

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Posgrados

**Manejo Contemporáneo de Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a
Medicamentos. Revisión de la Literatura**

Proyecto de Investigación y Desarrollo

Adrián Francisco Cueva Ortega

Dr. Fernando Sandoval Vernimmen

Director de Trabajo de Titulación

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención
del título de especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial

Quito, 28 de Septiembre de 2023

Universidad San Francisco de Quito

Colegio de posgrados

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Manejo Contemporáneo de Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos. Revisión de la Literatura

Adrián Francisco Cueva Ortega

Firmas

Dr. Fernando Sandoval Vernimmen:

Cirujano Oral Y Maxilofacial

Director Del Trabajo De Titulación

Dr. Fernando José Sandoval Portilla:

Cirujano Oral Y Maxilofacial

Director De Programa De Cirugía Maxilofacial

Dra. Paulina Aliaga

Cirujana Oral

Decano Del Colegio Escuela De Odontología

Phd. Hugo Burgos

Decano Del Colegio De Posgrados USFQ

Quito, 28 de septiembre del 2023

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Firma del Estudiante:

Nombre del estudiante:

Adrián Francisco Cueva Ortega

Código de estudiante:

00210598

C.I.:

1104849003

Lugar y fecha:

Quito, 28 de septiembre del 2023.

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación esta dedicado a mi esposa Antonella y mi hija Sofía, sin su inconmensurable ayuda y comprensión nada de esto sería posible, son el motor que mueve mi vida. Gracias por día a día demostrarme su amor infinito y motivarme a esforzarme cada segundo por las metas que me he planteado en m vida profesional. De igual manera a mis padres Rubén y Cecilia, así como también a mis suegros Jaime y Jacqueline gracias por siempre cobijar a mi familia y ser un pilar fundamental para nosotros. A todos ustedes les debo lo que soy hoy y nunca podre agradecerles lo suficiente por todo lo que han sacrificado por mí. Tengan la seguridad que nos espera una vida prospera llena de felicidad y que este será solo uno de los logros que alcanzaremos como familia. Anhelo verlos crecer y conseguir cada uno de sus objetivos para compartir y disfrutarlos como si fueran míos.

Para ustedes hago esta dedicatoria con todo mi amor.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer eternamente a mis maestros durante este largo camino Dr. Fernando José Sandoval Portilla, Dr. Fernando Sandoval Vernimmen, Dr. Valeri Paredes, Dr. Patricio Unda, Dr. Fernando Morales, Dr. Rene Díaz, Dr. Fabián Martínez, todos y cada uno de ustedes han dejado enseñanzas profesionales y personales que las atesoraré siempre. Gracias por compartir desinteresadamente sus conocimientos.

De igual manera a todos mis compañeros les agradezco el apoyo constante que supimos darnos entre unos a otros, estoy seguro de que cada uno de ustedes va a brillar en el ámbito que se lo proponga y tengo la satisfacción de decir que me llevo en muchos de ustedes más que una amistad, una hermandad que espero conservar por siempre. Tengan la certeza que siempre podrán contar con la amistad de su servidor.

RESUMEN

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos representa una entidad que afecta al recambio y remodelado óseo normal y, por ende, al proceso de cicatrización óseo necesario y continuo de los maxilares para mantener el equilibrio de las altas cargas funcionales que reciben por medio de la masticación. Inicialmente fue introducida en la escena científica por Robert Marx en 2003 a través de una carta al editor en el Journal of Oral and Maxillofacial Surgery acompañada de una serie de 36 casos de pacientes expuestos previamente a bifosfonatos que presentaban tejido óseo necrótico expuesto en la región del maxilar y mandíbula que se acompañaba de síntomas de dolor y que no respondía favorablemente a los tratamientos clínicos o quirúrgicos instaurados. Por tal motivo inicialmente se conoció a esta enfermedad como osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos.

A lo largo de estos 20 años se ha descubierto que medicamentos adicionales a los bifosfonatos se encuentran relacionados con el desarrollo de la enfermedad, hoy en día se conoce que los fármacos que participan en la etiología de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos son agentes antiresortivos, antiangiogénicos e inmuno modulares utilizados en la terapia antitumoral y para el tratamiento de diversas enfermedades como la osteoporosis, desequilibrios hormonales, prevención de enfermedades metastásicas, entre otros.

Al cumplirse 20 años de la primera descripción de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos y al existir un nuevo documento de posición por parte de la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial, creemos que es pertinente realizar esta revisión bibliográfica para describir el manejo contemporáneo tanto preventivo como curativo de la enfermedad, así como también, recordar la etiología y fisiopatología de esta entidad y, finalmente exponer las actualizaciones que existen acerca de los fármacos y factores asociados descubiertos en los últimos años.

Palabras clave: Osteonecrosis de los maxilares, bifosfonatos, anti angiogénicos, denosumab, anticuerpos monoclonales, alendronato, ácido zolendrónico, exposición ósea.

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaws associated with medications represents an entity that affects normal bone turnover and remodeling and, therefore, the necessary and continuous bone healing process of the jaws to maintain the balance of the high functional loads they receive through chewing. It was initially introduced to the scientific scene by Robert Marx in 2003 through a letter to the editor in the Journal of Oral and Maxillofacial Surgery accompanied by a series of 36 cases of patients previously exposed to bisphosphonates who presented necrotic bone tissue exposed in the region of the maxilla and mandible that was accompanied by symptoms of pain and that did not respond favorably to the clinical or surgical treatments established. For this reason, this disease was initially known as osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates.

Throughout these 20 years it has been discovered that additional medications to bisphosphonates are related to the development of the disease. Today it is known that the drugs that participate in the etiology of osteonecrosis of the jaws associated with medications are agents antiresorptive, antiangiogenic and immunomodular agents used in antitumor therapy and for the treatment of various diseases such as osteoporosis, hormonal imbalances, prevention of metastatic diseases, among others.

As 20 years have passed since the first description of osteonecrosis of the jaws associated with medications and there is a new position document from the American Association of Oral and Maxillofacial Surgery, we believe that it is pertinent to carry out this bibliographic review to describe contemporary management. both preventive and curative of the disease, as well as, recalling the etiology and pathophysiology of this entity and, finally, exposing the updates that exist about the drugs and associated factors discovered in recent years.

Keywords: Osteonecrosis of the jaws, bisphosphonates, anti-angiogenics, denosumab, monoclonal antibodies, alendronate, zoledronic acid, bone exposure.

CONTENIDO

Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos

Dedicatoria	4
Agradecimiento	5
Resumen	6
Abstract	7
Contenido	8
Objetivo General	11
Objetivos Específicos	11
1. Justificación	12
2. Introducción	13
3. Materiales y Métodos	15
4. Revisión de la Literatura	16
4.1 Biología Ósea.....	16
4.2 Hueso Cortical	16
4.3 Hueso Esponjoso	17
4.4 Anatomía Macroscópica.....	17
4.5 Hueso Fibrilar y Lamelar.....	18
4.6 Matriz Ósea Orgánica e Inorgánica	19
4.7 Elementos Celulares.....	21
4.8 Proteína Morfogénica Recombinante Humana	24
4.9 Fisiología Ósea	27
4.9.1 Crecimiento Óseo.....	27
4.9.2 Modelado Óseo.....	28
4.9.3 Remodelado Óseo.....	29
4.10 Agentes Terapéuticos Comunes que Afectan la Fisiología Ósea	32
4.11 Mecanismos de Cicatrización Ósea	33
4.11.1 Cicatrización Ósea Primaria.....	34
4.11.1.1 Cicatrización Primaria con Brecha o Gap.....	34
4.11.1.2 Cicatrización Ósea por Contacto	35
4.11.2 Cicatrización Ósea Secundaria	35
4.11.2.1 Fase Inflamatoria	36

4.11.2.2 Fase Reparadora	36
4.11.2.3 Fase de Remodelación	38
4.12 Regulación Endocrina del Metabolismo Óseo	39
4.13 Hormonas en la Osteoporosis Post Menopausia.....	40
4.14 Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos	40
4.15 Medicamentos Asociados a Osteonecrosis de los Maxilares	42
4.15.1 Bifosfonatos	43
4.11.2 Anticuerpos Monoclonales	45
4.11.3 Medicamentos Anti Angiogenicos.....	46
4.11.4 Medicamentos Inmunomoduladores.....	47
4.16 Fisiopatología de la Osteonecrosis Asociada a Medicamentos	48
4.16.1 Inhibición de la Remodelación Ósea	49
4.16.2 Inflamación o Infección	50
4.16.3 Inhibición de la Angiogénesis.....	51
4.16.4 Disfunción Inmunológica Innata o Adquirida	52
4.16.5 Factores Genéticos.....	53
4.17 Clasificación y Estadiaje.....	54
4.18 Información Clínica y Anamnesis Relevante.....	57
4.19 Diagnóstico y Características Imagenológicas	59
4.20 Factores de Riesgo	62
4.20.1 Potencia del Fármaco.....	62
4.20.2 Dosis y Frecuencia del Medicamento.....	63
4.20.3 Vida Media del Medicamento	63
4.20.4 Mecanismo de Acción de los Medicamentos	64
4.20.5 Duración del Consumo del Medicamento	65
4.20.6 Vía de Administración de los Medicamentos	65
4.20.7 Riesgo Aumentado Cuando Denosumab se Administra Posterior a un Bifosfonato	66
4.21 Factores Locales Predisponentes de la Enfermedad	67
4.22 Factores Iniciadores de la Enfermedad	68
4.23 Sitios Vulnerables de Desarrollar la Enfermedad	70
4.24 Estrategias para el Manejo y Tratamiento	70
4.25 Tratamiento Contemporáneo de Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos.....	71
4.25.1 Terapia Conservadora o No Quirúrgica	72

4.25.2 Terapia Quirúrgica	73
4.26 Medidas Preventivas para Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos	75
4.26.1 Optimización de la Salud Oral	76
4.26.2 Cese de la Terapia Medicamentosa de Riesgo Previo a Procedimientos de Cirugía Oral	77
4.26.3 Medidas Preventivas Previo Inicio de la Terapia Farmacológica en Pacientes Oncológicos...	78
4.26.4 Medidas Preventivas Previo Inicio de la Terapia Farmacológica en Pacientes con Osteoporosis.....	79
4.26.5 Pacientes Asintomáticos Recibiendo Terapia Antirresortiva para Cáncer.....	80
4.26.6 Pacientes Asintomáticos Recibiendo Terapia Antirresortiva para Osteoporosis	81
4.27 Terapias Coadyuvantes en el Tratamiento de Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos	82
4.27.1 Concentrados Plaquetarios como Terapia Coadyuvante	82
4.27.2 Tratamiento de Oxígeno Hiperbárico como Terapia Coadyuvante	85
5. Discusión	87
6. Conclusiones.....	93
7. Referencias Bibliográficas	94

OBJETIVO GENERAL

Describir los antecedentes y el manejo contemporáneo tanto preventivo como de tratamiento para la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar los medicamentos que actualmente se conoce como desencadenantes de la enfermedad, así como también, su modo de acción en el organismo.
2. Definir la fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos y los factores de riesgo preponderantes para el desarrollo de esta.
3. Mostrar las actualizaciones a lo largo del tiempo de la clasificación y estadios de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos y la descripción de cada una de ellas.
4. Exponer las estrategias preventivas y de tratamiento actual para el manejo de paciente con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos.

1. JUSTIFICACION

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos representa una de las entidades patológicas más desafiantes a la que se puede enfrentar un cirujano oral y maxilofacial debido a la complejidad que representa en si su tratamiento y a la alta tasa de recidiva que puede presentarse o ausencia de respuesta al tratamiento instaurado. Desde su primera descripción en el año 2003, múltiples estudios se han llevado a cabo para determinar y comprender la fisiopatología de la enfermedad, así como también, factores y medicamentos asociados a los originalmente descritos con el objetivo de ofrecer mejores tratamientos y pronósticos a los pacientes aquejados con esta afección.

De igual manera, a lo largo de estos 20 años se han realizado múltiples consensos en todas las asociaciones de las distintas especialidades odontológicas para describir el manejo adecuado de este tipo de pacientes en su respectiva área. Dentro del campo de la cirugía oral y maxilofacial, el organismo mas influyente en realizar el documento de posición respecto a esta entidad ha sido la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial, realizando consensos de posturas en el 2007, 2009, 2014 y 2022. En estos múltiples documentos se han unificado criterios para determinar patogénesis de la enfermedad y la actualización de la terapéutica más adecuada en el manejo de este tipo de pacientes.

Al cumplirse 20 años de la primera descripción de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos y al existir un nuevo documento de posición por parte de la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial, creemos que es pertinente realizar esta revisión bibliográfica para describir el manejo contemporáneo tanto preventivo como curativo de la enfermedad, así como también, recordar la etiología y fisiopatología de esta entidad y, finalmente exponer las actualizaciones que existen acerca de los fármacos y factores asociados descubiertos en los últimos años.

2. INTRODUCCION

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos representa una entidad que afecta al recambio y remodelado óseo normal y, por ende, al proceso de cicatrización óseo necesario y continuo de los maxilares para mantener el equilibrio de las altas cargas funcionales que reciben por medio de la masticación. Inicialmente fue introducida en la escena científica por Robert Marx en 2003 a través de una carta al editor en el *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* acompañada de una serie de 36 casos de pacientes expuestos previamente a bifosfonatos que presentaban tejido óseo necrótico expuesto en la región del maxilar y mandíbula que se acompañaba de síntomas de dolor y que no respondía favorablemente a los tratamientos clínicos o quirúrgicos instaurados. Por tal motivo inicialmente se conoció a esta enfermedad como osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos. (Marx, 2022; Ruggiero et al., 2022)

A lo largo de estos 20 años se ha descubierto que medicamentos adicionales a los bifosfonatos se encuentran relacionados con el desarrollo de la enfermedad, hoy en día se conoce que los fármacos que participan en la etiología de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos son agentes antiresortivos, antiangiogénicos e inmuno modulares utilizados en la terapia antitumoral y para el tratamiento de diversas enfermedades como la osteoporosis, desequilibrios hormonales, prevención de enfermedades metastásicas, entre otros. Por tal motivo el nombre de esta entidad se ha ido modificando, pasando por osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos, osteonecrosis asociada a medicamentos antiresortivos y finalmente un nombre neutral como es osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos para englobar a todos estos medicamentos que actúan como agentes etiológicos. (Marx, 2022; Ruggiero et al., 2022)

Desde su aparición 20 años atrás, se han redactado múltiples reportes y artículos científicos provenientes de todas las ramas de la odontología sobre lo que se conoce acerca de esta entidad, así como también, guías sobre el manejo de los pacientes bajo tratamiento farmacológico con este tipo de medicamentos o aquellos que ya han desarrollado la enfermedad. Por tal motivo el propósito de esta tesis de titulación al cumplirse 20 años de la aparición de esta entidad es el de describir los procesos fisiológicos de la remodelación y recambio óseo, así como también, definir

el espectro que representa esta enfermedad y las estrategias actuales para su prevención y tratamiento de acuerdo con las guías internacionales establecidas para este propósito y la bibliografía actualizada referente al tema.

3. MATERIALES Y METODOS

Para la presente realización de esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda en la literatura de distintas bases de datos como son pubmed, science direct, scopus, para identificar las fuentes bibliográficas relacionadas al tema planteado. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos, bifosfonatos, anticuerpos monoclonales, anti angiogénicos, denosumab.

Dentro de los criterios de inclusión se consideraron a todos aquellos artículos que incluyeran las palabras claves, que fuesen artículos dentro del campo de la cirugía oral y maxilofacial y que fueran artículos de revisión bibliográfica, revisiones sistemáticas, estudios clínicos aleatorios, estudio de casos y controles, todos estos pertenecientes a revistas indexadas dentro de las bases de datos mencionadas desde el año 2003 al 2023.

Como criterios de exclusión se consideraron a artículos de reportes de casos clínicos, artículos de revistas no indexadas, artículos referentes a osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos referentes a otras especialidades odontológicas.

4. REVISION DE LA LITERATURA

4.1 Biología Ósea

El hueso es un tejido conectivo especializado que consta de células, fibras y sustancia fundamental. A diferencia de otros tejidos conectivos, sus componentes extracelulares están mineralizados, lo que le otorga fuerza y rigidez suficiente para soportar las cargas funcionales a la que está constantemente sometido, por ende, otorga la función de soporte mecánico conocida para el desenvolvimiento normal de las actividades del ser humano. El hueso proporciona el soporte interno necesario para contrarrestar la fuerza de la gravedad, forma cavidades específicas que sirven para proteger los órganos internos vitales y proporciona sitios de unión para los músculos que, a su vez, permiten que se produzca el movimiento en enlaces especializados de hueso a hueso. Para cumplir con estas funciones mecánicas, el hueso debe ser rígido para resistir la deformación, pero flexible para absorber energía. Además, para cumplir con estas demandas mecánicas amplias, el hueso también necesita poder cumplir importantes funciones auxiliares para mantener la homeostasis del calcio y la hematopoyesis. (Fuchs et al., 2018)

El esqueleto se puede dividir en dos tipos distintos de tejido óseo: cortical y esponjoso. Estos dos tipos de tejido tienen la misma composición de matriz, sin embargo, difieren en cuanto a su estructura, función y distribución relativa tanto entre como dentro de los huesos. (Fuchs et al., 2018)

4.2 Hueso Cortical

El hueso cortical, también conocido como hueso compacto, constituye aproximadamente el 80% de la masa total del esqueleto humano. Tiene un alta de matriz mineralizada y baja porosidad. Estas características otorgan al hueso cortical una gran resistencia a la compresión, lo que le permite contribuir de forma eficaz a la función mecánica del hueso. Esto se refleja en su distribución principalmente dentro de los huesos largos del esqueleto apendicular. (Burr, 2019; Fuchs et al., 2018)

Si bien el hueso cortical es sólido, contiene poros microscópicos que constituyen aproximadamente el 10% del volumen total del hueso cortical, lo cual le permite el suministro

vascular, neural y de nutrientes necesario. La porosidad aumenta con la edad, el desuso, el uso excesivo, los estados patológicos y puede aumentar o disminuir con algunas terapias farmacológicas. El grado de porosidad del hueso cortical es importante desde el punto de vista de las fracturas óseas, ya que un aumento en la porosidad cortical puede resultar en una resistencia ósea reducida y por ende un aumento en el riesgo de fractura. (Fuchs et al., 2018)

4.3 Hueso Esponjoso

En contraste con la baja porosidad del hueso cortical, el hueso trabecular o esponjoso, como también es conocido, tiene una alta porosidad con poros que constituyen el 50%-90% del su volumen total. Estos poros están intercalados entre una red ordenada de elementos estructurales verticales y horizontales en forma de placa y barra llamados trabéculas, que le dan al hueso trabecular una apariencia de esponja. La cantidad reducida de la matriz por unidad de volumen y la alta porosidad del hueso trabecular reducen su resistencia a la compresión a aproximadamente una décima parte de la del hueso cortical, sin embargo, tiene la función de proporcionar un área de superficie aumentada para que la médula ósea roja, los vasos sanguíneos y el tejido conectivo estén en contacto con el hueso. Esto facilita el papel del hueso en la hematopoyesis y la homeostasis mineral. (Fuchs et al., 2018)

El hueso esponjoso no tiene la fuerza del hueso cortical, sin embargo, contribuye a la función mecánica del hueso al brindar soporte interno. Esta función de apoyo facilita la capacidad del hueso para distribuir uniformemente las cargas funcionales y absorber energía, especialmente cerca de las articulaciones. También es importante durante el envejecimiento, ya que el hueso trabecular se pierde a un ritmo mayor que el hueso cortical. Esto contribuye a la osteoporosis en sitios esqueléticos ricos en hueso trabecular, como el cuello femoral y los cuerpos vertebrales. La resistencia ósea en estos sitios está determinada por el número, grosor, espaciamiento, distribución y conectividad de las trabéculas, siendo esta última particularmente importante. (Burr, 2019; Fuchs et al., 2018)

4.4 Anatomía Ósea Microscópica

Las superficies externa e interna del hueso están cubiertas por tejido conectivo especializado llamados periostio y endostio, respectivamente. El periostio sirve como una capa fibrosa de

transición entre el hueso cortical y el tejido blando o musculatura suprayacente. Cubre las superficies externas de la mayoría de los huesos, excepto en las superficies articulares, las inserciones de los tendones y las superficies de los huesos sesamoideos. El periostio se puede dividir en dos capas distintas. La capa fibrosa más externa está compuesta de fibroblastos, fibras de colágeno y elastina, junto con una red nerviosa y microvascular distintiva. La capa interna o celular se coloca en contacto directo con la superficie del hueso. Contiene células madre mesenquimales que tienen el potencial de diferenciarse en osteoblastos y condrocitos, y células progenitoras osteogénicas diferenciadas, fibroblastos, micro vasos sanguíneos y nervios simpáticos. (Fuchs et al., 2018)

