel del reborde óseo, con salida de contenido hemático, purulento y necrótico. Radiográficamente se observó radiolucidez difusa y osteolítica del área afectada y tejido necrótico a nivel microscópico.</p>		<p>tejido óseo sin recidiva.</p>	<p>puede proporcionar una mejoría de los síntomas y colaborar en la cicatrización de las lesiones tanto de tejidos blandos como de tejidos óseos que no se lograron a largo plazo con técnicas conservadoras y quirúrgicas convencionales.</p>	
--	--	---	--	----------------------------------	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 25- Tabla 38 Fijación de Epi-Mucosa y Fibrina Rica en Plaquetas Autóloga: Caso Clínico

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Calidad y Metodología de Estudios
Cortes, A. 2021 Misisipi EEUU (129)	Caso clínico	Una mujer de 72 años de edad, de origen caucásico, que fue remitida a la unidad maxilofacial del Hospital Universitario de Salerno por presentar dolor en la región del lado izquierdo de la mandíbula. La paciente había recibido una mastectomía en 2013 en otro hospital por un	Se utilizó fibrina rica en plaquetas (PRF) autóloga, combinada con fijación para mejorar la capacidad de curación del segmento óseo y la mucosa después de la eliminación del secuestro óseo y de los bordes óseos afilados del área afectada .La cirugía se realizó bajo anestesia general. Se procedió a la extirpación superficial de los tejidos dañados	Los pacientes pudieron llevar una prótesis dental sin ningún dolor referido en reposo.	El artículo cumple con los objetivos y con los criterios de inclusión.

		<p>cáncer de mama primitivo. Desde 2014 estaba en tratamiento con denosumab por metástasis óseas secundarias a un cáncer primitivo.</p>	<p>en el sitio del brote de osteonecrosis para evitar la extensión de la necrosis y potenciar la capacidad de cicatrización.</p> <p>Eliminamos todo el tejido necrótico, guardando tejido sano en el borde de la escisión para preservar en lo posible la estética y función del contorno mandibular. Para estabilizar el segmento óseo se realizó una fijación epimucosa mediante tornillos y placas SMART Lock sin elevación del colgajo mucoperióstico, evitando así el riesgo</p>		
--	--	---	---	--	--

			<p>de nueva necrosis ósea</p> <p>La preparación de PRF autólogo para ser utilizado como material regenerador y estimulante de la cicatrización mediante la recolección de 40 mL de sangre periférica del paciente en el momento de la cirugía. Las muestras de sangre se recogieron en tubos de 8,5 mL sin ningún anticoagulante y se centrifugaron inmediatamente a 2700 rpm durante 12 min para evitar</p>		
--	--	--	--	--	--

			la activación de las cascadas de coagulación.		
--	--	--	---	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 26. Tabla 39. Cilostazol y Tocoferol en el manejo de Medicamentos de Osteonecrosis relacionada de la mandíbula:
Caso Clínico

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Carvalho,F. 2021 Sao Pablo Brasil (130)	Caso clínico	Mujer de 77 años Su historial médico indicaba un diagnóstico de osteoporosis tratada con uso prolongado de BP oral (risedronato, 150 mg) seguido de 1 infusión de solución de ácido zoledrónico 5 mg/100 ml cada 2 años, totalizando 2 dosis. Tenía antecedentes de fracaso de implantes dentales	Se reemplazó PEN por cilostazol 100 mg 2 veces/día. El paciente logró una buena tolerancia a los medicamentos y cumplimiento del nuevo protocolo de	Se reemplazó PEN por cilostazol 100 mg 2 veces/día. El paciente logró una buena tolerancia a los medicamentos y cumplimiento del nuevo protocolo de terapia CITO (cilostazol y tocoferol). El caso ilustra una complicación relacionada con los implantes dentales y el uso de antirresortivos que ya han sido descritas en la	En el presente caso, la sustitución de PEN por cilostazol asociado a TO fue eficaz en el manejo conservador de la ONMRM. No se observaron signos de recurrencia en un seguimiento a largo plazo y no fueron	Cumple los objetivos que se presenta en el artículo