La superficie cortical interna de un hueso mira hacia el canal medular y está revestida por una vaina membranosa llamada endostio. El endostio está revestido por una única capa delgada de células de revestimiento óseo que consisten en osteoblastos maduros y osteoblastos que forman una membrana sobre las superficies óseas endocortical y trabecular para encerrar la médula ósea. Los osteoclastos también pueden estar presentes en el endostio en regiones de reabsorción ósea activa. El endostio contiene células osteoprogenitoras pero no parece contener células madre mesenquimales ni células madre hematopoyéticas. Sin embargo, una porción de células madre hematopoyéticas se puede encontrar cerca del endostio, lo que sugiere que las células dentro del endostio pueden apoyar o influir directa o indirectamente en las células madre hematopoyéticas multipotentes. (Burr, 2019; Fuchs et al., 2018)

Los huesos cortical y trabecular están compuestos microscópicamente de unidades estructurales óseas u osteonas. En el hueso cortical, las osteonas se denominan sistemas haversianos. Los sistemas haversianos tienen forma cilíndrica y forman una red de anastomosis. Contienen un canal haversiano central que alberga vasos sanguíneos y nervios que están envueltos en capas concéntricas o láminas de tejido óseo. (Fuchs et al., 2018)

4.5. Hueso Fibrilar y Lamelar

El hueso cortical y trabecular desde el punto de vista microscópico revela tejido que tiene una estructura fibrilar o lamelar. El hueso fibrilar se caracteriza por tejido óseo con una disposición desorganizada de fibrillas de colágeno. Se desarrolla principalmente de forma embrionaria y se

reemplaza gradualmente entre los tres y cuatro años de edad por hueso lamelar. El hueso fibrilar no se encuentra con frecuencia en el esqueleto adulto, excepto en condiciones patológicas como la enfermedad de Paget y el osteosarcoma o después de una lesión. La desorganización del tejido óseo puede deberse a la velocidad a la que se forma, lo que impide el depósito ordenado de las fibrillas de colágeno. Esta desorganización proporciona al tejido óseo una mayor flexibilidad y ausencia de rigidez al mismo tiempo. Esto es funcionalmente importante durante el desarrollo porque permite que al momento del parto el bebé pase con seguridad a través del canal de parto sin causar un traumatismo óseo. También es valioso después de una lesión ósea, ya que la formación temprana y rápida de tejido óseo mejora la restauración temprana de la integridad mecánica del esqueleto. Este tejido óseo reparador se reabsorbe gradualmente y se reemplaza por hueso lamelar durante las etapas posteriores de la cicatrización. (Shapiro & Wu, 2019)

El hueso lamelar se caracteriza por la disposición organizada de las fibras de colágeno en capas o láminas. Esta disposición le da al hueso laminar una mayor rigidez en comparación con la naturaleza desorganizada del hueso fibrilar. Las láminas forman osteonas en el hueso cortical y paquetes en el hueso trabecular. Las laminillas externas se forman primero en las osteonas corticales, mientras que en los paquetes trabeculares las primeras laminillas se forman hacia el centro de las trabéculas. Cada lámina sucesiva en una osteona cortical se coloca concéntricamente dentro de la anterior, mientras que en los paquetes de trabéculas se apilan en capas paralelas desde el centro de las trabéculas hacia la superficie del hueso. (Shapiro & Wu, 2019)

4.6 Matriz Ósea Orgánica e Inorgánica

La matriz ósea es un material compuesto formado por componentes orgánicos e inorgánicos. La matriz orgánica constituye el 20% del peso del hueso y se compone principalmente de colágeno. El colágeno es el principal componente estructural de la matriz ósea, siendo la mayoría colágeno tipo I (90 %) con cantidades más pequeñas de colágeno tipo III, V, X y XII. El colágeno es una proteína fibrosa que tiene una estructura similar a una cuerda formada por aproximadamente 1000 aminoácidos y tiene una longitud de 300 nm. Una fibrilla de colágeno consta de dos cadenas polipeptídicas $\alpha 1$ y una $\alpha 2$ que se sintetizan dentro de los osteoblastos creando una molécula de procolágeno de triple hélice. La molécula de procolágeno es secretada por los osteoblastos,

después de lo cual las moléculas de colágeno individuales convergen para crear fibrillas de colágeno. Luego, las fibrillas de colágeno individuales se agrupan espontáneamente para crear una fibra de colágeno. (Fuchs et al., 2018)

El colágeno le da al hueso su flexibilidad, mientras que la adición de minerales a la red de colágeno le da al hueso su rigidez. Sin la adición de mineral a colágeno, el tejido óseo sería muy flexible. Por el contrario, sin colágeno, el hueso se volvería sumamente frágil. Por lo tanto, variar las cantidades y la distribución de colágeno y minerales proporciona al hueso su capacidad para equilibrar sus requisitos de flexibilidad y rigidez. Las alteraciones en la estructura del colágeno que se producen por el envejecimiento o por anomalías genéticas, como la osteogénesis imperfecta, pueden comprometer la integridad estructural del tejido óseo, lo que da como resultado una estructura más débil con una susceptibilidad a las fracturas superior a la normal. (Fuchs et al., 2018)

Además del colágeno, el 10% de la matriz orgánica está formada por proteínas no colágenas como la fibronectina, la osteopontina, la osteocalcina y la sialoproteína ósea, junto con proteoglicanos como la decorina y el biglicano. La sialoproteína ósea y la osteopontina constituyen la mayoría de las proteínas no colágenas que se encuentran en la matriz ósea. Si bien las proteínas no colágenas y los proteoglicanos solo contribuyen en una pequeña cantidad a la masa total de la matriz orgánica, cumplen varias funciones importantes durante la diferenciación de osteoblastos, la mineralización de tejidos, la adhesión celular y la remodelación ósea. (Fuchs et al., 2018)

La matriz inorgánica contribuye aproximadamente entre el 65 % y el 70 % del peso del hueso y sirve como depósito de iones que almacena aproximadamente el 99 % del calcio corporal total, aproximadamente el 85 % del fósforo y entre el 40 % y el 60 % del sodio y magnesio. Estos iones forman estructuras cristalinas que se encuentran dentro y rodean las fibras de colágeno para dar al hueso la mayor parte de su rigidez. Los cristales óseos tienen están en forma de hidroxiapatita de calcio, el mineral principal que se encuentra en el esqueleto. Los cristales de hidroxiapatita se pueden encontrar tanto en la superficie como impregnados dentro de las zonas de espacios entre las fibrillas de colágeno. (Burr, 2019; Fuchs et al., 2018)

4.7 Elementos Celulares

Los elementos celulares contribuyen solo con una pequeña cantidad de la masa total del esqueleto y se derivan de las células madre mesenquimales y hematopoyéticas. Las células madre hematopoyéticas dan lugar a los osteoclastos, que son las principales células que median la resorción ósea, mientras que para el proceso de neoformación ósea las células madre mesenquimales dan origen a las células osteoprogenitoras, los osteoblastos, los osteocitos y las células del revestimiento óseo. (Fuchs et al., 2018)

La reabsorción ósea está mediada por los osteoclastos, aunque múltiples estudios han otorgado pruebas de que los osteocitos también pueden eliminar localmente la matriz ósea de las regiones canaliculares y pericanaliculares. Los osteoclastos son células multinucleadas grandes que crean y ocupan concavidades poco profundas en la superficie del hueso llamadas lagunas de Howship. La formación de los osteoclastos comienza cuando se estimula una célula madre hematopoyética para posteriormente dar paso a células mononucleares, que luego se convierten en pre-osteoclastos comprometidos y se introducen en el torrente sanguíneo. (Burr, 2019)

Las células mononucleares precursoras que se encuentran en la circulación periférica o cerca del sitio a reabsorber se fusionan entre sí para formar un osteoclasto inmaduro multinucleado. Esta fusión de las células mononucleares requiere la presencia del factor estimulante de colonias de macrófagos y el receptor activador del ligando del factor nuclear κ B (RANK-L). La producción adecuada y funcional de osteoclastos inmaduros está asociada con el inicio de la expresión de la fosfatasa ácida resistente al tartrato, denominada TRAP, una enzima que se utiliza para ayudar con la reabsorción ósea en osteoclastos completamente diferenciados. La capacidad de diferenciación de los osteoclastos inmaduros solo ocurre bajo la presencia continua de RANK-L. (Fuchs et al., 2018)

Se han realizado múltiples investigaciones centradas en identificar qué factores específicos eran necesarios que sean producidos por las células del linaje de los osteoblastos para la formación de osteoclastos, ya que la diferenciación de los osteoclastos in vitro de las células madre hematopoyéticas requería el cocultivo con células de origen mesenquimal. El mencionado factor desconocido resultó ser RANK-L, y el receptor de los osteoclastos y sus precursores se identificó

posteriormente como RANK. El RANK-L existe tanto en forma soluble como unida a la membrana, pero la evidencia ha sugerido su forma unida a la membrana es más potente. Esto se reflejó en el hallazgo de que el contacto físico con las células del estroma, y no la secreción de algún compuesto soluble en el medio por parte de las células del estroma, era necesario para la neoformación de osteoclastos. (Burr, 2019)

Al mismo tiempo que la identificación de RANK-L, se encontró un factor soluble que inhibía la actividad de RANK-L, este se identificó como osteoprotegerina. La osteoprotegerina es un señuelo soluble para RANK-L y funciona para reducir la osteoclastogénesis mediante la ocupación competitiva de los sitios de unión de RANK-L del estroma en los osteoclastos precursores y en etapas posteriores. En consecuencia, las células de origen mesenquimatoso pueden controlar la formación de osteoclastos en una dirección positiva al aumentar la expresión de RANK-L y disminuir la expresión de osteoprotegerina, o, por el contrario, se pueden invertir las proporciones para disminuir la actividad de reabsorción. (Fuchs et al., 2018)

Históricamente se pensaba y describía a los osteoblastos como las células de origen mesenquimatoso que eran los principales productores de RANK-L, sin embargo, múltiples estudios han demostrado que son los osteocitos inmersos dentro de la propia matriz los que son la fuente esencial de RANK-L responsable de la remodelación ósea. Esta regulación destaca independencia que tienen las células esqueléticas en la función ósea general. (Fuchs et al., 2018)

Una vez que los osteoclastos se diferencian por completo en células maduras, la actividad de reabsorción ósea y la supervivencia de estas células están reguladas por RANK-L. El osteoclasto maduro establece un microambiente entre sí mismo y el hueso subyacente al unirse periféricamente a la matriz mediante integrinas. Esto crea un compartimento entre el borde basal ondulado del osteoclasto y la superficie del hueso que está aislado del espacio extracelular general. (Fuchs et al., 2018)

El desarrollo de los osteoblastos sigue un curso diferente, este curso comienza con la proliferación local de células madre mesenquimales que residen en el estroma y el periostio de la médula ósea. Se requiere la expresión de los factores de transcripción para impulsar a las células precursoras hacia el linaje de osteoblastos y alejarlas de los linajes de adipocitos, miocitos y condrocitos, que

también derivan de las células madre mesenquimales. Una vez que una célula precursora se diferencia con el linaje de osteoblastos, los osteoblastos inmaduros, también conocidos como pre-osteoblastos, expresan colágeno tipo I y sialoproteína ósea. La diferenciación adicional del pre-osteoblasto en osteoblasto maduro que tiene la función de formación ósea requiere la expresión de varios componentes de señalización ósea. (Burr, 2019)

El osteoblasto maduro secreta las proteínas de la matriz colágeno tipo I y osteocalcina, además de una enzima clave en el proceso de mineralización, la fosfatasa alcalina. Los osteoblastos activos secreta matriz no mineralizada conocida como matriz osteoide. Estas células se convertirán en células de revestimiento óseo o se incorporarán a la matriz ósea. Aquellas células que se incorporan a la matriz desarrollarán gradualmente largos procesos citoplásmicos para permanecer en comunicación con las células circundantes. En este punto, las células se consideran osteocitos inmaduros. A medida que la matriz madura y se mineraliza, y la matriz osteoide se aleja, el osteocito queda rodeado y atrapado en la matriz mineralizada. (Burr, 2019; Fuchs et al., 2018)

Los osteocitos son las células más numerosas del hueso y se encuentran dispersos por toda la matriz donde ocupan lagunas. Las lagunas están interconectadas por una red elaborada de túneles delgados llamados canalículos a través de los cuales los osteocitos pasan procesos citoplásmicos o dendríticos. La permeabilidad de los canalículos se mantiene por la presencia de proteoglicanos de heparán sulfato, como el perlecano, que restringen la mineralización. Mantener este sistema lacunocanalicular abierto es esencial para permitir el movimiento del líquido intersticial para la mecanosensación, el transporte de desechos y la conexión entre los procesos dendríticos de los osteocitos vecinos. Estas últimas conexiones se facilitan a través de uniones gap, que permiten tanto el transporte de nutrientes para la viabilidad de los osteocitos como la transmisión de mensajes intercelulares. La comunicación intercelular también se ve facilitada por la liberación osteocítica de moléculas de señalización en el líquido extracelular que fluye a través del sistema lacunocanalicular. (Burr, 2019; Fuchs et al., 2018)

El papel principal de los osteocitos es la detección de estímulos mecánicos, sin embargo, también sirven como fuente de señales endocrinas para controlar la función de órganos distantes. Los

osteocitos se han considerado durante mucho tiempo el mecano receptor en el hueso debido a su gran número, distribución e interconectividad. Recientemente se han generado datos que sugieren la implicación de la red de osteocitos como el tipo de célula mecanosensorial principal, con exclusión de otras células óseas. Además de la mecano-recepción, evidencia reciente sugiere también, que los osteocitos tienen la capacidad de regular el metabolismo mineral y alterar las propiedades de la matriz que los rodea. (Burr, 2019; Fuchs et al., 2018)

4.8 Proteína Morfogenética Recombinante Humana

El hueso es una estructura compuesta dinámica que proporciona un marco al cuerpo humano. El hueso está compuesto de hueso cortical y esponjoso que se origina a partir del ectomesénquima, un elemento del embrión en desarrollo. A medida que el cuerpo crece, las células mesenquimatosas son estimuladas por factores de crecimiento y se diferencian en osteoblastos y osteoclastos. A medida que el hueso se deposita alrededor de los osteoblastos, se incrusta en la matriz y se convierte en un osteocito. Los espacios que albergan al osteocito se denominan lagunas. En un adulto, las células óseas inmaduras denominadas células osteoprogenitoras permanecen en el periostio y el endostio, que se reservan el potencial de diferenciarse en osteoblastos si surge la necesidad. Por ejemplo, las células osteoprogenitoras recibirán señales de citocinas que inducen la diferenciación en osteoblastos después de una fractura ósea o durante el ejercicio en el que se modifica la carga ósea. (Herford et al., 2017)

Un procedimiento de reconstrucción ósea con ingeniería tisular biodegradable ideal debe combinar la biocompatibilidad y el potencial osteoinductivo del hueso autólogo con la disponibilidad y las características estructurales del hueso alogénico. Las consideraciones adicionales de diseño de andamios incluyen la porosidad, la interconectividad de los poros, la química de la superficie y la capacidad de reproducir defectos tridimensionales complejos. Los andamios son responsables de la integridad mecánica inicial de una reconstrucción y proporcionan un área de superficie para la unión de las células. Varios materiales de andamiaje biocompatibles se utilizan actualmente en cirugía oral y maxilofacial, incluidos materiales de origen natural como colágeno, gelatina o ácido hialurónico, polímeros sintéticos como ácido láctico y ácido glicólico y cerámicas como gránulos, bloques y cementos de fosfato de calcio. Los

factores de crecimiento actúan como mediadores del crecimiento y la diferenciación celular durante la regeneración tisular y juegan un papel importante en la síntesis de la matriz extracelular. Utilizados como proteínas recombinantes en estrategias de ingeniería de tejidos, los factores de crecimiento requieren una población local de células diana capaces de efectuar la respuesta deseada. Este componente de células puede estar presente de forma natural en el sitio de la herida o añadirse al armazón en el momento de la fabricación antes de la implantación. (Melville et al., 2019; Tahriri et al., 2017)

La rehabilitación protésica con objetivos de aumento y regeneración del hueso alveolar enfrenta desafíos clínicos, técnicos y biológicos considerables. Las complicaciones son frustrantes no solo para el médico, sino también para el paciente. En la bibliografía reciente, los agentes de regeneración ósea han surgido como un método predecible y fiable de regeneración ósea. Un agente biológicamente activo popular y bien estudiado es BMP. Para ser específicos, el interés se dirige a las BMP 2 y 7. Las BMP son una familia de proteínas osteoinductoras que estimulan la formación de hueso endocondral e intramembranoso a partir de células mesenquimatosas in situ. Los factores que se han utilizado para la regeneración ósea craneofacial mediante ingeniería tisular in vivo incluyen las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). La mayor parte de la experiencia relacionada con el uso de factores de crecimiento para la reparación ósea ha involucrado BMP y esta popularidad se ha extendido a investigaciones clínicas que utilizan BMP-2 humana recombinante (rhBMP-2) para el aumento de la cresta alveolar, aumento del piso del seno maxilar, reconstrucción mandibular después de una resección tumoral y reparación de hendidura alveolar asistida por distracción. (Melville et al., 2019)

Las BMP son potentes quimioatrayentes, mitógenos y morfógenos, y actúan a través de un gradiente de concentración durante el desarrollo del esqueleto embrionario. Las BMP reclutan células madre mesenquimales y promueven la condensación (proliferación) y posteriormente desencadenan su diferenciación en hueso endocondral durante la morfogénesis esquelética. El ectodermo generalmente expresa BMP como proteínas secretoras, que se unen a proteínas de la matriz extracelular (por ejemplo, proteoglicanos de sulfato de heparina y colágeno tipo IV),

antagonistas de BMP (Noggin, Chordin, Sclerostin, Gremlins) y luego se liberan y regulan según sea necesario para la condensación del mesodermo y diferenciación. (Spagnoli & Marx, 2011)

La BMP-2 ha tenido cierto éxito definitivo en otros aspectos de la cirugía oral y maxilofacial, como los implantes dentales y el aumento del piso del seno maxilar. Jung et al, examinó el efecto de combinar BMP-2 humana recombinante con un sustituto óseo xenogénico para mejorar la terapia de regeneración ósea guiada por membrana de defectos óseos en áreas de colocación de implantes dentales. Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de hueso recién formado en el sitio tratado con rhBMP-2 en comparación con el sitio de control a los seis meses, una fracción mayor de hueso esponjoso maduro (76 % frente a 56 %) estaba presente en los sitios experimentales, así como un mayor contacto del injerto con el hueso (57 % frente a 29,5 %). (Trento et al., 2019)

Además, Boyne et al, completó un estudio controlado aleatorizado de fase II que investigó la seguridad y eficacia de rhBMP-2 combinado con una esponja de colágeno absorbible (ACS) versus injerto óseo para el aumento del piso del seno maxilar por etapas. La inducción ósea se evaluó mediante tomografías computarizadas obtenidas antes, 4 meses y 6 meses después de la operación. La altura media de inducción ósea a los 4 meses fue de 11,3 mm. El aumento medio de la anchura de la cresta fue de 4,7 mm. En el grupo control la altura media ganada fue de 10,2 mm y 2,0 mm de ancho. A los 4 meses, la altura media para la inducción ósea no difirió estadísticamente entre los grupos de control y BMP. Además, el estudio examinó muestras histológicas de hueso inducidas por BMP. El estudio encontró formación de hueso maduro en sitios injertados sin características distintivas del hueso nativo orgánico. Se concluyó que la rhBMP-2 tenía un perfil de seguridad similar al del injerto óseo con el beneficio adicional de no tener morbilidad en el sitio donante. (Sales et al., 2022)

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) tienen la capacidad potencial de inducir la formación de hueso ectópico y ortotópico in vivo y pueden inducir que las células madre mesenquimales se diferencien en condrocitos y osteoblastos. Entre las BMP, la proteína morfogenética recombinante humana 2, hasta la fecha, se ha considerado el osteoinductor más eficaz y se ha utilizado con frecuencia en el tratamiento clínico para la regeneración ósea. Sin embargo, la

terapia con rhBMP-2 produce efectos secundarios inesperados debido al uso de dosis por encima de los estándares fisiológicos. Estos efectos secundarios incluyen formación de hueso heterotópico, activación de osteoclastos, formación de cavidades óseas similares a quistes e inflamación cervical potencialmente mortal. Para aliviar los efectos clínicos adversos asociados con dosis altas y mejorar la eficacia clínica de BMP-2, numerosos enfoques se han utilizado que evitan una liberación rápida inicial y emplean una liberación más sostenida desde un portador. Aunque la FDA ha aprobado las esponjas de colágeno para uso humano como alternativa a los injertos óseos autólogos, el biomaterial de colágeno libera rápidamente BMP-2 del sitio del implante antes de alcanzar una densidad crítica de células recién infiltradas. Por lo tanto, estas esponjas requieren altas dosis de BMP-2 para una formación ósea estable. (R. Y. Kim et al., 2014)

4.9 Fisiología Ósea

El hueso es un tejido vivo y dinámico, su formación está regulada por vías centrales y locales, a través de las cuales se remodela constantemente desde antes del nacimiento hasta la muerte, para mantener su microarquitectura y en respuesta a alteraciones homeostáticas y traumas físicos. Este proceso surge a través de las actividades coordinadas de osteoclastos y osteoblastos, que a su vez están regulados por procesos fisiológicos a nivel tisular y por retroalimentación de los requerimientos biomecánicos. Esto se logra a través de varias actividades fundamentales a nivel tisular, que incluyen reparación, crecimiento, modelado y remodelación. Se ha establecido que cada una de estas actividades tiene sus propias funciones, mecanismos mediadores y respuestas a fármacos, hormonas, mecánicas y otros agentes. (Bayliss et al., 2012; Fuchs et al., 2018)

4.9.1 Crecimiento Óseo

El tejido óseo se forma a través de dos procesos de desarrollo distintos: formación intramembranosa y endocondral. La formación de hueso intramembranoso da origen a los huesos planos que conforman el cráneo y la parte media de la clavícula y comienza con la condensación de células mesenquimales que se diferencian en osteoblastos y desarrollan centros de osificación por depósito directo de matriz ósea. Esto forma placas que se expanden durante el desarrollo, pero no se fusionan en sus uniones con otros huesos craneales. Estas uniones o suturas se

mantienen separadas entre los huesos membranosos y regulan el crecimiento expansivo del cráneo. (Fuchs et al., 2018)

Por otro lado, la formación de hueso endocondral da lugar a huesos largos que comprenden el esqueleto apendicular, los huesos faciales, las vértebras y porciones de las clavículas. Al igual que con la formación ósea intramembranosa, la formación de hueso endocondral también comienza con la condensación de células mesenquimales, sin embargo, durante la formación del hueso endocondral, la diferenciación de estas células da lugar a una población en proliferación de condrocitos que expresan colágeno tipo II localizados centralmente y células pericondriales que expresan colágeno tipo I localizadas más periféricamente. Los condrocitos producen una matriz extracelular especializada que contiene colágeno tipo II que forma una guía cartilaginosa. En la mitad entre los extremos de esta guía o plantilla alargada, los condrocitos salen del ciclo celular o hipertrofia y se forma un centro de osificación por neovascularización de la plantilla cartilaginosa inicialmente avascular. Los osteoblastos que están asociados con la vasculatura recién desarrollada comienzan la secreción y mineralización de una matriz extracelular que contiene colágeno tipo I. A medida que crecen los huesos, este centro de osificación se propaga hacia las dos placas epifisarias. (Fuchs et al., 2018)

4.9.2 Modelado Óseo

El modelado óseo es un proceso que funciona en conjunto con el crecimiento óseo y funciona para alterar la distribución del tejido óseo acumulado presentado por el crecimiento. El resultado es un cambio en el tamaño, la forma y la posición de una sección transversal típica de un hueso largo que facilita la capacidad del esqueleto para satisfacer las demandas mecánicas en rápida evolución asociadas con el crecimiento. Por ejemplo, el crecimiento radial a través de la aposición del hueso perióstico da como resultado una mayor distribución del mineral óseo lejos de los ejes de flexión y un aumento consiguiente de la resistencia a la flexión. Para facilitar la locomoción, la aposición perióstica suele ir acompañada durante el crecimiento de una reabsorción ósea endocortical que da como resultado un aumento concomitante del área medular sin un impacto significativo en la resistencia ósea. El modelado óseo se logra modelando sitios mediante las cuales se agrega o elimina selectivamente tejido óseo de una superficie existente para alterar la

morfología ósea. Esto se logra mediante las acciones espacialmente independientes de los osteoblastos que forman hueso y los osteoclastos que reabsorben hueso. Como la formación y resorción ósea durante el modelado no ocurren en el mismo lugar, se dice que los dos procesos están desacoplados, pero funcionan secuencialmente. (Fuchs et al., 2018)

El modelado óseo ocurre principalmente durante el crecimiento y disminuye a un nivel mínimo una vez que se alcanza la madurez esquelética. Sin embargo, puede ocurrir un modelado de renovación en el esqueleto adulto. Los estímulos que potencian esto incluyen aumentos en la carga mecánica, la administración de hormona paratiroidea y la retirada o disminución de estrógenos. (Fuchs et al., 2018)

4.9.3. Remodelado Óseo

La remodelación constituye la reconstrucción ósea en la que se realiza el recambio o extracción de unidades discretas y medibles de tejido óseo y se reemplazan por hueso nuevo. Esto ocurre continuamente a lo largo de la vida, de modo que el hueso se remodela constantemente en el esqueleto en crecimiento y adulto. A diferencia del modelado, que implica la activación y la reabsorción ósea aislada o la formación en un lugar óseo, la remodelación implica las acciones coordinadas en tiempo y lugar de osteoclastos y osteoblastos. Estas células forman equipos conocidos colectivamente como unidades multicelulares básicas o por sus siglas BMU que siempre remodelan el hueso en una secuencia de activación seguido de reabsorción y formación. (Fuchs et al., 2018)

En el esqueleto adulto maduro, aproximadamente el 10% del hueso se renueva anualmente, a pesar de que se mantiene este volumen total. Las unidades de remodelación ósea están formadas por osteoblastos y osteoclastos organizados en una forma de cono de corte con reabsorción osteoclástica del hueso en el ápice y nuevo osteoide osteoblástico que se deposita en la base. El número total de estas unidades y, por lo tanto, las tasas de resorción y formación de hueso nuevo son relativamente constantes en un momento dado. Hay una serie de etapas clave en el ciclo de remodelación ósea que involucran la activación, reabsorción, formación y mineralización. (Bayliss et al., 2012)

El hueso inactivo comienza el proceso de remodelación después de la activación, con la separación de las células de revestimiento para exponer el hueso y el reclutamiento de células precursoras de osteoclastos. Durante la activación, los precursores de osteoclastos se diferencian en osteoclastos multinucleados. Cabe destacar que las vías precisas que dirigen el reclutamiento de precursores de osteoclastos no se encuentran descritas completamente, los desencadenantes conocidos incluyen fuerzas mecánicas, daño óseo microscópico o microtraumatismos y hormonas sistémicas. La remodelación que se produce en respuesta a fuerzas mecánicas y microtraumas reemplaza sitios específicos de hueso y se denomina remodelación dirigida. Esto funciona para mantener la integridad mecánica del esqueleto. Por el contrario, la remodelación en respuesta a las hormonas sistémicas es aleatoria en términos de ubicación y, por lo tanto, se denomina remodelación no dirigida. Este tipo de remodelación permite que el hueso cumpla con sus requisitos metabólicos, que incluyen el almacenamiento y la liberación de minerales como el calcio y el fósforo. Se ha estimado que aproximadamente el 30 % de la remodelación está dirigida y el 70 % no está dirigida. (Bayliss et al., 2012)

La siguiente fase consiste en la reabsorción, un período de aumento de la actividad de los osteoclastos, regulado por citocinas y hormonas locales. La matriz orgánica se destruye a través de la liberación de enzimas lisosomales y la matriz mineral se degrada como resultado de la liberación de iones de hidrógeno, un pH bajo disuelve el contenido de cristales de la matriz y luego las catepsinas y las metaloproteasas de la matriz reabsorben la propia matriz. Luego, los osteocitos recubren la cavidad resultante, conocida como lagunas de Howship. La apoptosis de los osteoclastos es el paso final de esta fase. (Bayliss et al., 2012)

El siguiente paso de la remodelación ósea consiste en la reversión o cambio completo y la subsecuente formación. Detrás de las células mononucleares, hileras de osteoblastos depositan capas de osteoide conocida también como matriz ósea no mineralizada. Durante la remodelación intracortical, el osteoide se deposita centrípetamente de manera que el tamaño del espacio de remodelación se contrae a medida que se depositan y mineralizan más laminillas de osteonas concéntricas. Esta deposición cesa en un punto específico para dejar un canal de Havers en el centro del osteon recién formado, con el osteon rodeado circunferencialmente por una línea de cemento. En la remodelación ósea trabecular y endocortical, el osteoide se deposita y mineraliza

en pilas, y el nuevo paquete de hueso se separa de los paquetes más antiguos mediante una línea de cemento recién colocada. El mantenimiento de la masa ósea a lo largo de los ciclos se logra acoplado la terminación de la resorción y el inicio de la formación. Esto está bajo el control de proteinasas y factores de crecimiento. (Bayliss et al., 2012; Burr, 2019)

La remodelación depende en gran medida del tiempo y la velocidad con la que una unidad básica multicelular o BMU viaja a través del espacio tisular, este espacio de tiempo se denomina período sigma. El período sigma cuantifica el número de días que tarda una BMU en remodelar completamente un segmento determinado a través de una región de hueso. En el tejido óseo cortical, toda la BMU tarda aproximadamente 120 días en pasar por un plano, dejando atrás una nueva osteona. Se destinan aproximadamente 20 días a iniciar y aumentar el diámetro de la cavidad de resorción por parte de los osteoclastos, seguidos de 10 días de reversión (quietud relativa) y, finalmente, 90 días de depósito centrípeto de matriz ósea por parte de los equipos de osteoblastos. (Fuchs et al., 2018)

Como en las BMU los osteoblastos siempre van detrás de los osteoclastos y toda la estructura se mueve como una unidad, se establece que los procesos de resorción y formación están acoplados entre sí. El acoplamiento es un proceso controlado en la remodelación que garantiza que donde se elimina el hueso antiguo se deposita hueso nuevo. La cantidad neta de hueso viejo eliminado y hueso nuevo restaurado en el ciclo de remodelación es una cantidad llamada equilibrio óseo. (Burr, 2019)

El desequilibrio de remodelación es una consecuencia del desequilibrio entre las actividades relativas de los osteoblastos y los osteoclastos. Si bien el acoplamiento rara vez se ve afectado, el equilibrio óseo puede variar bastante en muchos estados patológicos. Una mayor activación de los osteoclastos conduce a un mayor recambio óseo. Esto puede ser el resultado de un componente hormonal, como se observa durante la disminución posmenopáusica de los niveles de estrógeno, o como consecuencia de una disminución de los estímulos mecánicos como se observa en pacientes con movilidad restringida, como después de una lesión en la columna o como un fenómeno local como resultado de inmovilidad de las extremidades. El resultado es una masa ósea reducida y una demanda metabólica reducida. Como resultado del aumento de la

actividad de los osteoclastos, hay una reducción desproporcionada de la resistencia ósea debido a la pérdida relativa de masa ósea, combinada con la formación de elevadores de tensión dentro de la matriz trabecular, lo que aumenta el riesgo de fracturas osteoporóticas. Estas fracturas se consideran de naturaleza patológica, ya que son fracturas de huesos anormales. (Bayliss et al., 2012; Burr, 2019)

La disminución de la actividad osteoblástica también contribuirá a este desequilibrio. Este es el mecanismo por el cual los glucocorticoides provocan osteoporosis inducida por esteroides, como lo demuestra una caída en los niveles de osteocalcina, que es un marcador de la actividad de los osteoblastos, después de la administración de esteroides. Como ya se conoce, muchos agentes farmacéuticos para el tratamiento de afecciones en las que hay una pérdida ósea neta intentan crear un equilibrio óseo positivo mediante el cual la formación ósea supera la resorción de una típica BMU. Esto da como resultado una ganancia neta de mineral óseo y se puede lograr inhibiendo la resorción ósea, tal como ocurre con la administración de terapias con bifosfonatos o estimulando los osteoblastos para que produzcan mayores cantidades de hueso como ocurre con la administración de parathormona PTH. (Bayliss et al., 2012; Fuchs et al., 2018)

Julius Wolff en 1892 afirmó que, en una persona sana, a la forma o función de un hueso le siguen cambios adaptativos en su arquitectura interna y su forma externa. Posteriormente, una carga persistente sobre un hueso hará que el hueso se vuelva más fuerte y resistente a esa carga. De manera similar, la resorción ósea aumentará si hay una reducción en la carga colocada sobre un hueso, lo que hace que se debilite, pero sea menos exigente metabólicamente. Esto se puede observar en varias personas, incluidos los astronautas que regresan de períodos prolongados en entornos de fuerzas gravitacionales disminuidas y en el aumento de la fuerza ósea observado en los levantadores de pesas. (Bayliss et al., 2012)

4.10 Agentes Terapéuticos Comunes que Afectan la Fisiología Ósea.

Las drogas antiresortivas dentro de las que podemos encontrar a los bifosfonatos, llamados así debido a la presencia de dos grupos fosfato, se unen preferentemente al calcio, y por tanto se encuentran predominantemente en los huesos. Son absorbidos por los osteoclastos como parte del proceso de resorción provocando que los osteoclastos sean inducidos a la apoptosis,

disminuyendo así la tasa de resorción ósea. Otro medicamento dentro de este grupo son los anticuerpos monoclonales contra RANKL y los antagonistas selectivos de los receptores de estrógeno tienen un efecto terapéutico sobre la osteoporosis mediante la modulación de la actividad de los osteoclastos. (Bayliss et al., 2012)

Los agentes anabólicos como la hormona paratiroidea (PTH): la administración continua de PTH es catabólica para el hueso, con aumento de la formación de osteoclastos debido a cambios en la expresión de osteoprotegerinas (OPG) y RANKL por los osteoblastos. Sin embargo, la administración intermitente diaria es anabólica y se ha informado de reducciones de las fracturas vertebrales de hasta un 70% en comparación con los pacientes no tratados. Aún no se comprenden del todo los mecanismos exactos mediante los cuales se regulan estos efectos competitivos. (Bayliss et al., 2012)

4.11 Mecanismos de Cicatrización Ósea.

Si bien el recambio óseo normal y los mecanismos mediante los cuales se repara el hueso fracturado son procesos completamente separados, ambos dependen de sus entornos mecánicos y biológicos y comparten una serie de características comunes. La cicatrización de una fractura ósea es un proceso muy notable porque, a diferencia de la cicatrización de los tejidos blandos, que conduce a la formación de cicatrices, el resultado final de la cicatrización normal es la regeneración de la anatomía del hueso y el retorno completo a su función. En general, la cicatrización de la fractura se completa entre 6 y 8 semanas después de la lesión inicial. La cicatrización ósea se puede dividir en dos categorías principales: cicatrización ósea primaria (directa, cortical) y cicatrización ósea secundaria (indirecta, espontánea). Ambos son procesos muy complejos que implican la coordinación de una secuencia de muchos eventos biológicos. (Bayliss et al., 2012; Lieberman & Friedlaender, 2005)

La reparación normal de una fractura se organiza mediante la expresión de muchos genes diferentes, que se activan y desactivan en momentos muy específicos durante la cicatrización. La expresión genética importante incluye TGF- β , FGF, PDGF, IGF, BMP, osteonectina, osteocalcina, osteopontina, fibronectina, BMPR, Smads, IL-1, IL-6, GM-CSF, MCSF y varios isotipos de colágeno.

La expresión bien regulada de estos genes permite que se produzcan interacciones celulares que son responsables de restaurar la morfología y función ósea. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

4.11.1 Cicatrización Ósea Primaria

La consolidación ósea primaria requiere una estabilización rígida con o sin compresión de los extremos del hueso. A diferencia de la cicatrización secundaria, esta estabilización rígida suprime la formación de un callo en el hueso esponjoso o cortical. Debido a que la mayoría de las fracturas que ocurren no se tratan o se tratan de una manera que da como resultado cierto grado de movimiento, la cicatrización primaria es rara. Aunque se ha considerado este tipo de consolidación como un objetivo de la reparación de fracturas, en muchos aspectos no se ha demostrado que sea excesivamente superior sobre la cicatrización ósea secundaria. Las etapas intermedias e iniciales son débiles y no ocurre en un ambiente anaeróbico. La cicatrización ósea primaria se puede dividir en cicatrización con gap y cicatrización por contacto, las cuales pueden lograr la unión ósea sin formación de callos externos ni formación de tejido fibroso o cartílago dentro del espacio de fractura. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

4.11.1.1 Cicatrización Primaria con Brecha o Gap

En esta modalidad la cicatrización del espacio se produce en dos etapas, comenzando con el relleno óseo inicial y seguido de la remodelación ósea. En la primera etapa de la cicatrización de la brecha, el ancho de la brecha se llena mediante formación directa de hueso. Se posiciona una estructura inicial de tejido óseo primario, irregular o inmaduro, seguido de la formación de hueso con fibras paralelas y/o laminar como soporte. La orientación del hueso neoformado en esta primera etapa es transversal a la orientación del hueso laminar original. No hay tejidos conectivo ni fibrocartílago dentro de este espacio que precede a la producción de hueso. En la segunda etapa de la cicatrización con brecha, que ocurre después de varias semanas, la remodelación longitudinal Haversiana reconstruye los extremos necróticos de la fractura y el hueso recién formado de modo que el sitio de la fractura se reemplaza con osteonas de la orientación original. El resultado final de la cicatrización normal de la brecha es el regreso de la estructura ósea a su estado anterior a la fractura. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

4.11.1.2 Cicatrización Ósea por Contacto

A diferencia de la cicatrización con brecha, la cicatrización por contacto se produce cuando los fragmentos están en aposición directa y las osteonas en realidad pueden crecer a través del sitio de la fractura, paralelas al eje longitudinal del hueso, sin estar precedidas por el proceso de formación de hueso transversal entre los extremos de la fractura. En estas condiciones, los osteoclastos de un lado de la fractura experimentan una respuesta de resorción en túnel, formando conos cortantes que cruzan la línea de fractura. Esta cavidad de resorción que se desarrolla permite la penetración de circuitos capilares y eventualmente el establecimiento de nuevos sistemas haversianos. Estos vasos sanguíneos luego van acompañados de células endoteliales y células osteoprogenitoras de los osteoblastos que conducen a la producción de osteonas a lo largo de la línea de fractura. El resultado de la cicatrización por contacto normal también conducirá eventualmente a la regeneración de la arquitectura ósea normal. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

4.11.2 Cicatrización Ósea Secundaria

La cicatrización secundaria de fracturas se caracteriza por la curación espontánea de la fractura en ausencia de una fijación rígida del sitio de la fractura, y es el método más común de curación ósea. Se ha descrito que el proceso completo tiene de tres a cinco fases. La biología de la reparación de fracturas óseas es un patrón organizado de reparación que se aclara y puede ser diferenciado mejor únicamente cuando se observa en secciones histológicas. La reparación de una fractura se puede dividir fácilmente en tres fases, cada una de las cuales se caracteriza por la presencia de diferentes características celulares y componentes de la matriz extracelular. En orden cronológico de inicio, los acontecimientos reflejan una fase inflamatoria, una fase reparadora que incluye osificación intramembranosa ya sea por medio de condrogénesis y osificación endocondral y una fase de remodelación. Es importante señalar que estas tres fases se superponen una con otra y forman más bien un proceso de curación continuo. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

4.11.2.1 Fase Inflamatoria

Una lesión que resulta en una fractura ósea daña no sólo las células, los vasos sanguíneos y la matriz ósea, sino también los tejidos blandos circundantes, incluidos los músculos y los nervios. Inmediatamente después de la lesión, se provoca una respuesta inflamatoria, que alcanza su punto máximo a las 48 h y desaparece casi por completo una semana después de la fractura. Esta reacción inflamatoria ayuda a inmovilizar la fractura de dos maneras: el dolor hace que el individuo proteja la lesión y la hinchazón hidrostáticamente impide que la fractura se mueva. En el sitio lesionado, el daño endotelial vascular da como resultado la activación de la cascada del complemento, la agregación plaquetaria y la liberación de contenido de granulación. Esta desgranulación de las plaquetas libera factores de crecimiento y desencadena señales quimiotácticas. Los conductores de la cascada de la coagulación son las plaquetas, que tienen la función de hemostasia y señalización mediadora mediante la elaboración de factores de crecimiento quimioatrayentes. Los leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, monocitos circulantes y macrófagos tisulares son atraídos al sitio de la herida y se activan para liberar citocinas que pueden estimular la angiogénesis. El ambiente en las etapas iniciales de la fractura es característicamente un ambiente hipóxico y ácido, que es óptimo para las actividades de los polimorfonucleares y los macrófagos tisulares. La sangre extravasada se coagulará. El hematoma se acumula dentro del canal medular entre los extremos de la fractura y debajo del periostio y el músculo que se encuentran elevados. Su formación sirve como un tapón hemostático para limitar que se desarrolle una hemorragia mayor, además de convertirse en una red de fibrina que proporciona vías para la migración celular. La evidencia reciente también sugiere que el hematoma sirve como fuente de moléculas de señalización que inician eventos celulares esenciales para la curación de las fracturas. Todo este proceso crea un granuloma reparador y se denomina callo externo. (Lieberman & Friedlaender, 2005; Lopes et al., 2018)