	<p>después de la infusión de ácido zoledrónico, pero no se notó ningún otro factor de riesgo, como cirugía oral. No había antecedentes médicos adicionales. El examen clínico reveló una fístula cutánea indolora con secreción purulenta en la región submentoniana asociada con movilidad anormal de la mandíbula anterior, lo que contribuyó al diagnóstico posterior de estadio III MRONJ.</p>	<p>terapia CITO (cilostazol y tocoferol).</p>	<p>literatura. Por lo tanto, no se deben subestimar los protocolos de acondicionamiento dental antes del inicio del tratamiento con BF. Se deben recomendar controles frecuentes, especialmente cuando hay implantes dentales. Después de 1 mes de CITO, la fístula cutánea había retrocedido por completo. Una radiografía panorámica después de 3 meses de terapia reveló la formación ósea del borde inferior de la mandíbula.</p>	<p>necesarias intervenciones quirúrgicas adicionales. Así, la nueva asociación CITO (Cilostazol y Tocoferol) redujo la morbilidad y restableció la calidad de vida del paciente.</p>	
--	--	---	---	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

nexo 27 -Tabla 40 Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Ramírez, H. 2021 Santiago, Chile. (131)	Enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III Estudio retrospectivo, descriptivo, de pacientes diagnosticados con OMAM estadios II y III.	Estadio II y III de la Osteonecrosis Ingresaron al estudio 9 pacientes, de los cuales se registraron datos de: género, edad, diagnóstico primario, terapia antirresortiva, tiempo de duración de la terapia, estadio inicial, ubicación	El tratamiento consistió en aseo quirúrgico, decorticación y secuestrectomía.	. Se reportó disminución de la sintomatología con resolución parcial en la mitad de los casos y cierre completo de la exposición ósea en los restantes. El registro de seguimiento completo estuvo disponible en 6 casos. En 3 pacientes el seguimiento fue igual o menor a 3 meses. En estos casos se registró una disminución de los síntomas y del tejido óseo expuesto (estadio	Sugerimos que el tratamiento médico-quirúrgico en pacientes con OMAM en etapas II y III es efectivo en términos de disminución de sintomatología y control de infección. Sin embargo, es necesario	Los criterios de inclusión están claros

		<p>anatómica de la lesión, evento desencadenante, tratamiento médico y quirúrgico realizado, tiempo de seguimiento.</p>		<p>l). En 3 pacientes se observó un seguimiento igual o mayor a 12 meses, en los cuales se evidenció una disminución considerable de los síntomas, con cobertura total de la exposición ósea.</p> <p>Existen terapias complementarias como el uso de concentrados plaquetarios, administración vía oral de pentoxifilina más tocoferol (PENT-E) y terapia de oxígeno hiperbárico.</p>	<p>realizar nuevos estudios prospectivos, con mayor cantidad de pacientes y tiempo de seguimiento</p>	
--	--	---	--	---	---	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 28 – Tabla 41 Caracterización clínico-terapéutica de pacientes diagnosticados con Osteonecrosis en los maxilares relacionada con medicación: Casos Clínicos

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Resultado	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Guerra, O. 2021 Habana (132)	Casos Clínicos	En 19 pacientes, los cuales constituyeron la totalidad de los diagnosticados con Osteonecrosis en los maxilares relacionada con Medicación (ONMRM) en el Servicio de Cirugía Maxilofacial de la Facultad de Estomatología	Tratamiento que incluyó la curación con aceite ozonizado y la aplicación de láser infrarrojo. Se evaluó el tratamiento a los 90 días estadio 1, se utilizó la variante B dotada de: colutorios de clorhexidina al 0,12 %, seguimiento clínico semanal, curación con aceite ozonizado, láser	La edad promedio de los pacientes fue 69±8,5 años, un 52,63 % fueron masculinos, el zolendronato fue el agente más asociado en el 78,95 % de los casos, la enfermedad periodontal fue el factor local preponderante (57,89 %), la localización	La variante de tratamiento de curación con aceite ozonizado e irradiación con láser fue la más implementada. Los valores de lesiones resueltas y mejoradas a los 90 días fueron satisfactorios.	Se toma en cuenta los criterios de inclusión