4.11.2.2 Fase Reparadora

La fase reparadora ocurre dentro de los primeros días, antes de que disminuya la fase inflamatoria, y dura varias semanas. El resultado de esta fase será el desarrollo del callo tisular reparador dentro y alrededor del sitio de la fractura, que eventualmente será reemplazado por

hueso. La función del callo es mejorar la estabilidad mecánica del sitio sosteniéndolo lateralmente. Los osteocitos situados en los extremos de la fractura pierden nutrientes y mueren, lo que se observa por la presencia de lagunas vacías que se extienden a cierta distancia de la fractura. El periostio y la médula dañados, así como otros tejidos blandos circundantes, también pueden contribuir con tejido necrótico al sitio de la fractura. Mientras estos tejidos se reabsorben, las células mesenquimales pluripotenciales comienzan a formar otras células como fibroblastos, condroblastos y osteoblastos. Estas células pueden originarse en tejidos lesionados, mientras que otras migran al sitio con los vasos sanguíneos. Durante esta fase, el callo puede estar compuesto por tejido conectivo fibroso, vasos sanguíneos, cartílago, tejido óseo y osteoide. A medida que avanza la reparación, el pH se vuelve gradualmente neutro y luego ligeramente alcalino, lo que es óptimo para la actividad de la fosfatasa alcalina y su papel en la mineralización del callo. Se ha descrito que el hueso prematuro se forma mayormente a partir de las células de la capa de cambio del periostio, lo cual se encuentra acorde a la cantidad de células pluripotenciales presentes en la zona. La composición del tejido de reparación y la velocidad de reparación pueden diferir según el lugar del hueso en el que se produce la fractura, la extensión del daño a los tejidos blandos y la estabilidad mecánica del sitio de la fractura. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

La osificación intramembranosa comienza dentro de los primeros días de la fractura, pero las actividades proliferativas parecen detenerse antes de las 2 semanas posteriores a la fractura. La evidencia histológica muestra primero actividad de osteoblastos en el tejido óseo opuesto a la corteza a unos pocos milímetros del sitio de la fractura. La formación de hueso en esta zona se produce por la diferenciación de osteoblastos directamente a partir de células precursoras, sin la formación de cartílago como paso intermedio. La región de este tipo de formación ósea que se produce en el callo externo a menudo se denomina callo duro. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

Mientras se produce la osificación intramembranosa, la condrogénesis se produce en la periferia del callo, donde está presente una menor tensión de oxígeno. También se encuentran presentes células mesenquimales o indiferenciadas del periostio y de tejidos blandos externos adyacentes en el tejido de granulación sobre el sitio de la fractura. Estas células se vuelven más grandes, comienzan a adoptar la apariencia de cartílago y comienzan a sintetizar una matriz basófila avascular muy parecida a la que se ve en la zona de proliferación de la placa de crecimiento. Esta

región de tejido fibroso y cartílago nuevo se conoce como callo blando y, finalmente, el cartílago reemplazará todo el tejido fibroso. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

A mediados de la segunda semana durante la curación de la fractura, hay abundante cartílago recubriendo el sitio de la fractura y comienza la calcificación mediante el proceso de osificación endocondral. Este proceso es muy parecido al observado en la placa de crecimiento. Los condrocitos hipertróficos primero secretan proteoglicanasas neutras que degradan los glicosaminoglicanos, porque se ha demostrado que niveles elevados de glicosaminoglicanos inhiben la mineralización. Luego, estas células y más tarde los osteoblastos liberan vesículas derivadas de membrana que contienen complejos de fosfato de calcio en la matriz. También transportan proteasas neutras y enzimas fosfatasa alcalina que degradan la matriz rica en proteoglicanos e hidrolizan ésteres de fosfato de alta energía para proporcionar iones de fosfato para la precipitación con calcio. A medida que avanza el proceso de mineralización, el callo se calcifica volviéndose más rígido y el sitio de la fractura se considera internamente inmovilizado. Los capilares del hueso adyacente invaden el cartílago calcificado, aumentando la tensión de oxígeno. A esto le sigue la invasión de los osteoblastos, que forman la esponjosa primaria que consta de cartílago y hueso irregular inmaduro. Finalmente, el callo se compone de hueso irregular inmaduro, que conecta los dos extremos de la fractura, y comienza el proceso de remodelación. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

4.11.2.3 Fase de Remodelación

La fase de remodelación es la fase final en la cicatrización de una fractura y comienza con el reemplazo del hueso inmaduro irregular por hueso laminar y la reabsorción del exceso de callo. Aunque esta fase representa la actividad normal de remodelación del hueso, puede continuarse en el sitio de la fractura durante varios años. La remodelación de la reparación de fracturas después de reemplazar todo el hueso inmaduro consiste en la resorción osteoclástica de trabéculas mal ubicadas y la formación de hueso nuevo a lo largo de las líneas de tensión. El resultado de la fase de remodelación es una modificación gradual de la región de la fractura bajo la influencia de cargas mecánicas hasta que se logra una estabilidad óptima, donde la cortical

ósea suele ser similar a la arquitectura que tenía antes de que ocurriera la fractura. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

4.12 Regulación Endocrina del Metabolismo Óseo

El tejido óseo forma una reserva de calcio, fosfato, magnesio y oligoelementos, quizás el constituyente más importante del hueso en términos fisiológicos sea el calcio, cuya regulación homeostática está bajo control hormonal. El mantenimiento de una masa ósea estable y de la homeostasis mineral está bajo varios controles. Estos incluyen vitamina D, parathormona, hormona del crecimiento, esteroides sexuales, IGF (factor de crecimiento similar a la insulina), RANKL, osteoprotegerina y moléculas de señalización WNT. Los niveles normales de calcio sérico oscilan entre 8,5 y 10,2 mg/dl, los efectos fisiológicos de los niveles alterados de calcio son alterar la estabilidad de los canales iónicos dependientes de voltaje: el nivel bajo de calcio sérico (hipocalcemia) provoca la apertura espontánea de los canales y produce espasmos musculares involuntarios. Por el contrario, la hipercalcemia ralentiza la apertura de los canales iónicos provocando una depresión del sistema nervioso central y también puede manifestarse como depósitos de calcio o cálculos en el sistema urológico (riñón y vejiga) o en el endotelio de los vasos sanguíneos. Los principales reguladores de la homeostasis del calcio son la hormona paratiroidea y la vitamina D activada (1,25-dihidroxicolecalciferol). (Bayliss et al., 2012)

La 1,25-vitamina D, la forma biológicamente activa, se hidroxila en el hígado y luego en los riñones tras la activación inicial en la piel por la radiación ultravioleta del sol. De esta forma, la vitamina D puede actuar para aumentar los niveles bajos de calcio sérico al aumentar la absorción dietética en el intestino delgado a través de las proteínas fijadoras de calcio dependientes de la vitamina D. Por otra parte, la hormona paratiroidea estimula la liberación de calcio de los huesos y una mayor resorción en los riñones y el intestino delgado. La parathormona se une directamente a los osteoblastos y los estimula para aumentar su expresión de RANKL e inhibir su expresión de osteoprotegerina, lo que permite la unión de RANK a RANKL, lo que estimula la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea resultante. Durante un período prolongado, la estimulación con parathormona provoca osteoclastogénesis y una resorción ósea acelerada. Los receptores de hormona paratiroidea en el riñón estimulan la reabsorción de calcio y la pérdida de fosfato,

aumentando así aún más los niveles circulantes de iones calcio. La calcitonina, una hormona liberada en respuesta al aumento de los niveles de calcio, se opone a los efectos de la parathormona, sin embargo, se cree que tiene menos importancia en el control homeostático. (Bayliss et al., 2012)

4.13 Hormonas en la Osteoporosis Post Menopausia

Durante mucho tiempo se ha pensado que la osteoporosis posmenopáusica es principalmente una consecuencia de la caída de los niveles de estrógeno, sin embargo, más recientemente se ha descubierto que la hormona folículo estimulante también desempeña un papel importante, aunque controvertido. En la década de 1940, Albright y colaboradores demostraron que el equilibrio negativo de calcio observado en mujeres posmenopáusicas se revertía con la terapia con estrógenos. Se ha descrito que la caída de los niveles de estrógeno causa un aumento de la resorción ósea, aunque también tiene un efecto menor en el aumento de la formación ósea, que es superada por la resorción, lo que resulta en una disminución neta de la densidad ósea. Los receptores de estrógeno están presentes tanto en los osteoblastos como en los osteoclastos. Los estrógenos actúan sobre los osteoblastos para aumentar la formación de hueso y restringir la vía por la cual activan los osteoclastos, esto se logra mediante la producción de citocinas. Estudios más recientes han descrito el efecto de la caída de los niveles de hormona folículo estimulante sobre la osteoporosis posmenopáusica, desafiando la noción de que el estrógeno es la única hormona contribuyente. (Bayliss et al., 2012)

4.14 Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos

Según un artículo de revisión de Nixon y colaboradores en 1983, la necrosis ósea fue descrita por primera vez por el profesor James Russell en 1794, y la posibilidad de osteonecrosis debida a una condición aséptica se propuso por primera vez a principios del siglo XX. Hasta hace poco, la osteonecrosis se había considerado sinónimo de necrosis avascular o necrosis aséptica, que se encuentra con frecuencia en la necrosis de la cabeza femoral o en la necrosis de la mandíbula inducida por radiación. Por lo tanto, la osteonecrosis se consideraba habitualmente como una necrosis del hueso causada por la obstrucción del suministro de sangre. (Fleisher et al., 2016)

La definición de osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos ha cambiado en los últimos 20 años a lo largo de las múltiples guías publicada, sin embargo, la esencia de sus criterios de diagnóstico se ha mantenido en su mayoría con cambios mínimos. En la actualidad el concepto más cercano de su definición se puede enmarcar como el de una afección caracterizada por la exposición del hueso de la mandíbula o el maxilar o hueso expuesto que puede sondearse a través de una fístula intra o extraoral que persiste durante más de 8 semanas en un paciente que ha tomado o está tomando actualmente bifosfonatos aisladamente o en combinación con moduladores inmunológicos o medicamentos antiangiogénicos y que no tiene antecedentes de radioterapia en los maxilares. (Marx, 2011; Ruggiero et al., 2022)

En septiembre de 2003 Robert Marx y colaboradores publicaron una carta al editor en el Journal of Oral and Maxillofacial Surgery que incluía la revisión a 36 pacientes expuestos a bisfosfonatos con presencia de exposición ósea dolorosa en los maxilares que no respondían a tratamientos quirúrgicos o clínicos. Posteriormente entre el 2003 y 2004 Rosenberg y Ruggiero reportaron 28 sitios de osteonecrosis de los maxilares en 26 pacientes que tenían cáncer con enfermedad ósea metastásica y que habían estado bajo tratamiento con bifosfonatos. Desde entonces se han publicado más de 2000 artículos referentes al tema, así como también, documentos y guías de las especialidades odontológicas han sido establecidos, y, se estima que todos los dentistas han estado al menos una vez en el transcurso de su carrera ante la presencia de un caso de osteonecrosis de los maxilares. (Carlson & Schlott, 2014; Marx, 2022)

En el transcurso de los últimos 20 años el nombre de esta patología o afección ha ido cambiando acorde al descubrimiento de su fisiopatología y datos descubiertos en las múltiples investigaciones realizadas. Entre los nombres más comunes dados a esta afección se encuentran osteonecrosis de los maxilares inducida por drogas, osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos y quimio-osteonecrosis de los maxilares, entre otras. Se ha establecido que osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es la más correcta debido a que identifica una relación causa-efecto y reconoce de que otros fármacos además de los bifosfonatos pueden causarla. (Marx, 2022)

Los informes iniciales de osteonecrosis de la mandíbula después de la administración de bifosfonatos designaron esta afección como necrosis avascular de la mandíbula o necrosis ósea avascular debido a las similitudes de la manifestación clínica de la osteonecrosis causada por la radioterapia y la exposición a los bifosfonatos, incluida la presencia de hueso no vital y expuesto con pérdida de la mucosa suprayacente. Hoy en día se conoce que los fármacos que participan en la etiología de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos son agentes antiresortivos, antiangiogénicos e inmuno modulares utilizados en la terapia antitumoral y para el tratamiento de diversas enfermedades como la osteoporosis y desequilibrios hormonales entre otros. Estos fármacos provocan una disminución de la capacidad de remodelación ósea. La remodelación ósea es un proceso fisiológico de equilibrio entre el depósito (actividad osteoblástica) y la resorción (actividad osteoclástica) de este tejido. Un proceso patológico se establece cuando ocurre el desequilibrio entre estas actividades. (Fleisher et al., 2016; Ribeiro et al., 2018)

4.15 Medicamentos Asociados a Osteonecrosis de los Maxilares

El mecanismo básico de los fármacos más comunes que causan osteonecrosis de los maxilares es que son venenos celulares que afectan la remodelación y renovación ósea. Algunos otros la causan al afectar el suministro sanguíneo al tejido óseo. El hueso se deriva de los osteoblastos, que secretan osteoide. Estas células quedan atrapadas en su matriz mineralizada para convertirse en osteocitos, que tienen una vida útil de aproximadamente 180 días. Durante este tiempo, secretan una proteína llamada osteoprotegerina, que compite e inhibe el ligando RANK (activador reactivo del ligando nuclear κ B). Debido a que el ligando RANK es un activador natural de los osteoclastos, este proceso resiste la resorción ósea y mantiene el hueso durante los 180 días de vida del osteocito. Cuando el osteocito envejece o muere al final de su vida útil o debido a una lesión, cesa su producción de osteoprotegerina, lo que permite que el ligando RANK estimule a los osteoclastos para reabsorber hueso viejo disfuncional, hueso lesionado o hueso muerto. Este proceso es un proceso homeostático que mantiene al esqueleto en un estado óptimo y saludable, capaz de soportar cargas con la adecuada elasticidad e integridad. (Marx, 2022)

Por tal motivo se debe entender que el tejido óseo se remodela constantemente mediante la actividad osteoblástica y osteoclástica para mantener la fuerza y la integridad del esqueleto. Sin embargo, el desequilibrio entre estos fenómenos afecta la densidad mineral ósea y conduce a trastornos óseos como la osteoporosis, la enfermedad de Paget, el mieloma, las metástasis óseas secundarias al cáncer, así como la osteogénesis imperfecta y la pérdida ósea inflamatoria. Uno de los tratamientos recientes de los trastornos óseos es el uso de fármacos antiresortivos, incluida la terapia de reemplazo hormonal, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, bifosfonatos y denosumab, que reducen la aparición de dolor óseo, fracturas patológicas y compresión de la médula espinal. (Fleisher et al., 2016)

4.15.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son fármacos sintéticos análogos del pirofosfato inorgánico, un compuesto presente de forma natural en los organismos, que actúa como regulador fisiológico de la calcificación e inhibidor de la resorción ósea. Se pueden clasificar en bifosfonatos no nitrogenados, que interfieren metabólicamente con las vías intracelulares dependientes de trifosfato de adenosina (ATP), y bifosfonatos nitrogenados, que inhiben la farnesil pirofosfato sintasa. Los pirofosfatos se descomponen fácilmente mediante hidrólisis y se eliminan. Debido a su sustitución de oxígeno por carbono en la columna vertebral de la molécula, los bifosfonatos son completamente resistentes a la degradación hidrolítica, esto explica su acumulación en la matriz ósea y su vida media extremadamente larga. Existen cuatro generaciones de bifosfonatos disponibles. De una generación a otra, aumenta el potencial de inhibición de la resorción ósea. La agrupación de aminas aumenta exponencialmente la potencia del fármaco, lo que lleva a la supresión de la regeneración ósea con propiedades antiangiogénicas y activadoras de los linfocitos T, lo que resulta en un efecto tumoricida directo. (Fleisher et al., 2016; Ribeiro et al., 2018)

Los bifosfonatos son medicamentos antiresortivos que son eficaces en el tratamiento de afecciones relacionadas con el cáncer, incluida la hipercalcemia maligna, la compresión de la médula espinal y las fracturas patológicas asociadas con metástasis óseas en tumores sólidos como los de mama, próstata y pulmón, además de, mieloma múltiple. Si bien el potencial de los

bifosfonatos para mejorar la supervivencia específica del cáncer sigue siendo controvertido, estos medicamentos han tenido un efecto positivo significativo en la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado que afecta el esqueleto y reducen o previenen eventos relacionados con la metástasis hacia el tejido óseo. Los bifosfonatos también se usan para la prevención de fracturas relacionadas con la osteoporosis en pacientes con osteoporosis y osteopenia. Los bifosfonatos administrados por vía oral, incluidos alendronato, risedronato o parenteral como el ácido zoledrónico e ibandronato, pueden producir una reducción significativa de las fracturas vertebrales y de huesos largos en pacientes con osteoporosis. La terapia con bisfosfonatos también está indicada para otras enfermedades óseas metabólicas como la enfermedad de Paget y la osteogénesis imperfecta. Sin embargo, los ensayos clínicos no han demostrado la eficacia del tratamiento con bisfosfonatos en el tratamiento de la displasia fibrosa. (Ruggiero et al., 2022)

Los mecanismos de acción de los bifosfonatos en el metabolismo óseo son complejos y multifactoriales, alteran el citoesqueleto de los osteoclastos, estimulan la apoptosis y reducen la expresión de la bomba de protones. Interfieren con la quimiotaxis y la unión de los osteoclastos al hueso, además de suprimir la función de los osteoclastos maduros mediante un transporte defectuoso de vesículas intracelulares, lo que a su vez evita que los osteoclastos formen una zona de descamación estrecha o un borde ondulado necesario para la resorción ósea. Además, inhiben el reclutamiento, la activación y la diferenciación de precursores de osteoclastos. La eficacia clínica de los bifosfonatos radica en su capacidad para unirse fuertemente al mineral óseo. La afinidad por los sitios de recambio óseo activo es evidente por su mayor captación en placas de crecimiento, sitios de tumores, injertos óseos y exploraciones de maxilares y mandíbulas normales. La eliminación inicial de los bifosfonatos se produce mediante la excreción renal o la absorción al mineral óseo que se extiende durante un período de semanas a años. Durante la resorción ósea, el pH ácido en la laguna de resorción aumenta la disociación del bifosfonato del hueso. A esto le sigue la captación del bifosfonato, muy probablemente por endocitosis en fase líquida. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2011)

Los fármacos antiresortivos tienen varios efectos secundarios, incluido a nivel del tracto gastrointestinal superior donde pueden producirse náuseas, vómitos, dolor epigástrico y dispepsia después de la administración oral de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis.

Adicionalmente, se han notificado varios casos de insuficiencia renal tras el uso de bifosfonatos intravenosos. Un posible mecanismo de toxicidad renal fue la fuerte afinidad de los bifosfonatos por los iones metálicos y su tendencia a formar complejos y agregados con iones metálicos. La conjuntivitis inespecífica es el efecto secundario ocular más común de los bifosfonatos, que generalmente mejora sin tratamiento y a pesar de continuar el tratamiento con bifosfonatos. La hipocalcemia transitoria con hiperparatiroidismo secundario también es un efecto secundario de la administración de bifosfonatos. Existe la posibilidad de que se produzcan dolores óseos, o musculoesqueléticos graves y, en ocasiones, incapacitantes en pacientes que toman bifosfonatos. (Fleisher et al., 2016)

4.15.2 Anticuerpos Monoclonales

La resorción ósea se regula a través de lo que se conoce como vía RANK/RANKL/OPG. El receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL) es una proteína transmembrana y soluble altamente expresada por los osteoblastos, su receptor, el receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANK), se encuentra en la membrana celular de los osteoclastos y preosteoclastos. El aumento de la resorción ósea se debe a la unión de RANK/RANKL, que estimula la formación, actividad y supervivencia de los osteoclastos. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo natural soluble y sin señalización para RANKL. La osteoprotegerina inhibe la actividad de los osteoclastos uniéndose a RANK-L, impidiendo su interacción con RANK. Tanto el RANK-L como la osteoprotegerina son producidos por los osteoblastos. (Lieberman & Friedlaender, 2005)

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se desarrolló específicamente para interactuar con la vía RANK/RANK-L/OPG. Al unirse al RANK-L, previene la maduración y diferenciación de los preosteoclastos en el ambiente extracelular y promueve la apoptosis de los osteoclastos. Tiene varias ventajas sobre los bifosfonatos, incluida una mejor tolerabilidad, facilidad de inyección subcutánea, vida media más corta y menor incidencia de nefrotoxicidad, lo que lo convierte en el fármaco de elección para pacientes con enfermedades renales o cáncer de próstata. A diferencia de los bifosfonatos, el denosumab no se incrusta en el tejido óseo. Se elimina del torrente sanguíneo a través del sistema reticuloendotelial, con una

vida media de aproximadamente 26 días sin inducir la formación de anticuerpos neutralizantes. Cuando el denosumab se administra por vía subcutánea cada 6 meses, existe una reducción significativa en el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en pacientes osteoporóticos. También es eficaz para reducir los eventos relacionados con la enfermedad ósea metastásica de tumores sólidos cuando se administra mensualmente. (Fleisher et al., 2016; Ruggiero et al., 2022)

La osteonecrosis de los maxilares ocurre como un efecto adverso que depende de la dosis administrada de Denosumab. Sin embargo, el tiempo de acción de Denosumab al ser más corto que el de los bifosfonatos, hace posible tratar a pacientes que presentan efectos secundarios como la osteonecrosis de los maxilares. Los mecanismos de acción son diferentes entre los fármacos, pero sus efectos sobre el tejido óseo son similares y las características específicas del denosumab en osteonecrosis de los maxilares aún no están totalmente claras. (Ribeiro et al., 2018)

Romozumab es un nuevo anticuerpo monoclonal utilizado para la prevención de fracturas en mujeres osteoporóticas. Es administrado por vía subcutánea, actúa a través de la vía Wnt uniéndose e inhibiendo la esclerostina, lo que produce un aumento de la formación ósea y una disminución de la resorción ósea. Finalmente, los inhibidores del ligando RANK también han demostrado eficacia en el tratamiento de tumores de células gigantes de hueso y displasia fibrosa. A diferencia de los bifosfonatos, los inhibidores de RANK-L no se unen al hueso y sus efectos sobre la remodelación ósea disminuyen en su mayoría dentro de los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. (Ruggiero et al., 2022)

4.15.3 Medicamentos Antiangiogénicos

El receptor celular del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desempeña un papel importante en la progresión del cáncer, sin embargo, puede controlarse mediante fármacos antiangiogénicos. Estos medicamentos, como el bevacizumab y sunitinib tienen propiedades antiangiogénicas favorables para evitar la progresión tumoral, pero, por otro lado, pueden comprometer la integridad de la microvasculatura. Esto puede provocar una lesión del tejido óseo además de prevenir la acción del factor de crecimiento endotelial vascular, que puede tener

efectos nocivos directos sobre la diferenciación celular y la función ósea y, por tanto, provocar un fallo en la reparación de un trauma fisiológico induciendo a osteonecrosis de los maxilares. (Marx, 2022; Ribeiro et al., 2018)

El Bevacizumab se utiliza principalmente en el tratamiento de cáncer de pulmón y es un inhibidor directo del factor de crecimiento endotelial vascular. Por lo general, se administra por vía intravenosa habitualmente en dosis de 500 mg cada 2 semanas. En la literatura se describen pocos casos de osteonecrosis de los maxilares relacionados con bevacizumab. En los pocos casos reportados los pacientes fueron diagnosticados tempranamente y recibieron terapia conservadora o quirúrgica con discontinuación del medicamento y se evidenció una respuesta relativamente rápida al tratamiento, sin embargo, no hay información suficiente para realizar una comparación objetiva con osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos. (Marx, 2022; Ribeiro et al., 2018)

El sunitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que se administra principalmente a pacientes con cáncer renal y, con menos frecuencia, a tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos pancreáticos. Inhibe varios factores de crecimiento requeridos por el cáncer, pero parece tener su efecto más profundo sobre el factor de crecimiento endotelial vascular y, por lo tanto, es principalmente un fármaco antiangiogénico. El sunitinib tiene más casos reportados de osteonecrosis de los maxilares que el bevacizumab y produce más presentaciones en estadio II y estadio III. Es un medicamento oral que se toma en una dosis diaria de entre 12,5 mg y 50 mg durante nueve ciclos de 6 semanas. La interrupción del fármaco parece detener la progresión de la osteonecrosis de los maxilares cuando esta se ha desarrollado y la mayoría de los casos se estabilizan con focos de tejido óseo expuesto y otros casos requieren la eliminación de secuestros y desbridamiento quirúrgico, incluidas resecciones si son extensas. (Marx, 2022)

4.15.4 Medicamentos Inmunomoduladores

El Tocilizumab es un inhibidor de la interleucina-6 (IL-6) que se usa para tratar la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes y algunas afecciones de poliartritis juvenil. Como inhibidor de IL-6, representa un inhibidor específico de la inflamación de origen inmunológico, pero también un inhibidor del desarrollo de osteoclastos similar pero no idéntico al denosumab

como inhibidor del ligando RANK. La inhibición de IL-6 evita que las células precursoras mononucleares de los osteoclastos se fusionen para producir una célula multinucleada y, por lo tanto, detiene el desarrollo de osteoclastos, lo que genera un riesgo de osteonecrosis de los maxilares del cual se tiene conocimientos muy pocos casos reportados. El Tocilizumab puede administrarse por vía subcutánea, pero en su mayoría se administra por vía intravenosa a dosis de 4 mg/kg por semana durante 4 semanas, seguido de 8 mg/kg por semana durante otras 4 semanas. La interrupción del fármaco ha detenido la progresión de osteonecrosis de los maxilares en los escasos casos reportados que posteriormente requirieron la resección como tratamiento definitivo. (Marx, 2022)

4.16 Fisiopatología de la Osteonecrosis Asociada a Medicamentos

Desde el año 2014 tras el último documento de posición publicado por la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial se han realizado múltiples estudios experimentales clínicos y preclínicos en animales que han permitido comprender de mejor manera la fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Ningún efecto adverso potencial de los fármacos antiresortivos ha causado más atención científica que la osteonecrosis de los maxilares, cuya gravedad varía desde pequeñas áreas indoloras de hueso expuesto hasta una exposición ósea significativa asociada con dolor intenso, secuestro, infección, fístula o fracturas mandibulares patológicas. Se ha establecido que la patogénesis de la enfermedad ciertamente está asociada con muchas preguntas sobre los mecanismos potenciales subyacentes a la fisiopatología. También se han propuesto cinco mecanismos principales: 1) alteración de la remodelación ósea 2) inhibición de la angiogénesis 3) toxicidad local 4) inmunomodulación y 5) infecciones. Recientemente en el documento de posición del 2022 publicado adicionan los factores genéticos como otro posible factor desencadenante. Sin embargo, a medida que se adquiere más conocimiento sobre el tema, se vuelve cada vez más evidente que la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es multifactorial y es probable que múltiples hipótesis puedan explicar la fisiopatología general de esta enfermedad. Sin embargo, la teoría más citada para explicar el mecanismo sugiere que está causado por el cese de la remodelación ósea y del recambio óseo por la inhibición de los osteoclastos. (Fleisher et al., 2016; Ruggiero et al., 2022)

4.16.1 Inhibición de la Remodelación Ósea

Los medicamentos antiresortivos, incluidos los bifosfonatos y el denosumab, tienen efectos directos sobre la formación, diferenciación o función de los osteoclastos. En la osteoporosis, los bifosfonatos son una terapia de primera línea para disminuir la remodelación ósea, aumentar la densidad mineral ósea y disminuir las fracturas vertebrales y de huesos largos. Los bifosfonatos en dosis más altas, también se utilizan en tumores malignos óseos primarios y metástasis óseas para disminuir los efectos adversos incluida la hipercalcemia de los tumores malignos, reducir el dolor óseo intenso y mejorar la calidad de vida. Por otro lado, el uso de denosumab que fue autorizado para su utilización desde 2010, ha aumentado significativamente tanto para la osteoporosis como para las enfermedades malignas en la última década. La prevalencia de osteonecrosis de los maxilares en pacientes que han utilizado denosumab es al menos tan alta como la de los bifosfonatos, probablemente debido a su mayor potencia para inhibir la resorción ósea. (Ruggiero et al., 2022; Uyanne et al., 2014)

La osteonecrosis de los maxilares relacionada con fármacos antiresortivos ocurre con mayor frecuencia en la cavidad bucal, ya que los maxilares están cubiertos y protegidos solo por una fina capa de periostio y epitelio contra la multitud de bacterias que existen en la cavidad bucal, lo que la hace propensa a infecciones. El hueso alveolar de los maxilares se remodela diariamente con una alta tasa de recambio óseo y la presencia de dientes y encías proporciona una fácil entrada a las infecciones bacterianas. Las estructuras orales están sujetas a una amplia variedad de tensiones, que pueden ser fisiológicas, iatrogénicas o inflamatorias. El estrés constante provoca traumatismos en la mucosa con exposición del hueso. El uso prolongado de bifosfonatos puede suprimir el recambio óseo con acumulación de microfisuras que resultan en una disminución de la competencia biomecánica. Los bifosfonatos causan una reducción excesiva del recambio óseo, lo que resulta en un mayor riesgo de necrosis ósea en la reparación ósea. (Fleisher et al., 2016)

Sin embargo, esta teoría no logra explicar por qué las exposiciones óseas necróticas rara vez se observan en huesos distintos de la mandíbula. La osteonecrosis de los maxilares relacionada con fármacos antiresortivos no parece ocurrir en otras condiciones asociadas con un recambio óseo reducido, como el hipoparatiroidismo, y en algunos casos de pacientes con osteonecrosis de los

maxilares reportada, los marcadores de recambio óseo no se han encontrado excesivamente suprimidos. (Fleisher et al., 2016)

Múltiples estudios en animales que evalúan el cese de la administración de bifosfonatos o denosumab resaltan aún más la importancia de la remodelación ósea en la prevención y resolución de osteonecrosis de los maxilares. En estudios clínicos la osteonecrosis de los maxilares establecida en ratones no logró resolverse cuando se retiraron los medicamentos anti-resortivos. Sin embargo, la interrupción del denosumab antes de la extracción dental previno con éxito el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares en roedores. (Ruggiero et al., 2022)

4.16.2 Inflamación o Infección

La gran mayoría de estudios informan que la extracción dental es el principal evento desencadenante del desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, está claro que la mayoría de estos dientes que fueron extraídos tenían enfermedad periodontal o periapical preexistente. La citotoxicidad de los tejidos blandos también podría desempeñar un papel en la explicación de por qué el hueso está directamente expuesto al entorno bucal a través de los dientes y los ligamentos periodontales. La infección local y la extracción de dientes podrían provocar la liberación de bifosfonatos en los tejidos localmente. Siempre que la concentración local de fármaco sea lo suficientemente alta, se podría inhibir la proliferación de células epiteliales adyacentes y, por tanto, enlentecer la curación de la mucosa oral afectada. (Fleisher et al., 2016; Ruggiero et al., 2022)

Un mayor apoyo a la etiología de la inflamación ha demostrado que la eliminación del lecho inflamatorio en la periodontitis inducida mejoró el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en ratones, lo que demostró una reducción de la inflamación y la prevención de la progresión de la enfermedad. Además, el trasplante de células mononucleares de sangre periférica con propiedades antiinflamatorias ha demostrado reducir la prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos al mejorar la curación de los tejidos blandos, disminuir las células polimorfonucleares inflamatorias y la expresión de marcadores inflamatorios, además de mejorar la vascularidad. Estos hallazgos preclínicos confirman el papel

irrefutable de la inflamación o la infección en la prevalencia, gravedad y resolución de esta enfermedad. (Ruggiero et al., 2022; Uyanne et al., 2014)

La presencia de bacterias en el tejido óseo necrótico expuesto también contribuye a la gravedad de la enfermedad, donde el dolor y los signos de infección definen la etapa 2 de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Esto es comprensible ya que la mala higiene bucal y la presencia de biopelículas se asocian con el desarrollo de la osteonecrosis y se ha comprobado que el mantenimiento de la salud bucal y la profilaxis dental antes de iniciar la terapia antiresortiva pueden disminuir la prevalencia de la enfermedad. Es importante destacar que los protocolos de tratamiento clínico para reducir el bio film y erradicar la infección han surgido como alternativas importantes al desbridamiento y la resección en pacientes que pueden no ser candidatos quirúrgicos ideales. (Fleisher et al., 2016; Ruggiero et al., 2022)

4.16.3 Inhibición de la Angiogénesis

La osteonecrosis se define tradicionalmente como necrosis avascular o necrosis aséptica, caracterizada más comúnmente como muerte de osteocitos después de una disminución del flujo sanguíneo. Sin embargo, la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos se define como hueso necrótico en la región maxilofacial después de la exposición a medicamentos antiresortivos o antiangiogénicos. El suministro de sangre puede desempeñar un papel en la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, ya que su reducción podría provocar un retraso en la cicatrización de las heridas debido al efecto antiangiogénico. Los medicamentos antiresortivos pueden inhibir la angiogénesis al inhibir la formación de vasos sanguíneos, células endoteliales, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento endotelial, lo que altera las funciones de las células endoteliales conduciendo a una adhesión y migración alteradas. Además, hay una proliferación reducida, un aumento de la apoptosis y una disminución de la formación de tubos similares a capilares en las células endoteliales que podrían causar necrosis ósea. (Fleisher et al., 2016; Ruggiero et al., 2022)

Además, la angiogénesis que normalmente se observa durante la cicatrización de un alvéolo post extracción es inhibida por los bifosfonatos, y se ha demostrado que tanto los bifosfonatos como el denosumab disminuyen el área arterial, el área venosa y la vascularidad general de los tejidos

periodontales durante el desarrollo temprano y tardío de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Es importante destacar que los medicamentos antiangiogénicos, como los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, los inhibidores del receptor de tirosina quinasa y los fármacos inmunomoduladores, pueden asociarse con osteonecrosis de los maxilares. Aunque los bifosfonatos, bevacizumab y sunitinib tienen efectos antiangiogénicos, los efectos del denosumab sobre la angiogénesis se desconocen en gran medida. Como tal, la vascularización alterada puede desempeñar sólo un papel menor en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares con relación a este medicamento. (Fleisher et al., 2016; Ruggiero et al., 2022)

Además, los pacientes con mieloma múltiple que reciben medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos, como se ha demostrado en varios estudios, tienen una mayor prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Los aspectos importantes del tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos incluyen la determinación de los márgenes de la enfermedad, lo que puede ser un desafío ya que se pueden observar anomalías microvasculares de la mucosa adyacentes a lesiones francas. Es importante señalar que la incidencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes que toman antiangiogénicos es mucho menor que en aquellos que toman medicamentos antirresortivos. (Ruggiero et al., 2022)

4.16.4 Disfunción Inmunológica Innata o Adquirida

Múltiples estudios en animales han confirmado que un medicamento antiresortivo, junto con inflamación o infección, es necesario y suficiente para producir osteonecrosis de los maxilares asociado a medicamentos, sin embargo, no todos los pacientes con infecciones dentales desarrollan la enfermedad. Es bien sabido que los pacientes con comorbilidades médicas como diabetes o artritis reumatoide o estados inmunocomprometidos tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir osteonecrosis de los maxilares con o sin exposición a agentes antiresortivos. Los pacientes con neoplasias óseas primarias o metastásicas tienen un sistema inmunológico comprometido. Esto también se ha confirmado con estudios en animales, donde la quimioterapia, los esteroides y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad,

combinados con medicamentos antiangiogénicos y un antiresortivo, aumentan la gravedad o prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Además, se producen tasas más altas de osteonecrosis en pacientes con mieloma múltiple que reciben múltiples agentes quimioterapéuticos. (Ruggiero et al., 2022; Uyanne et al., 2014)

Estudios recientes se han enfocado en investigar reponer el área de las lesiones óseas expuestas que no cicatrizan con células madre mesenquimales para superar la disfunción inmune es un área potencial de interés terapéutico, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Un estudio reciente mostró números y patrones alterados de células T en muestras de hueso necrótico humano y de rata en comparación con pacientes sanos y sitios sin osteonecrosis. Los estudios preclínicos también demuestran la curación o prevención de las lesiones ósea después de la infusión sistémica con células madre mesenquimales adiposas o derivadas de la médula ósea. (Ruggiero et al., 2022)

4.16.5 Factores Genéticos

En el artículo de posición del 2014, los autores identificaron varios reportes que describían polimorfismos de un solo nucleótido asociados con el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociado a medicamentos. La mayoría de estos estaban ubicados dentro de regiones del gen asociadas con el recambio óseo, la formación de colágeno o ciertas enfermedades óseas metabólicas. De hecho, cada vez hay más pruebas disponibles que respaldan el papel de los polimorfismos de un solo nucleótido asociados con el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociado a medicamentos. Por otra parte, los vínculos específicos con la sirtuina-1, un regulador de la remodelación ósea que promueve la formación ósea puede proteger contra la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos si se regulan al alza. La sirtuina-1 también participa tanto en la reducción de la inflamación como en la inducción de la angiogénesis, lo que sugiere un papel en varias de las principales hipótesis de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. También se ha informado que otros genes aumentan el riesgo de esta enfermedad a través de su papel en la angiogénesis, la remodelación ósea y las respuestas inmunes. (Ruggiero et al., 2022)

En conjunto, estos estudios sugieren que la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es una enfermedad multifactorial y que los factores genéticos pueden desempeñar un papel en su desarrollo. Sin embargo, en general, los estudios actuales documentan una asociación débil o nula entre los factores genéticos medidos y el riesgo de desarrollar la enfermedad. Para determinar la predisposición, se deben realizar estudios con tamaños de muestra más grandes, con riesgos genéticos confirmados tanto en pacientes tratados con bifosfonatos y denosumab que tienen metástasis de cáncer de mama o próstata, mieloma múltiple u osteoporosis. (Ruggiero et al., 2022)

4.17 Clasificación y Estadiaje

Desde el año 2009 en el artículo de posición de la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial se introdujo un sistema de estadificación para osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, posteriormente se modificó en el documento de posición de 2014 para caracterizar con mayor precisión todos los aspectos de la presentación clínica de la enfermedad. Desde estas modificaciones, el sistema de estadificación de la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial ha seguido siendo un sistema relevante dentro de la comunidad científica y especialidades odontológicas y afines para estratificar adecuadamente a estos pacientes. (Ruggiero et al., 2022)

Los sistemas de estadificación facilitan la creación de guías y pautas de tratamiento y promueve a la recopilación de datos eficazmente para evaluar el pronóstico y los resultados de los pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Existen múltiples clasificaciones y sistemas utilizados para la estadificación de esta enfermedad, sin embargo, la clasificación presentada por la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial publicada en el documento de posición ofrece una clasificación sencilla y avalada por un grupo de expertos en el tema. (Ruggiero et al., 2022)

En esta clasificación, al igual que en la de 2014, se mantiene el estadiaje de paciente de riesgo en aquellos pacientes asintomáticos en los que no presentan aparentemente hueso necrótico expuesto que han sido tratados previamente con terapia antiresortiva intravenosa u oral. (Fleisher et al., 2016; Ruggiero et al., 2022)

El estadio 0 o conocida como variante con tejido óseo no expuesto, se refiere a pacientes que no tienen evidencia clínica de hueso necrótico pero que se presentan con síntomas inespecíficos o hallazgos clínicos como odontalgia sin razón odontogénica aparente, dolor sordo y doloroso en la mandíbula que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular, dolor sinusal que puede estar asociado con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar, función neurosensorial alterada, movilidad de dientes sin antecedente de enfermedad periodontal crónica aparente e inflamación intraoral o extraoral inexplicable. Además, puede presentarse hallazgos imagenológicos como pérdida o reabsorción de hueso alveolar sin antecedente de enfermedad periodontal crónica, cambios en el trabeculado óseo y alteración del patrón esclerótico con ausencia de neoformación ósea en los alvéolos de post-extracción, regiones de osteosclerosis que afectan al hueso alveolar o al hueso basilar circundante, engrosamiento del ligamento periodontal. (Ruggiero et al., 2022)

Estos hallazgos no específicos que caracterizan el estadio 0 sin exposición ósea, pueden ocurrir en pacientes con antecedentes de enfermedad en etapa 1, 2 o 3 que han sido previamente tratados y curados y no tienen evidencia clínica de hueso expuesto. Se ha reportado de la progresión a la enfermedad en etapa 1 en hasta el cincuenta por ciento de los pacientes con enfermedad en etapa 0 y, por lo tanto, la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial considera pertinente establecer la enfermedad en estadio 0 como un posible precursor de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. (Ruggiero et al., 2022)

El estadio 1 hace referencia a hueso expuesto y necrótico o fístula que penetra y puede sondarse hasta el hueso en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección o inflamación. Estos pacientes también pueden presentar hallazgos radiológicos mencionados para la Etapa 0 que se localizan en la región del hueso alveolar. Por otra parte, el estadio 2 hace referencia a paciente que presentan hueso expuesto y necrótico, o fístula que penetra y puede ser sondeada hasta el hueso, con evidencia de infección o inflamación. Estos pacientes son sintomáticos pueden también presentar los hallazgos radiológicos mencionados para el estadio 0 localizados en la región del hueso alveolar. (Ruggiero et al., 2022)