		<p>Se impuso un tratamiento estandarizado acorde con la severidad de la lesión. En lesiones estadio 0, se empleó la variante A que incluyó: manejo sistémico, suspensión de medicación incluyendo el uso de analgésicos y antibióticos.</p>	<p>infrarrojo intralesional y revisión de las instrucciones para continuar o no el tratamiento con el medicamento causal. En casos estadio 2, se empleó la variante C, que comprende: colutorios de clorhexidina al 0,12 %, seguimiento clínico semanal, curación con aceite ozonizado, antibioticoterapia, láser infrarrojo intralesional y analgésicos. En casos estadio 3, requirió la variante D, que contenía:</p>	<p>mandibular postero lateral y el estadio evolutivo 2 predominaron en el 63,16 % y 52,63 % de las lesiones. El 78,94 % de los casos presentó evolución satisfactoria a los 90 días.</p>		
--	--	---	---	--	--	--

			<p>colutorios de clorhexidina 0,12 %, seguimiento clínico 2 veces a la semana, curación con aceite ozonizado, antibioticoterapia, láser infrarrojo intralesional, analgésicos y el tratamiento quirúrgico que puede incluir: debridamiento quirúrgico, curetaje y/o secuestrectomía.</p>			
--	--	--	--	--	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023.

Anexo 29. Tabla 42. Abordaje De La Osteonecrosis De Los Maxilares Con Nuevas Técnicas: Plasma Rico En Fibrina (PRF).:Revisión Sistemática

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Hita ,T. 2021 (133)	Revisión Sistemática	Seleccionaron un total de 72 artículos de los cuales en 5 de ellos se investigó el efecto de PRF en el tratamiento de la ONM. Dos de estos estudios informaron de una mejoría estadísticamente significativa en la cicatrización de heridas en	El tratamiento convencional consiste en el desbridamiento de la zona expuesta y el cierre con movilización del colgajo mucoperióstico, colutorios de clorhexidina 0.12% y tratamiento analgésico y antibiótico (amoxicilina 500 mg con ácido clavulánico 125 mg (cada 8 horas durante 7 días) o metronidazol 500 mg (cada 8-12 horas durante 7 días) o ciprofloxacina 500 mg (cada 12 horas durante 7	El uso de PRF está cada vez más extendido en la práctica odontológica y concede grandes ventajas con respecto al resto de terapias coadyuvantes mencionadas ya que promueve la regeneración en lugar de la curación.	No hay una aclaración del diseño metodológico en cuanto al criterio de inclusión

		<p>comparación con el grupo control.</p>	<p>días)). Tratamiento quirúrgico: Encaminado a eliminar el tejido óseo necrótico de una manera poco invasiva preferiblemente. La extensión dependerá del tamaño de la lesión. Está indicado para estadios I, II y III.</p> <p>- Plasma rico en fibrina (PRF): esta parece ser la terapia coadyuvante más puntera y más reflejada en la bibliografía ya que destaca por promover la regeneración a 3000 RPM durante 10 minutos o 2700 RPM durante 12 minutos.</p>		
--	--	--	---	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

Anexo 30. Tabla 43. Intervenciones para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular relacionada con la medicación: Revisión Sistemática.

Autor Año Región	Diseño de Estudio	Características de las muestras	Intervención de Interés	Intervención de Control	Resultados	Conclusiones	Calidad y Metodología de Estudios
Tadosgan 2022 (134)	Revisión Sistemática	Se encontraron cinco estudios que se centraron en la prevención de la MRONJ y ocho estudios que probaron tratamientos para la MRONJ. Los estudios involucraron a 1668 adultos, con el estudio más pequeño	Se tomó en cuenta la profilaxis, tratamiento quirúrgicos y no quirúrgicos para la osteonecrosis por bifosfonatos.	El plasma rico en factores de crecimiento insertado en el alvéolo posterior a la extracción además de atención médica versus atención médica y quirúrgica estandarizada sola (RR 0,08; IC del 95%: 0,00 a 1,51; 176 participantes);	Un estudio proporcionó evidencia de certeza muy baja de que los exámenes dentales a intervalos de tres meses y los tratamientos preventivos (Los tratamientos preventivos pueden ser más efectivos que la atención estándar para reducir la incidencia de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (MRONJ) en	No hay aclaración del diseño metodológico