En el estadio 3 se clasifican a pacientes que presentan hueso expuesto y necrótico o fístulas que penetran y son sondeadas hasta el hueso, con evidencia de infección, y uno o más de los siguientes parámetros: hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar, es decir, borde inferior y rama en la mandíbula, seno maxilar y cigoma, presencia de fracturas patológicas, presencia de fístula extraoral, comunicación oral-antral u oral-nasal y osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el suelo del seno maxilar. (Ruggiero et al., 2022)

Es importante comprender que los pacientes con riesgo de padecer osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos o con la enfermedad establecida también pueden presentar otras afecciones clínicas comunes que no deben confundirse con la osteonecrosis. Las afecciones comúnmente diagnosticadas erróneamente pueden incluir osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis-periodontitis, caries, patología periapical, odontalgia, neuralgias atípicas, lesiones fibroósas, sarcoma, osteomielitis esclerosante crónica y trastornos de la articulación temporomandibular. También es importante mencionar que el retraso en la cicatrización, la exposición ósea o los secuestros pueden ocurrir en pacientes no expuestos a agentes antiresortivos. (Kuroshima et al., 2019; Ruggiero et al., 2022)

Probar la relación de cualquier complicación relacionada con medicamentos es un desafío desde una perspectiva epidemiológica. Se conoce que la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es una entidad rara, de naturaleza multifactorial, y existen pacientes con la misma presentación clínica que no han estado expuestos a un medicamento antiresortivo. Estudios han informado sobre necrosis mandibular en pacientes que no habían recibido tratamiento antiresortivo previo en los que la necrosis estaba relacionada con infecciones bacterianas, virales o fúngicas, traumatismos, tabaquismo, esteroides, pacientes inmunocomprometidos, enfermedades autoinmunes, diabetes y quimioterapia. Además, poblaciones de pacientes, como aquellos con osteogénesis imperfecta, han sido tratados con agentes antiresortivos sin reportarse casos de osteonecrosis de los maxilares. Muchos pacientes que reciben medicamentos asociados a esta enfermedad tienen otras comorbilidades, que probablemente sean factores que exacerban o contribuyen. En combinación, estas variables hacen que la incidencia y la prevalencia sean difíciles de estimar. (Kuroshima et al., 2019; Ruggiero et al., 2022)

4.18 Información Clínica y Anamnesis Relevante

Los antecedentes e historiales médicos y odontológicos bien elaborados brindan información oportuna para el diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos y ayudan en la identificación de enfermedades, afecciones y medicamentos que aumentan el riesgo de esta forma de osteonecrosis de la mandíbula. Debido a que se ha demostrado que los factores de riesgo relacionados con la medicación, los factores locales y anatómicos, las enfermedades orales concomitantes y los factores demográficos, sistémicos, genéticos y otros factores de la medicación contribuyen al desarrollo de la osteonecrosis, es vital obtener e incluir estos factores en la evaluación de estos pacientes. Desafortunadamente, muchos de estos factores han sido reportados de manera inconsistente como elementos clave en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Por lo tanto, se necesitan más estudios para validar el posible impacto que estos factores tienen en la fisiopatología de esta afección. (Fleisher et al., 2016)

Debido a la dificultad de obtener una historia médica confiable, es importante para la evaluación y manejo de los pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos contactar a su médico general u otro personal de salud involucrado en su tratamiento médico, por cualquier información faltante y que la corrobore. Los pacientes que desarrollan esta enfermedad se encuentran predominantemente en el grupo de edad de 35 a 95 años, con un promedio entre 65 y 68 años. Los problemas potenciales que conducen a un diagnóstico tardío o equivocada e incompleto incluyen el hecho de que no todos los pacientes conocen los nombres de sus medicamentos antiresortivos ni quimioterapéuticos. Además, se ha reportado de manera inconsistente que varias comorbilidades o medicación complementaria están asociadas con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

Además de un historial médico general exhausto, se requiere una revisión amplia de los antecedentes bucales y dentales del paciente. Se ha demostrado que la cirugía dentoalveolar, como la extracción de dientes, los traumatismos protésicos y la periodontitis están relacionados con el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares. Los eventos orales o enfermedades bucales que posiblemente podrían estar asociados con el desarrollo de la osteonecrosis deben registrarse

en la historia bucal y dental del paciente. Hay preguntas importantes que abordar relacionadas con los eventos orales que ocurrieron antes de que se estableciera clínicamente la osteonecrosis de los maxilares, como cuáles fueron las razones para realizar el procedimiento dental. (Fleisher et al., 2016)

Desde el reporte inicial de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en 2003, muchos investigadores han realizado estudios para investigar métodos de diagnóstico para predecir el riesgo de la enfermedad. El telopéptido de reticulación C-terminal (CTX), marcador de recambio óseo, se ha propuesto en la última década como un predictor de riesgos de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. La CTX sérica (sCTX) puede determinar el recambio óseo y actuar como marcador biológico de la actividad de los osteoclastos, además, se utiliza para evaluar el nivel de resorción ósea en muchas enfermedades óseas, incluida la artritis reumatoide, el mieloma múltiple, el cáncer de mama y la cirrosis hepática. En el proceso de metástasis ósea, el mecanismo principal de destrucción ósea es la estimulación de la resorción ósea osteoclástica y la degradación del colágeno tipo I mediada por células cancerosas, que comprende más del 90% del hueso orgánico, lo que resulta en la liberación de CTX. El CTX se deriva del telopéptido C de la cadena alfa-1 del colágeno tipo I que se ha sometido a una isomerización de la disposición de la cadena peptídica asociada al envejecimiento. (Uyenne et al., 2014)

Marx y colegas informaron en un estudio en 2007 que un valor de sCTX de 100 pg/ml se consideraba un riesgo alto, mientras que un valor de 100 a 150 pg/ml era un riesgo moderado y un sCTX superior a 150 pg/ml tenía un riesgo mínimo. Además, sugirieron que no se debe realizar procedimientos de cirugía dental hasta que se alcance un sCTX superior a 150 pg/ml y que se suspenda el tratamiento antiresortivo durante 4 a 6 meses, si es necesario, para alcanzar este nivel. Aunque se recomienda el estudio de sCTX en el tratamiento de pacientes con antiresortivos, muchos estudios están cuestionando su uso para predecir el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. (Uyenne et al., 2014)

4.19 Diagnóstico y Características Imagenológicas

El diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos se ha efectuado y basado tradicionalmente en aspectos y criterios clínicos, resultando fácil de realizarlo debido a la presentación típica de la enfermedad con la presencia de áreas de tejido óseo necrótico expuesto. Sin embargo, la obtención de una radiografía panorámica o tomografía computarizada es recomendable en todos los casos para determinar la extensión y características de las lesiones presentes. Aunque los cambios radiográficos de esta enfermedad no son específicos, proporcionan información valiosa sobre el curso, la magnitud y la progresión de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. (Bagan et al., 2017; Fleisher et al., 2016)

Si bien la radiografía panorámica es considerada el estudio imagenológico estándar para la cirugía oral y maxilofacial, ésta tiende a subestimar la extensión de las lesiones en osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en comparación con la tomografía computarizada. Las ventajas de la tomografía computarizada de haz cónico en comparación con la tomografía computarizada de detectores múltiples incluyen una mayor resolución espacial, mejor calidad de imagen, menor dosis de radiación y menor costo. Dentro de los signos y características imagenológicas reportadas por múltiples autores en estudios de radiografía panorámica y tomografías computarizadas se pueden destacar los siguientes: alteración del trabeculado óseo con cambios en el espesor y contenido mineral, osteoesclerosis, osteólisis, formación de sequestros, erosión ósea cortical, reacción y neoformación ósea perióstica, retraso o ausencia del remodelado óseo en los sitios post extracción, engrosamiento de la lámina dura, fracturas patológicas. (Bagan et al., 2017; Fleisher et al., 2016)

La resonancia magnética es otra modalidad de estudio imagenológico que ha sido utilizada para el diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. La resonancia magnética ha demostrado ser un estudio sensible para la detección de enfermedades de la médula ósea y debido a su resolución superior de contraste de baja densidad, puede facilitar el diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Está libre de radiación ionizante y puede identificar la osteomielitis en las etapas agudas antes de que los cambios óseos se visualicen mediante radiografía simple, sus limitaciones incluyen la incapacidad de visualizar

la destrucción de la corteza cortical ósea, incapacidad para distinguir el edema de la infección y la incapacidad para identificar los secuestros o lesiones óseas asociados a esta enfermedad. (Fleisher et al., 2016; Muraoka et al., 2021)

Los hallazgos de las imágenes por resonancia magnética en osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos se han informado a través de la siguiente forma:

- Imágenes ponderadas en T1: baja intensidad de señal
- Imágenes ponderadas en T2: aumento de la intensidad de la señal en las primeras etapas de la enfermedad, intensidad de señal variable en la enfermedad posterior. Las señales pueden ser intermedias o ligeramente aumentadas en las primeras etapas de la enfermedad, cuando dominan las características de inflamación aguda como edema e hipervascularidad. Las señales pueden ser bajas en la enfermedad tardía cuando dominan las características de inflamación crónica como fibrosis e hipovascularidad.
- Baja intensidad en el secuestro tanto en imágenes potenciadas en T1 como en T2. Señal ponderada en T1 y T2 baja en hueso expuesto. Señal T1 baja en hueso afectado no expuesto
- Imágenes mejoradas con gadolinio: realce del borde en áreas adyacentes al hueso necrótico (Fleisher et al., 2016)

Se ha informado ampliamente sobre la importancia de la resonancia magnética en el diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos junto con reportes sobre la medición del valor del coeficiente de difusión aparente asociado con la enfermedad. Sin embargo, se ha prestado poca atención a la evaluación cuantitativa de los valores del coeficiente de difusión relacionados con cada etapa de la enfermedad mediante imágenes ponderadas por difusión. (Muraoka et al., 2021)

Las imágenes convencionales con radiografías periapicales o panorámicas, tomografía computarizada o resonancia magnética muestran poco o ningún cambio en la arquitectura ósea en las primeras etapas de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, solo visualizan las lesiones después de que se han producido cambios estructurales, a menudo subestiman la cantidad de hueso necrótico y es posible que no representan cambios metabólicos debido al aumento de la actividad metabólica celular durante la inflamación. Por lo tanto, las

imágenes nucleares adicionales pueden ser beneficiosas. Dentro de este tipo de estudios gammagrafía ósea nuclear con tecnecio y la tomografía computarizada por emisión de fotón único o SPECT por sus siglas, es otra modalidad de imagen que puede identificar lesiones tempranas, subclínicas y en estadio 0. La absorción del trazador o guía depende del aumento del flujo sanguíneo, es decir, inflamación y de la formación de hueso nuevo, es decir, aumento de la actividad osteoblástica y del recambio mineral. La calidad de las imágenes nucleares se puede mejorar mediante SPECT con alguna sustancia de captación y facilita la diferenciación entre una mayor captación de hueso reactivo y una menor captación de secuestro óseo. (Fleisher et al., 2016)

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa con tomografía computarizada (FDG PET-CT) se ha convertido en el procedimiento de imagen estándar en el diagnóstico de cáncer de mama metastásico y se utiliza para detectar metástasis a distancia y recurrencia, así como también, para detectar sitios de drenaje extra axilares y para evaluar la respuesta a la quimioterapia coadyuvante. El uso de esta modalidad de imagen está ampliamente aceptado como una técnica sensible en el diagnóstico, estadificación y tratamiento del mieloma múltiple. La fluorodesoxiglucosa utilizada para los escaneos de la tomografía por emisión de positrones se acumula no sólo en tejidos malignos sino también en sitios de mayor actividad metabólica debido a infección e inflamación. La combinación de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa y tomografía computarizada fusiona hallazgos anatómicos y metabólicos. La presencia de enfermedad periodontal inflamatoria parece ser un factor de riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en más del 50% de los casos, lo que sugiere que las extracciones dentales podrían ser incidentes muy importantes para el desencadenamiento de la enfermedad. Sin embargo, se necesitan más estudios que comparen las técnicas de imagen nuclear. (Fleisher et al., 2016)

El estadio 0 de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, como ya se mencionó previamente, se caracteriza por una ausencia de hueso clínicamente expuesto en pacientes que presentan síntomas o hallazgos clínicos y radiográficos inespecíficos. En estos casos, la gammagrafía ósea puede ayudar a identificar la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos subclínica que posteriormente progresa a una exposición ósea franca. Hasta el

50% de los pacientes con diagnóstico clínico de estadio 0 podrían progresar a una exposición ósea franca. (Fleisher et al., 2016)

4.20 Factores de Riesgo

Un factor de riesgo se define como un gen, enfermedad, fármaco, hábito u otro factor que predispone a un individuo a desarrollar una afección médica con o sin otros factores asociados. Ejemplos de tales factores de riesgo incluyen el gen BRCA-1, que predispone y hace que algunas mujeres desarrollen cáncer de mama, o el tabaquismo, que causa cáncer orofaríngeo y de pulmón sin ninguna otra influencia. Desafortunadamente, múltiples compañías farmacéuticas y grupos de trabajo que han estudiado esta afección han reportado como factores de riesgo relacionados a osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos a múltiples aristas que en realidad no son factores de riesgo en absoluto. Estos reportes han afirmado que condiciones patológicas como la obesidad, el tabaquismo, la anemia, la diabetes y muchos otros hábitos y enfermedades comunes pueden ser causantes o factores de riesgo para esta enfermedad, sin embargo, estas condiciones en realidad no causan osteonecrosis de los maxilares a menos que el individuo también haya estado tomando o le ha sido administrado uno de los medicamentos que se sabe que ocasionan esta afección. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

Todos estos factores o afecciones mencionadas previamente no son factores de riesgo en sí mismos. Por lo tanto, clínico que examina o trata a pacientes que toman medicamentos que se conoce que causan osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos debe tener en cuenta ciertos aspectos críticos de riesgo que se encuentran asociados con los medicamentos que se conoce que son agentes causales de esta enfermedad. El único factor de riesgo para osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es el medicamento iniciador en sí. El grado de riesgo está relacionado con la potencia del fármaco, la dosis, la frecuencia con la que se toma, el tiempo de uso del fármaco, su mecanismo de acción y el tiempo de la última dosis administrada. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

4.20.1 Potencia del Fármaco

La potencia de un fármaco es su efecto biológico por peso de dosis. La potencia de los bifosfonatos orales utilizados para el tratamiento de la osteoporosis ha sido ampliamente

reportada y está determinado en relación con el primer bifosfonato utilizado que es el etidronato. Para cuantificar la potencia de los bifosfonatos se ha hecho una relación del etidronato como 1, el tiludronato es 50 veces más potente, el risedronato y el ibandronato 1.000 veces más potentes y el alendronato 5.000 veces más potente. No se conoce la potencia del denosumab subcutáneo que es comúnmente utilizado en el tratamiento de la osteoporosis en comparación con los bifosfonatos. Sin embargo, por su mecanismo de acción conocido y sus antecedentes históricos como causante de osteonecrosis de los maxilares, se estima que es al menos tan potente como el alendronato cuando se prescribe para osteoporosis e incluso más potente que el zoledronato cuando se administra a pacientes oncológicos. De hecho, múltiples estudios han logrado corroborar que el alendronato y el denosumab son responsables de más del 97 % de los casos de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes tratados por osteopenia/osteoporosis sin antecedentes oncológicos. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

4.20.2 Dosis y Frecuencia del Medicamento

Es conocido que una característica de casi todos los fármacos es que una dosis mayor produce un efecto más profundo y un mayor número y gravedad de complicaciones. En la actualidad se conoce que el alendronato es la causa del 95% de todas las osteonecrosis de los maxilares inducidas por bifosfonatos, en comparación con el residronato (3%) o el ibandronato (1%). Esto se debe a su dosis recomendada de 70 mg/semana en comparación con el residronato de 35 mg/semana y el ibandronato de 150 mg/mes, que equivale a 35 mg/semana. De manera similar, el denosumab a 120 mg por vía subcutánea mensual para el control del cáncer metastásico y control de la hipercalcemia produce un mayor número de casos y una mayor gravedad de osteonecrosis de los maxilares que el denosumab a 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses para la osteoporosis. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

4.20.3 Vida Media del Medicamento

Una de las diferencias principales entre los bifosfonatos y el denosumab es su vida media y unión en el hueso. Todos los bifosfonatos se unen irreversiblemente ya que tienen una fuerte afinidad y unión irreversible a los cristales de hidroxiapatita en el hueso y se ha determinado una vida

media de 11.2 años. La afinidad de los bifosfonatos por el hueso es tan grande que cuando un osteoclasto muere por ingerir un bifosfonato y estalla, libera el bifosfonato. Luego, las moléculas de bisfosfonato se reincorporan rápidamente al hueso adyacente. Es esta continua acumulación de moléculas de bifosfonato en el hueso alveolar que sufre un remodelado óseo más activo que en cualquier otra parte del cuerpo lo que causa osteonecrosis de los maxilares asociada a estos medicamentos con mayor predilección o asociación al maxilar y la mandíbula. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

El denosumab por otra parte, no se une al hueso, pero se metaboliza en el hígado o el riñón mediante la enzima CYP450 y tiene una vida media reportada de 26 días, lo que hace que en casos de osteonecrosis de los maxilares asociada a este medicamento sea más sencilla de tratar. Sin embargo, su alta potencia y por tanto su igual riesgo de provocar esta enfermedad respecto a los bifosfonatos, sobre todo al alendronato, se debe a que su mecanismo de acción afecta al propio desarrollo de los osteoclastos en la médula ósea. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

4.20.4 Mecanismo de acción de los medicamentos

Como es reportado por Robert Marx en sus publicaciones, todos los bifosfonatos pueden ser catalogados como venenos celulares que inhiben la enzima citoplasmática farnesil sintetasa requerida por casi todas las células. La razón por la que los osteoclastos se ven más afectados es que ingieren una alta concentración de bifosfonato que se acumula en el hueso a medida que lo reabsorben. En esencia, el osteoclasto es el más afectado porque es la célula que entra en contacto con la mayor concentración de bifosfonato, y los maxilares son los más afectados por su necesidad constante de recambio óseo mediado por osteoclastos debido a la oclusión y mecánica masticatoria. (Marx, 2022)

La principal toxicidad de los bifosfonatos se encuentra relacionada con los osteoclastos adultos, ya que reabsorben el hueso que ha acumulado una alta concentración de bifosfonatos, con mucho menos efecto sobre los osteoclastos en desarrollo en la médula ósea o los osteoclastos circulantes. Es decir, el principal motivo de la toxicidad de los bifosfonatos es su vida media en el hueso y su acumulación a partir de la aplicación o administración continua debido a su unión irreversible a la matriz mineral del hueso. (Marx, 2022)

El mecanismo de acción del denosumab en la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es la inhibición del RANK ligando. Sin embargo, el RANK ligando no solo es necesario para estimular el osteoclasto adulto para que reabsorba hueso, sino que también es necesario en casi todos los pasos de maduración del osteoclasto, desde el osteoclasto mononuclear precursor de la médula ósea hasta el osteoclasto funcional multinucleado. Es este potente efecto sobre los osteoclastos en desarrollo y circulantes, así como sobre los osteoclastos adultos, lo que hace que el denosumab sea un factor de riesgo significativo para esta enfermedad en pacientes con osteopenia/osteoporosis y un factor de riesgo aún mayor cuando se administra a 120 mg/mes para pacientes con cáncer. (Marx, 2022)

4.20.5 Duración del Consumo del Medicamento

El tiempo que se ha usado el medicamento se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Con el uso de bifosfonatos, este mayor riesgo proviene de la acumulación de moléculas de bifosfonato en el hueso durante el tiempo que se ha tomado debido a su larga vida media en el hueso. Para el denosumab, que tiene una vida media corta de sólo 26 días, este mayor riesgo se relaciona con sus efectos inhibidores multifocales sobre los osteoclastos en desarrollo en la médula ósea, los osteoclastos circulantes en la sangre y los osteoclastos adultos que intentan reabsorber el hueso, disminuyendo y comprometiendo así la población y reservas de osteoclastos. (Marx, 2022)

4.20.6 Vía de Administración de los Medicamentos

Las múltiples publicaciones y referencias establecidas por las agrupaciones encaminadas a investigar la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos coinciden en que los bifosfonatos intravenosos causan un mayor número de casos y un estadio de la enfermedad más grave y extensa que la causada por los bifosfonatos orales. Los bifosfonatos en el tratamiento de la osteopenia/osteoporosis se prescriben principalmente como fármacos orales. Sin embargo, el zoledronato, medicamento intravenoso que se usa principalmente en pacientes con cáncer con metástasis óseas, también se usa para la osteoporosis en una dosis y frecuencia diferentes que es 5 mg intravenoso una vez al año. Por otra parte, la ruta de administración del denosumab es

por vía subcutánea, ya sea para el tratamiento de la osteoporosis/osteopenia o en conjunto para tratamientos oncológicos. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