		<p>con 13 participantes y el estudio más grande con 700 participantes. La mayoría de los participantes del estudio eran mujeres, pero un estudio fue de hombres con cáncer de próstata que recibieron infusiones de bifosfonato.</p>		<p>Un ECA analizó el tratamiento con oxígeno hiperbárico (OHB) utilizado además de la atención estándar (enjuagues antisépticos, antibióticos y cirugía) en comparación con la atención estándar sola (en el último seguimiento: RR 1,56; IC del 95%: 0,77 a 3,18; 46 participantes).</p> <p>Las tasas de cicatrización de MRONJ no fueron</p>		<p>personas que toman bifosfonatos intravenosos para el cáncer avanzado. La certeza de la evidencia se consideró muy baja.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

				<p>significativamente e diferentes entre la cirugía ósea guiada por autofluorescencia y la cirugía ósea convencional (RR 1,08; IC del 95%: 0,85 a 1,37; 30 participantes).</p> <p>Otro ECA que comparó la autofluorescencia con la secuestrectomía guiada por fluorescencia de tetraciclina para el tratamiento quirúrgico de la ONMRON no encontró diferencias</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

				significativas (a un año de seguimiento: RR 1,05; IC del 95%: 0,86 a 1,30; 34 participantes).			
--	--	--	--	---	--	--	--

Fuente: Elaboración Propia, 2023

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO - FARMACOLÓGICO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

AUTOR: Dra. Gabriela Marcela Bernabé Mamani

GENERALIDADES

La Osteonecrosis de los Maxilares es una complicación grave, que afecta a pacientes que reciben terapias antirresortivas, como bifosfonatos y Denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, así como de las metástasis óseas y las lesiones líticas del mieloma múltiple, asociada a terapias antiangiogénicas, siendo la población oncológica la más afectada. Actualmente, los criterios diagnósticos más ampliamente difundidos son los propuestos por la American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS) que define ésta entidad como: la presencia de hueso expuesto o fístula (intra o extraoral) por un periodo mayor a 8 semanas. (1) (2) (3)

Según la gravedad del compromiso óseo, esta entidad presenta los siguientes estadios: **Estadio 0** (sin exposición) ausencia de hueso expuesto o fístula. **Estadio I**, hueso expuesto o fístula en paciente asintomático. **Estadio II**, hueso expuesto o fístula con signos de infección. **Estadio III**, enfermedad que se extiende más allá del hueso alveolar (basal mandibular, seno maxilar, fosas nasales, hueso malar) (Adaptado de Ruggiero et. al. 2014). (4) . El diagnóstico de la Osteonecrosis Maxilar se realizará mediante una Historia Clínica exhaustiva, estudios imagenológicos (radiografía panorámica, Tomografía) y examen histopatológico. El manejo dependerá del estadio de la enfermedad: **Estadio 0**, no precisa un tratamiento específico. **Estadios I, II**, tratamiento conservador (puede llevar a la cronicidad de la enfermedad) y el tratamiento quirúrgico (es curativo en la mayoría de los pacientes). Se reservará el tratamiento conservador para pacientes con enfermedad de base terminal y expectativa de vida corta, y para aquellos pacientes que rechacen ser intervenidos quirúrgicamente. Estadio II uso de antibióticos orales y analgésicos. **Estadio III**, cirugía reconstructiva aquellos pacientes que presenten enfermedad severa con fractura patológica o afectación extensa de la basal mandibular o el esqueleto del tercio medio facial. Uso de antibióticos orales y analgésicos. (1) (2).