La diferencia entre los bifosfonatos administrados por vía oral y vía intravenosa es significativa. Un bifosfonato oral ingerido posee una mala absorción intestinal de aproximadamente 0,68%, por tanto, se produce una acumulación gradual del bifosfonato oral en el hueso. Según publicaciones de Marx, el tiempo estimado que una persona debe tomar bifosfonatos por vía oral es de 2 años, equivalente a 104 dosis para comenzar a desarrollar riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamento y este riesgo aumenta con las dosis posteriores. Por otro lado, con el zoledronato intravenoso para la osteoporosis a 5 mg/año o para el cáncer a 4 mg/mes, el riesgo de la enfermedad comienza con la cuarta dosis y aumenta con cada dosis posterior. Este riesgo de desarrollo temprano se debe a que la vía intravenosa de un bifosfonato genera un estadio de acumulación en el hueso 140 veces mayor y más rápido que la vía oral. El perfil de riesgo similar para una dosis de bifosfonato intravenoso una vez al año frente a una dosis una vez al mes se debe a la vida media en el hueso de 11,2 años. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

Finalmente, la vía de administración del denosumab es subcutánea tanto para pacientes con osteopenia/osteoporosis que para pacientes con cáncer. Aquí la diferencia de toxicidad está relacionada con la dosis y la frecuencia de administración. (Marx, 2022)

4.20.7 Riesgo Aumentado Cuando Denosumab se Administra Posterior a un Bifosfonato

La utilización del denosumab es relativamente reciente durante los últimos 15 años aproximadamente. Debido a los efectos conocidos previamente de los bifosfonatos con relación a la osteonecrosis de los maxilares, muchos clínicos cambiaron la utilización de bifosfonatos por denosumab tanto en pacientes con osteopenia/osteoporosis como en pacientes con cáncer. Sin embargo, la captación y acumulación en el hueso alveolar mediante la utilización de bifosfonatos por vía oral o intravenosa seguida de denosumab subcutáneo ha resultado en un rápido desarrollo de una forma más extensa y grave de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos con reportes de estadificación avanzada. (Marx, 2022)

4.21 Factores Locales Predisponentes de la Enfermedad

Los procedimientos de cirugías dentoalveolares representan el factor predisponente identificable más común para desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Varios estudios informan que, entre los pacientes con osteonecrosis de los maxilares, la extracción dental se cita como un evento predisponente que representa entre el 62 y el 82 por ciento de los casos. Esta información es relevante pues denota a las extracciones dentales como el factor iniciante más importante, sin embargo, existen también estimaciones actuales del riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos entre pacientes osteoporóticos expuestos a bifosfonatos después de una extracción dental que se han reportado que oscilan entre el 0 y el 0,15 por ciento. Por otra parte, en pacientes osteoporóticos expuestos a denosumab, el riesgo de desarrollar la enfermedad después de la extracción dental se ha reportado en 1 por ciento de todos los casos. (Ruggiero et al., 2022)

Para los pacientes oncológicos expuestos a bifosfonatos, el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociado a medicamentos después de la extracción dental oscila entre el 1,6 y el 14,8 por ciento. Si bien las estimaciones sobre el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes de alto riesgo sometidos a extracciones dentales varían, se agrupan entre el 1 y el 5 por ciento, similar a las estimaciones de osteorradionecrosis después de la extracción dental en pacientes irradiados. (Ruggiero et al., 2022)

En el caso de otro tipo de procedimientos de cirugía dentoalveolar como la colocación de implantes dentales y procedimientos endodónticos o periodontales, se desconoce el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en paciente expuestos a bifosfonatos. Por el contrario, se ha informado que el riesgo de desarrollar la enfermedad después de la colocación de implantes entre pacientes tratados con denosumab es del 0,5 por ciento. Sin embargo, debido a la falta de evidencia irrefutable en este tema, la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial en su reporte de posición recomienda tener cuidado en paciente oncológicos expuestos a terapias antiresortivas para la realización de procedimientos dentoalveolares, y, en aquellos pacientes con osteoporosis, recomienda que sean informados de

los riesgos potenciales, aunque bajos, incluido el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares y el fracaso temprano y tardío del implante. (Ruggiero et al., 2022)

Como factor local predisponente se menciona en la literatura a enfermedades inflamatorias preexistentes, como la enfermedad periodontal o la patología periapical. Múltiples estudios de casos hacen referencia que, entre los pacientes con cáncer con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, la enfermedad dental inflamatoria preexistente fue un factor de riesgo en el 50 por ciento de los casos. Teniendo en cuenta que uno de los tratamientos comunes de la enfermedad dental inflamatoria es la extracción dental, la enfermedad dental preexistente puede confundir la relación entre la extracción del diente y el riesgo de la osteonecrosis de los maxilares. En este caso específico la extracción dental podría sacar a la luz a la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos instaurada previamente por la enfermedad inflamatoria preexistente en lugar de ser el evento precipitante. Al momento no existe la información o reportes suficientes para establecer una estimación directa entre los eventos inflamatorios periodontales preexistentes y el desarrollo de la enfermedad. (Ruggiero et al., 2022)

Finalmente, cabe destacar que después de la extracción dental y la enfermedad periodontal, el siguiente factor de riesgo más común es la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos espontánea sin ningún factor de riesgo dental identificable. (Ruggiero et al., 2022)

4.22 Factores Iniciadores de la Enfermedad

El mayor iniciador de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es la extracción dental, reportada ampliamente en la literatura dentro de un 61% de casos. En una persona dentro de la categoría de riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, la extracción de un diente crea una mayor necesidad de recambio óseo, que es posible que el hueso alveolar no pueda satisfacer por el nivel de riesgo presente dentro del hueso alveolar. En algunos casos, la extracción se produce dentro de un hueso ya necrótico que puede no estar expuesto visiblemente. Es decir, en algunos casos el hueso necrótico sólo queda expuesto mediante una fístula pequeña, puntiaguda o a través de la furcación de un molar o levemente a través del espacio del ligamento periodontal antes de la extracción del diente. Por lo tanto, algunos autores mencionan que puede ser factible decir que una extracción está asociada con la identificación y

el diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en el 61% de los casos, donde en algunos casos el trauma de la extracción la inició mientras que en otros casos la enfermedad ya estaba presente. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

Por otra parte, se ha reportado que alrededor del 30% de las osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos parecen ocurrir sin extracción de dientes o intervenciones quirúrgicas en el hueso alveolar. Aunque se puede desarrollar hueso necrótico en los maxilares en relación directa con la potencia y la duración de la toma del fármaco, en una inspección más cercana se ha observado que la mayoría está relacionada con una oclusión traumática. Se ha observado que el 50% de los casos de la enfermedad por cualquier fármaco ocurren en el área lingual posterior de la mandíbula, donde la amplia superficie oclusal de los molares y la carga axial de las fuerzas oclusales se dirigen a la cortical lingual. De manera similar, la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos a menudo se dirige a áreas de oclusión selectiva debido a la falta de dientes o restauraciones en hiperclusión. (Fleisher et al., 2016; Marx, 2022)

Adicionalmente, la inflamación crónica por enfermedad periodontal no tratada es un factor iniciador o contribuye a otro factor iniciador, es decir, oclusión traumática o una extracción que desencadena la enfermedad. La inflamación aumenta la tasa de recambio del hueso alveolar mediada por osteoclastos, lo que hace que se produzca una necrosis ósea si se carga con un bifosfonato o si la población de osteoclastos disminuye con denosumab. (Marx, 2022)

Al igual que las extracciones dentales, se conoce que varios procedimientos dentales pueden provocar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Procedimientos como las biopsias de hueso alveolar, el alargamiento de coronas, la cirugía periodontal ósea y la colocación de implantes dentales han dado lugar a la enfermedad al impartir un grado de traumatismo al hueso alveolar que a su vez crea una necesidad de remodelación y renovación ósea, que estos fármacos inhiben. (Marx, 2022)

Finalmente, las numerosas comorbilidades que a menudo se etiquetan incorrectamente como factores de riesgo tampoco causan osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos por sí solas. Ciertamente contribuyen a ello al hacer que la enfermedad ocurra antes o que se vuelva más extensa y grave cuando ocurre. Algunas de estas comorbilidades incluyen diabetes,

tabaquismo, cáncer, corticosteroides, quimioterapia y enfermedades de origen inmunológico, entre otras. (Marx, 2022)

4.23 Sitios Vulnerables de Desarrollar la Enfermedad

Las áreas de ocurrencia común de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos también se han nombrado muchas veces incorrectamente como factores de riesgo. Una vez más, estas áreas no desarrollan hueso necrótico por sí solas. Es otra lesión subyacente la que hace que estas áreas se vuelvan necróticas, es decir, radiación, bifosfonatos, inhibidores del ligando RANK y, más raramente, fármacos antiangiogénicos. El sitio vulnerable más común es la cortical lingual posterior de la mandíbula. Otro sitio vulnerable bien conocido es la superficie de las exostosis óseas. Aunque se reconoce que las exostosis son afloramientos duros y maduros de hueso compacto, a menudo no se aprecia que tengan una alta tasa de renovación, particularmente en su superficie. La vulnerabilidad de los sitios de exostosis a desarrollar la enfermedad se debe a la delgada mucosa oral que los recubre. (Marx, 2022)

4.24 Estrategias para el Manejo y Tratamiento

Los agentes antirresortivos, incluidos los bifosfonatos y el denosumab, tienen efectos beneficiosos para la inmensa mayoría de los pacientes con osteoporosis, enfermedad ósea metastásica y mieloma múltiple, con una reducción significativa de los eventos relacionados a complicaciones óseas y una mejora general de la calidad de vida. Sin embargo, también se ha establecido que un pequeño grupo de pacientes expuestos a la terapia antiresortiva puede desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, considerándola como un efecto secundario adverso potencialmente grave asociado con dolor, infección, disfunción y deterioro general de la calidad de vida. Aunque durante la última década se ha producido una importante cantidad de investigaciones acerca del tema, sigue habiendo poca orientación basada en evidencia con respecto a la mayoría de los aspectos de esta enfermedad. Un aspecto poco claro, y uno de los más controvertidos, es la terapia para el tratamiento de esta enfermedad, ya que al momento no sigue habiendo pruebas sólidas que respalden ninguna intervención particular en el tratamiento de esta afección. (Fleisher et al., 2016)

El tema es complejo y continúa siendo bastante controversial ya que hay una parte de los pacientes con la enfermedad que tienen síntomas mínimos y una enfermedad relativamente leve y, por lo tanto, pueden beneficiarse de un tratamiento mínimamente invasivo. En cambio, hay otros con una enfermedad dolorosa y progresiva que no responde al tratamiento sintomático y que, por tanto, requieren una intervención más agresiva. Está ampliamente aceptado que la terapia no quirúrgica tiene como objetivo minimizar los síntomas y resolver las infecciones en lugar de eliminar el hueso necrótico, y se puede argumentar que esto debería considerarse simplemente una mejora del estado y la calidad de vida del paciente, pero esto no puede catalogarse como un tratamiento curativo exitoso de la enfermedad. (Fleisher et al., 2016)

Con todo lo expuesto anteriormente se han establecido objetivos del tratamiento para pacientes con riesgo de desarrollar o que tienen una osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, de los cuales se pueden destacar la priorización de las medidas preventivas para los pacientes en riesgo de desarrollar la enfermedad, el apoyo y seguimiento en aquellos pacientes oncológicos, con osteoporosis u osteopenia y demás patologías óseas que requieran el tratamiento continuo de terapia antiresortiva para evitar efectos adversos a nivel de tejidos óseos, y, finalmente la preservación de la calidad de vida en pacientes en riesgo o con la enfermedad instaurada a través de la educación del paciente, control del dolor e infecciones secundarias y la prevención de la extensión de la lesión y formación de nuevas áreas de tejido óseo necrótico. (Ruggiero et al., 2022)

4.25 Tratamiento Contemporáneo de Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos

La asociación americana de cirugía oral y maxilofacial en su unificación de criterios a través de los reportes de posición para la enfermedad ha desarrollado una serie de algoritmos de tratamiento para optimizar las estrategias de evaluación y manejo de pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Estas estrategias se basan en una revisión actual de las terapias operatorias y no operatorias y sus resultados asociados. Se hace hincapié en que tanto el tratamiento quirúrgico como el no quirúrgico sean aceptables para todas las etapas de la enfermedad basándose en el criterio quirúrgico y los factores del paciente en un modelo de toma de decisiones compartida. (Ruggiero et al., 2022)

4.25.1 Terapia Conservadora o No Quirúrgica

La eficacia de las terapias no quirúrgicas en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos está documentada en la literatura y proporciona un complemento útil al espectro de estrategias de tratamiento que también incluyen el tratamiento quirúrgico. Las estrategias no quirúrgicas pueden ser útiles en todas las etapas, especialmente cuando comorbilidades importantes impiden el tratamiento quirúrgico. También pueden dar como resultado la estabilización de la enfermedad o la curación en etapas iniciales. El objetivo de las terapias conservadoras y no quirúrgicas sigue siendo el mismo, curar la enfermedad y mejora de la calidad de vida. El tratamiento no quirúrgico se centra en gran medida en la educación del paciente, su tranquilidad, el control del dolor y el control de la infección secundaria para permitir el secuestro del hueso necrótico expuesto. (Ruggiero et al., 2022)

Las decisiones sobre tratamiento quirúrgico versus no quirúrgico deben ser específicas para cada paciente y adaptarse a las necesidades individuales. Se debe evaluar la relación riesgo versus beneficio, incluida la calidad de vida con su sintomatología actual, la capacidad de realizar un buen cuidado de la herida para prevenir la infección y la propagación de la enfermedad, la morbilidad de un procedimiento quirúrgico mayor, así como la función oral o la rehabilitación dental después de una resección marginal o segmentaria debe ser considerada. Las imágenes radiográficas son de suma importancia en la evaluación de las lesiones. Las imágenes tridimensionales pueden identificar secuestros en formación o completamente formados y potencialmente disminuir la invasividad de un procedimiento quirúrgico. Es preferible mantener la integridad maxilar o mandibular, ya que la reconstrucción de defectos quirúrgicos en estos pacientes puede ser un desafío. (Ruggiero et al., 2022)

Los pacientes en estadio 1 pueden tratarse con clorhexidina para el cuidado y manejo de heridas y una mejor higiene bucal para eliminar la biopelícula de la superficie del hueso necrótico. La cirugía puede no estar indicada en ausencia de progresión de la enfermedad y con una calidad de vida adecuada del paciente. Los pacientes en estadio 2 pueden tener dificultades con el cuidado local de las heridas y pueden necesitar antibióticos para controlar los síntomas. Aquellos pacientes que siguen siendo refractarios al tratamiento no quirúrgico o aquellos pacientes que

no pueden mantener una higiene adecuada pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico. En presencia de secuestros óseos en desarrollo o establecidos, puede estar indicado un tratamiento no quirúrgico para permitir la secuestroectomía definitiva. La exfoliación del hueso necrótico expuesto a menudo resultará en la resolución de la enfermedad. Por lo tanto, para aquellos pacientes con enfermedades en etapa 2 o 3 que no son buenos candidatos para la cirugía, pueden estar indicadas terapias no quirúrgicas. (Ruggiero et al., 2022)

Hay poca evidencia que sugiera que el uso de terapias complementarias, como oxígeno hiperbárico u ozonoterapia, pueda conducir a la resolución de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Estudios más amplios y ensayos controlados aún tienen que demostrar la eficacia de los tratamientos antes mencionados. Por lo tanto, estas terapias no deben recomendarse como base del tratamiento en este momento. (Ruggiero et al., 2022)

El uso de vitamina E y pentoxifilina como complemento de las terapias estándar para osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos se ha informado sólo en estudios de casos. En la actualidad se están llevando a cabo ensayos aleatorizados, prospectivo y controlado con placebo de vitamina E y pentoxifilina que proporcionarán información adicional sobre esta modalidad de tratamiento. La teriparatida, uno de los pocos agentes anabólicos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, también se ha mostrado prometedor como complemento para el tratamiento de la enfermedad en pacientes osteoporóticos. (Ruggiero et al., 2022)

4.25.2 Terapia Quirúrgica

Si bien la terapia no quirúrgica continúa siendo una opción de tratamiento para osteonecrosis de los maxilares, la terapia quirúrgica se reporta cada vez más como una opción viable con altas tasas de éxito para todas las etapas de la enfermedad. Múltiples reportes han identificado altas tasas de éxito asociadas con la resección de lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Es importante tener en cuenta que la enfermedad puede progresar con el tiempo, aunque de manera impredecible. Además, el realizar un enfoque no quirúrgico para la enfermedad no da como resultado de manera uniforme el secuestro del hueso necrótico expuesto con resolución de la enfermedad. Por lo tanto, la intervención quirúrgica debe tenerse en cuenta y presentarse como una opción de tratamiento en un intento de reducir la progresión

de la enfermedad reconociendo que la intervención quirúrgica temprana puede predecir resultados beneficiosos para los pacientes. (Ruggiero et al., 2022)

La resección segmentaria o marginal mandibular y la maxilectomía parcial son métodos eficaces para controlar la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Este enfoque se puede aplicar a pacientes en todos los estadios de la enfermedad, incluida la enfermedad en estadio 1. Estas resecciones requieren márgenes más allá de los bordes del hueso necrótico hasta un área de hueso vital y sangrante. Estudios adicionales han identificado el éxito cuando la resección quirúrgica fue realizada por cirujanos experimentados. De acuerdo con los principios quirúrgicos, el control de las condiciones preoperatorias y comorbilidades es primordial en el manejo de la enfermedad. Los pacientes sistémicamente comprometidos, como aquellos con una enfermedad metastásica a distancia que sigue progresando, pueden no responder favorablemente al tratamiento quirúrgico de resección y, en ocasiones, pueden desarrollar enfermedad refractaria. Finalmente, la resección quirúrgica en pacientes con cáncer metastásico puede identificar metástasis en la muestra de mandíbula, aunque en un muy bajo porcentaje de pacientes. (Ruggiero et al., 2022)

El seguimiento clínico y radiográfico activo es fundamental en el tratamiento no quirúrgico de pacientes con enfermedades en estadios 1, 2 y 3 para controlar los signos de progresión de la enfermedad. En pacientes en los que ha fracasado el tratamiento conservador, se recomienda una intervención quirúrgica temprana. En pacientes con una enfermedad clínica o radiográfica progresiva o con una enfermedad más avanzada en el momento de la valoración inicial, se debe realizar la resección quirúrgica sin sustituir primero medidas no quirúrgicas prolongadas. La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos representa una enfermedad compleja mediante la cual la terapia quirúrgica se puede realizar de manera oportuna. Aunque existe controversia entre las terapias quirúrgica y no quirúrgicas, el tratamiento quirúrgico de los pacientes ha demostrado el mantenimiento de la cobertura mucosa, una mejor calidad de vida y una reanudación oportuna de la terapia antirresortiva para todas las etapas de la enfermedad. No se ha demostrado el beneficio de la suspensión farmacológicas para los tratamientos e intervenciones quirúrgicas en el tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. (Ruggiero et al., 2022)

4.26 Medidas Preventivas para Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos

El papel del odontólogo en el tratamiento de pacientes oncológicos que toman medicamentos conocidos como causales de ocasionar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es el de apoyar a estos pacientes que enfrentan esta enfermedad potencialmente mortal y respaldar los esfuerzos del oncólogo. Se debe tener en cuenta que el cáncer sin tratamiento adecuado puede poner en peligro la vida del paciente. Si bien la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos puede ocasionar dolor y generar disfunción en el sistema estomatognático, generalmente no pone en peligro la vida. Por lo tanto, el objetivo en la prevención y el manejo de esta enfermedad en pacientes con cáncer es el control del dolor, el control de la infección, la reducción de la inflamación o la resolución cuando sea posible para que el oncólogo pueda continuar su tratamiento contra el cáncer sin interrupciones lo que pudiera afectar el pronóstico final del paciente. (Marx, 2022)

Numerosos estudios demuestran factores que potencialmente podrían ser modificables para reducir el riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, incluida la realización de procedimientos quirúrgicos de alto riesgo antes de iniciar la terapia antitumoral, el uso de antibióticos y enjuagues bucales antimicrobianos preoperatorios y posoperatorios, el cierre primario de los sitios de extracción y el mantenimiento de una buena higiene bucal. Siempre está indicado maximizar la salud general del paciente, como dejar de fumar y optimizar el estado general de salud en enfermedades como la diabetes. Aunque ninguna estrategia individual ni en conjunto elimina todos los riesgos de desarrollar la enfermedad, se recomiendan estos procedimientos preventivos para disminuir el posible desencadenamiento de la afección. (Ruggiero et al., 2022)