INDICACIONES

- Estadios 0, I, II y III

CONTRAINDICACIONES

- Alveolitis o alveolo seco,
- Tumores y metástasis de tumor primario a la mandíbula. (5) (6)

MANEJO

PREOPERATORIO

- Determinar el diagnóstico certero.

TRANSOPERATORIO

Desde la aparición de los primeros casos de Osteonecrosis de los Maxilares, la principal controversia radica entre adoptar una estrategia de tratamiento conservador o quirúrgico. Se describe el manejo según la complejidad del caso:

- Estadio 0 (sin exposición) - no precisa un tratamiento específico. (2)
- Estadio I - Enjuagues con antibacterianos (por ej. clorhexidina 0,12%), controles periódicos, educación y valorar suspensión/continuidad del tratamiento Antirresortivo. (2)
- Estadio II - Enjuagues con antibacterianos (por ej. clorhexidina 0,12%), tratamiento sintomático con antibióticos orales y analgésicos, legrado/curetaje en casos refractarios. (2)
- Estadio III - Enjuagues con antibacterianos (por ej. clorhexidina 0,12%) y gel de clorhexidina sobre el hueso o fístula expuesta, tratamiento sintomático con antibióticos orales y analgésicos, tratamiento quirúrgico con legrado/curetaje o cirugía resectiva para paliación a largo plazo. (2)

POSTOPERATORIO

En todos los estadios de la osteonecrosis seguir la guía de manejo odontológico en pacientes que van o están siendo medicados con bifosfonatos orales intravenosos evitando tabaquismo, alcohol

Instrucción y motivación en higiene oral exhaustiva evitando caries en restauraciones complejas, tratamientos de conducto y también evitar movilidad

dental y no llegar a tratamientos más complejos como :el raspado alisado radicular ,ortodoncia, cirugía periodontal, exodoncia, implante. (7)

Control de terapia antibiótica, analgésica

INSTRUMENTAL E INSUMOS REQUERIDOS

- Curetas de hueso (legrado).
- Fresas motorizadas (legrado).
- Escoplos y martillo (cirugía resectiva).
- Sierra oscilante o Piezo eléctrico (cirugía resectiva). (2)

COMPLICACIONES

En el estadio III la evolución puede ser desfavorable tras legrado y se tendría que programar nueva cirugía. En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas como:

-Fractura patológica: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos).

-ON (osteonecrosis) hasta borde inferior: resección en bloque y placa de reconstrucción (evitar injertos).

-Fístula extraoral: desbridamiento eliminando áreas de ON que produzcan irritación mucosa. (8)

RECOMENDACIONES

- Realizar una Historia Clínica completa, para identificar pacientes con factores de riesgo para Osteonecrosis de los Maxilares.
- Manejo multidisciplinario (cirujano, radiólogo, patólogo, médico de planta).
- Explicar al paciente sobre el procedimiento a realizar y sus posibles complicaciones.
- Es necesario la prevención de ésta entidad, manteniendo una buena higiene oral, cuidados dentales y programar las intervenciones de Cirugía Bucal necesarias antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos. (4)

BIBLIOGRAFÍA

1. Istow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg*. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.11.014. 2015; 43(2): p. 290-293.
2. Zarate Gonzales J. protocolo de cirugía resectiva ultrasónica que acorta la enfermedad. .
3. Helen Ristic J, Robert A A, Edwards B, Jacobsen P, Koka S, Migliorati C. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis : Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041409>. 2011; 142: p. 1243-51.
4. Ruggiero S, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on. *J Oral Maxillofac Surg*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>. 2014; 72: p. 1938–1956.
5. Durdica Grbesa T. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated with Bisphosphonate. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941019>. 2013; 37(2): p. 645-51.
6. Durdica Grbesa T. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw in Patients. Treated with Bisphosphonate. Review. Disponible en; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941019>. 2013; 37(2): p. 645:51.
7. Bagan J. Osteonecrosis de los Maxilares por Farmacos. *Medicina y Patología Bucal*. 2013; Cap. 27: p. 438.
8. Junquera L, Martin-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* [online]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582008000300001&lng=es. 2008; 30(3): p. 45-156.