La prevención de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos comienza con la comprensión de que los pacientes que reciben terapias antitumorales pueden tener una capacidad de cicatrización ósea alterada, lo que también puede ser un riesgo de desarrollar la enfermedad. Al igual que otras estrategias preventivas comunes en medicina y odontología, los clínicos deben reconocer la importancia de la atención dental coordinada y la gestión previa al tratamiento para minimizar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Esto requiere hacer énfasis

continuo para educar a los pacientes, dentistas y médicos sobre los riesgos reales asociados con la enfermedad y estrategias de prevención clínica que pueden mitigar el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. (Ruggiero et al., 2022)

La asociación americana de cirugía oral y maxilofacial en sus reportes de posición al respecto de la enfermedad ha hecho hincapié en la importancia de un enfoque multidisciplinario para el tratamiento de pacientes que reciben terapias antirresortivas. Esto también puede aplicarse a otros medicamentos como moduladores inmunitarios o terapias dirigidas tomadas solas o en combinación con antirresortivos. Este enfoque incluye la consulta con un profesional dental adecuado cuando se determina que un paciente se beneficiaría de estas terapias pero que a su vez podrían correr el riesgo de desarrollar esta enfermedad. (Ruggiero et al., 2022)

4.26.1 Optimización de la Salud Oral

En documentos de posición de la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial se identificó previamente estrategias de tratamiento profiláctico válidas que reducen la incidencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. La eficacia de estas estrategias sigue estando validada por estudios posteriores que demuestran la importancia del examen dental previo al tratamiento y el seguimiento odontológico estricto. Existe mucha evidencia de apoyo para la detección temprana y el inicio de la atención odontológica adecuada antes del inicio de la terapia antiresortiva. Estas estrategias de manejo preventivo no solo disminuyen el riesgo de desarrollar la enfermedad, sino que otorga los beneficios que todos los pacientes obtienen con una salud bucal óptima. (Ruggiero et al., 2022)

La estrategia del tratamiento para pacientes con riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos debe incluir un examen exhaustivo de la cavidad bucal y una evaluación radiográfica cuando esté indicado. Es importante identificar tanto la infección aguda como los sitios de infección potencial para prevenir secuelas futuras que podrían exacerbarse una vez que comiencen las terapias farmacológicas conocidas que podrían desencadenar la enfermedad. Las consideraciones a tener en cuenta durante la evaluación clínica y radiográfica incluyen la motivación al paciente, la educación del paciente sobre el cuidado dental, la aplicación de flúor, los enjuagues de clorhexidina, la movilidad de los dientes, la enfermedad periodontal, la

presencia de remanentes radiculares, la caries, la patología periapical, el edentulismo y la estabilidad de las prótesis si es el caso. (Marx, 2022; Ruggiero et al., 2022)

Un beneficio adicional del seguimiento odontológico temprano, cuando se considera el uso de terapia antirresortiva, es que se informa al paciente del riesgo asociado con estas terapias farmacológicas y del riesgo incurrido al no someterse a las medidas preventivas dentales recomendadas antes de dar su consentimiento al tratamiento. (Ruggiero et al., 2022)

4.26.2 Cese de la Terapia Medicamentosa de Riesgo Previo a Procedimientos de Cirugía Oral

La práctica clínica habitual de suspender los medicamentos antirresortivos para disminuir o eliminar el riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes sometidos a cirugía dentoalveolar ha sido históricamente controvertida. Si bien esta práctica de suspender los medicamentos ha sido aceptada y recomendada por varias sociedades profesionales internacionales, la evidencia para apoyar o refutar esta estrategia sigue sin ser concluyente. La dificultad para establecer o refutar la eficacia de discontinuar transitoriamente estos medicamentos se debe a la escasa prevalencia de la enfermedad en estas poblaciones de pacientes. Por lo tanto, dado que se informan pocos eventos, los ensayos controlados aleatorios proporcionan datos insuficientes para crear protocolos de tratamiento soportados en las estadísticas. En una revisión sistemática de 2020 que estudió la eficacia de la suspensión transitoria de fármacos antirresortivos para prevenir la osteonecrosis de los maxilares, se identificaron varios artículos con conclusiones diferentes que sugieren que falta un alto nivel de evidencia para apoyar o refutar el uso de esta estrategia. (Ruggiero et al., 2022)

Históricamente esta pausa o descanso farmacológico tenía como objetivo disminuir la prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos posterior a la realización de procedimientos quirúrgicos de alto riesgo. La preocupación con respecto a esta práctica es la pérdida de eficacia de la terapia antirresortiva y el consecuente desarrollo de efectos metastásicos y óseos adversos, además de fracturas patológicas. Entre otros, los factores a considerar pueden incluir el riesgo relacionado con la enfermedad (cáncer versus osteoporosis), la frecuencia de la dosificación de los medicamentos, la duración de la terapia, las comorbilidades,

otros medicamentos (especialmente quimioterapia, esteroides o antiangiogénicos), el grado de infección/inflamación subyacente y la extensión de la cirugía a realizar. (Ruggiero et al., 2022)

Se debe considerar una preocupación especial al suspender los inhibidores de RANKL en pacientes con osteoporosis. Varios estudios han demostrado un aumento o efecto rebote en la resorción ósea después de la interrupción del denosumab, lo que resulta en un mayor riesgo de fracturas vertebrales multinivel. Si se planea suspender denosumab, se deben optimizar el momento y la duración de la pausa farmacológica para minimizar este riesgo. La cirugía dentoalveolar planificada se puede completar 3-4 meses después de la última dosis de denosumab cuando el nivel de inhibición de los osteoclastos esté disminuyendo. Luego se puede reinstaurar entre 6 y 8 semanas después de la cirugía. Esta estrategia de manejo minimiza la duración de las vacaciones del fármaco mientras mantiene un ambiente favorable para la cicatrización ósea. (Ruggiero et al., 2022)

4.26.3 Medidas Preventivas Previo Inicio de la Terapia Farmacológica en Pacientes Oncológicos

El objetivo del tratamiento y medidas preventivas para este grupo de pacientes es minimizar el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos una vez instaurada la terapia farmacológica. Aunque un pequeño porcentaje de pacientes que reciben antirresortivos desarrollan osteonecrosis de los maxilares de forma espontánea, la mayoría de los pacientes afectados experimentan esta complicación después de una cirugía dentoalveolar. Por lo tanto, si las condiciones sistémicas lo permiten, se debe retrasar el inicio de la terapia antirresortiva hasta que se optimice la salud dental. Esta decisión debe tomarse entre el médico y odontólogo y otros especialistas involucrados en el cuidado del paciente. Existe un consenso generalizado de que optimizar la salud dental antes de iniciar la terapia es eficaz y de suma importancia. (Marx, 2022; Ruggiero et al., 2022)

Los oncólogos deben educar a sus pacientes sobre la importancia de la salud dental y la eficacia del tratamiento dental profiláctico en la prevención de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Al igual que en los pacientes que van a recibir radioterapia, es esencial optimizar la salud dental en pacientes que reciben antirresortivos u otras terapias que pueden comprometer la cicatrización ósea. La evaluación previa del estado de salud dental debe ir más

allá de una revisión de los sistemas e incluir un examen físico y radiográfico. Por lo tanto, un examen dental completo realizado por un profesional dental sería una herramienta indispensable para todos los pacientes antes de recibir terapia antirresortiva para una enfermedad maligna. (Marx, 2022; Ruggiero et al., 2022)

Además, se debe enfatizar la importancia de minimizar la carga dental infecciosa-inflamatoria antes de los procedimientos de cirugía dentoalveolar en este tipo de pacientes con un riesgo elevado de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Se deben extraer los dientes no restaurables y aquellos con mal pronóstico. En este momento también se deben completar otras cirugías dentoalveolares electivas necesarias. Es aconsejable también, retrasar la terapia antirresortiva, si las condiciones sistémicas lo permiten, hasta que el sitio quirúrgico se haya cubierto de mucosa o hasta que haya una cicatrización ósea adecuada. La profilaxis dental, el control de caries, la odontología restauradora conservadora y la terapia endodóntica no quirúrgica son fundamentales para mantener dientes funcionalmente sanos. Este nivel de atención debe continuarse de forma frecuente e indefinida. (Marx, 2022; Ruggiero et al., 2022)

La región de la cortical lingual posterior es un sitio común de traumatismo e irritación de la mucosa en portadores de prótesis dentales. Por lo tanto, los pacientes con prótesis totales o parciales deben ser examinados para detectar áreas de traumatismo mucoso, especialmente a lo largo de la región del reborde lingual. También es fundamental que se eduque a los pacientes sobre la importancia de la higiene dental y las evaluaciones periódicas, y que se les indique específicamente que informen sobre cualquier dolor, inflamación o tejido óseo expuesto. (Ruggiero et al., 2022)

4.26.4 Medidas Preventivas Previo Inicio de la Terapia Farmacológica en Pacientes con Osteoporosis

Los pacientes que están programados para recibir terapia antirresortiva para la prevención de fracturas patológicas por osteoporosis constituyen un riesgo significativamente menor de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Por tanto, la urgencia y el momento de optimizar la salud dental no son tan cruciales. Sin embargo, al inicio del tratamiento, sería prudente educar a los pacientes sobre los riesgos potenciales de esta enfermedad. No se puede

subestimar la importancia de optimizar la salud dental durante este período de tratamiento y más allá. Es común que los pacientes busquen la consulta de un cirujano oral y maxilofacial para que les oriente en su decisión sobre iniciar o continuar la terapia antirresortiva. En este escenario, el cirujano debe aprovechar esta oportunidad para colocar los riesgos y beneficios en la perspectiva adecuada. Más específicamente, se debe recordar a los pacientes los beneficios asociados con las terapias antirresortivas para prevenir las fracturas patológicas y reconocer la baja incidencia de la enfermedad. (Marx, 2022; Ruggiero et al., 2022)

Está claro que el beneficio de la prevención de fracturas supera el riesgo de desarrollo osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes osteoporóticos. Este beneficio es aún más favorable en la población con cáncer, donde los medicamentos estabilizadores de los huesos mejoran significativamente la calidad de vida, y es perjudicial cuando se suspenden los antirresortivos debido a preocupaciones de seguridad de desarrollar la enfermedad. (Ruggiero et al., 2022)

4.26.5 Pacientes Asintomáticos Recibiendo Terapia Antirresortiva para Cáncer

Mantener una buena higiene bucal y cuidado dental es de suma importancia para prevenir enfermedades que puedan requerir extracciones u otras cirugías dentoalveolares. En la medida de lo posible, se deben evitar los procedimientos que impliquen lesión ósea directa. Si un procedimiento quirúrgico dentoalveolar es inevitable, se debe informar a los pacientes de los riesgos asociados. El beneficio de una pausa farmacológica sigue sin estar demostrado en este contexto. Los dientes no restaurables pueden tratarse mediante la extracción de las coronas y el tratamiento endodóntico de las raíces restantes. Se pueden extraer dientes si es necesario. Se debe evitar la colocación de implantes dentales en el paciente oncológico que recibe terapia antirresortiva parenteral o medicamentos antiangiogénicos. Series de casos y revisiones sistemáticas han informado sobre necrosis asociada con la terapia antirresortiva y la colocación de implantes. (Ruggiero et al., 2022)

4.26.6 Pacientes Asintomáticos Recibiendo Terapia Antirresortiva para Osteoporosis

Desde el último documento de posición de 2014 por la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial, los datos epidemiológicos sobre el riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes que reciben terapia antirresortiva para la osteoporosis siguen siendo limitados debido a la falta de estudios prospectivos concretos con suficiente casuística y validez. Sin embargo, el riesgo de desarrollar la enfermedad se ha establecido que está entre 0,02 por ciento y 0,04 por ciento para bifosfonatos y 0,3 por ciento para denosumab. Todavía faltan recomendaciones muy bien respaldadas basadas en un sólido diseño de investigación clínica para los pacientes que toman bifosfonatos orales. En general, la cirugía dentoalveolar electiva no parece estar contraindicada en este grupo. (Ruggiero et al., 2022)

La colocación de implantes dentales en el durante la terapia antirresortiva para la osteoporosis sigue siendo un área de interés de investigación. Varias revisiones sistemáticas han mencionado la falta de datos de calidad y de ensayos clínicos aleatorios. Algunos estudios han recomendado precaución, especialmente con una duración más prolongada de la terapia o el uso de esteroides. Por ejemplo, en su revisión sistemática, se identificaron varios estudios que informaron un riesgo elevado de la enfermedad asociado con implantes colocados en la región posterior de la mandíbula si la duración del tratamiento con bifosfonatos excedía los 3 años y si los pacientes estaban recibiendo corticosteroides sistémicos. A diferencia de estos estudios, otras publicaciones sistemáticas como la de Gelazius y Stavropoulos, no informaron ningún aumento en el riesgo. Un estudio de cohorte retrospectivo reciente de propensión emparejada de 44.900 pacientes informó un menor riesgo de osteonecrosis de los maxilares en pacientes con osteoporosis que recibieron implantes en comparación con controles emparejados que no tenían implantes. Es de destacar que 9.738 pacientes tenían antecedentes de uso de bifosfonto y los resultados para los implantes contrastaron con el aumento del riesgo para los pacientes que se sometieron a extracción dental. (Ruggiero et al., 2022)

Los informes de osteonecrosis relacionada con implantes se pueden dividir en la categoría temprana (desencadenada por la cirugía del implante) o tardía (desencadenada por la presencia del implante). En estas revisiones, la mayoría de la necrosis relacionada con los implantes no

estuvo relacionada con la cirugía inicial del implante, sino que ocurrió tarde >12 meses y a menudo en los sitios donde se colocaron los implantes antes del inicio de la terapia con bifosfonatos. La presentación comúnmente fue un fracaso en bloque, donde la osteointegración de los implantes se mantiene dentro del secuestro. Esto ha sido reconocido como un patrón característico de fracaso de la enfermedad que es distinto del fracaso común de la peri implantitis y se ha considerado patognomónico de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. (Ruggiero et al., 2022)

4.27 Terapias Coadyuvantes en el Tratamiento de Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos

El tratamiento de los pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos sigue siendo controvertido y no existe una estandarización para el tratamiento definitivo de esta enfermedad. El objetivo del tratamiento generalmente se enfoca y debe ser eliminar el dolor y controlar la progresión de la infección y necrosis ósea, para preservar la calidad de vida de los pacientes. Muchas entidades como la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial o la sociedad americana de investigación ósea y mineral han recomendado enfoques conservadores, incluido el tratamiento sistémico con antibióticos, enjuagues antimicrobianos orales y desbridamiento mínimo. Sin embargo, estos tratamientos han dado resultados controvertidos y no siempre son efectivos. Por lo tanto, se han sugerido nuevos enfoques, que incluyen la hormona paratiroidea humana recombinante, la fototerapia con láser, los concentrados de plaquetarios, utilización de oxígeno hiperbárico u ozonoterapia entre otros. Sin embargo, aunque parece que aún no se ha establecido la estrategia de tratamiento óptima para la enfermedad, en la actualidad existe una tendencia evidente hacia el tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico de la enfermedad que podría complementarse con las múltiples terapias mencionadas. (J. W. Kim et al., 2014; Maluf et al., 2018)

4.27.1 Concentrados Plaquetarios como Terapia Coadyuvante

El uso de concentrados plaquetarios autólogos para mejorar la cicatrización ósea en la región oral y maxilofacial fue propuesto por primera vez por Robert Marx en 1998. Desde entonces, su uso ha ganado popularidad entre los cirujanos orales y maxilofaciales, así como en otros campos

médicos como ortopedia, cirugía plástica, medicina deportiva, asumiendo un papel importante para aumentar la previsibilidad de los procedimientos de regeneración ósea y tejidos blandos. Los mediadores celulares son eficaces en la curación de defectos óseos y de tejidos blandos. Los concentrados plaquetarios son una concentración autóloga de plaquetas humanas, que son una fuente de factores de crecimiento para mejorar la curación, la angiogénesis y la cicatrización ósea. Cuando las plaquetas se activan, liberan factores de crecimiento proteicos como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento epidérmico beta para estimular las células precursoras y mejorar la cicatrización. (Adornato et al., 2007; Del Fabbro et al., 2015)

El efecto beneficioso de los concentrados de plaquetas para mejorar la cicatrización ósea y de tejidos blandos se ha demostrado en una serie de aplicaciones quirúrgicas en el campo de la estomatología, que van desde la elevación del seno maxilar hasta la cirugía periodontal, la cirugía endodóntica, el tratamiento con implantes dentales y las extracciones. En principio, los concentrados plaquetarios podrían representar una herramienta eficaz tanto para acelerar la cicatrización ósea y de tejidos blandos después de la resección quirúrgica de tejido óseo necrótico, así como también, para prevenir la aparición de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes bajo tratamiento de fármacos antirresortivos sometidos a procedimientos de cirugía dentoalveolar. (Del Fabbro et al., 2015; Maluf et al., 2018)

En una revisión sistémica realizada por Del Fabbro y colaboradores en 2015 mostró que la terapia coadyuvante con concentrados plaquetarios puede producir un beneficio significativo en el tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos al reducir la recurrencia de dicha afección en comparación con los grupos de control. De hecho, se observó una curación satisfactoria en el 91,6% de 143 pacientes tratados quirúrgicamente, un resultado superior si se compara con lo informado en otra revisión sistemática que encontró que la cirugía resectiva complementada y asistida por láser era el mejor tratamiento con una tasa de curación media del 85% de cinco estudios. Los presentes hallazgos también son superiores a los de otra revisión de la literatura en la que se observó curación completa de la lesión o resolución aceptable del dolor después del tratamiento quirúrgico en el 60,5% y el 10,5% de los casos, respectivamente, en un total de 124 pacientes. La utilización de concentrados plaquetarios también se asoció con una

menor incidencia de la enfermedad después de la extracción dental en comparación con la extracción sola, aunque solo se encontraron pocos estudios comparativos. (Del Fabbro et al., 2015)

Finalmente, otras modalidades de concentrados plaquetarios como la fibrina rica en leucocitos y plaquetas también se han estudiado como terapias complementarias en el tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Esta variedad se caracteriza por no agregar químicos, lo que permite los procesos naturales de coagulación, y tiene características diferentes a las del PRP. A diferencia del PRP, no se disuelve rápidamente después de su uso, lo que conduce a una mayor vida útil de las citocinas y muestra una mayor incorporación de los factores de crecimiento de plaquetas y leucocitos en la estructura de la matriz de fibrina. Las funciones de los leucocitos en los concentrados plaquetarios se han destacado, como la acción antiinfecciosa, la regulación inmune y la capacidad de producir grandes cantidades del factor de crecimiento vascular endotelial. (J. W. Kim et al., 2014)

Kim y colaboradores en el 2014 publicaron un estudio prospectivo de paciente en el periodo de 2006 y 2012 que acudieron con diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos tratados mediante tratamiento conservador inicialmente y luego tratamiento de resección de tejido necrótico con utilización de fibrina rica en leucocitos y plaquetas más cierre primario de mucosa. En este periodo de tiempo se identificaron 34 pacientes de los cuales después del tratamiento con L-PRF, 26 pacientes (77%) mostraron una resolución completa al primer mes, 6 (18%) tuvieron una resolución tardía hasta el cuarto mes y 2 (6%) no se resolvieron en absoluto. Estos dos últimos pacientes estaban siendo tratados con ácido zolendrónico durante 24 y 63 meses cada uno y ambos habían recibido quimioterapia. Sus lesiones fueron similares incluso después de la intervención con L-PRF, y su hueso necrótico expuesto y el dolor persistieron hasta los 4 meses de seguimiento con secreción supurativa. Con estos resultados descritos se demuestra que los concentrados plaquetarios pueden significar complementos importantes en el tratamiento integral de pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos elevando la tasa de éxito del tratamiento quirúrgico principal. (J. W. Kim et al., 2014)

4.27.2 Tratamiento de Oxígeno Hiperbárico como Terapia Coadyuvante

El oxígeno hiperbárico es una terapia complementaria eficaz en situaciones en las que se altera la cicatrización normal de heridas, y la mayoría de los cirujanos maxilofacial están familiarizados con su uso para el tratamiento de la osteorradionecrosis y la osteomielitis mandibular. Los casos asociados al aparato estomatognático involucran componentes importantes de las 13 indicaciones de la terapia de oxígeno hiperbárico aprobadas por la Sociedad Médica Submarina e Hiperbárica, esta terapia se ha utilizado para promover la cicatrización de los maxilares irradiados desde 1973. Históricamente, los efectos curativos del oxígeno hiperbárico se han atribuido al establecimiento de gradientes de oxígeno beneficiosos o la corrección de la destrucción de leucocitos patógenos alterada por la hipoxia, sin embargo, investigaciones recientes han revelado que también genera especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno que afectan los procesos de señalización críticos para la cicatrización de heridas. Debido a que la diferenciación, actividad y longevidad de los osteoclastos están reguladas por moléculas de señalización reactivas sensibles al oxígeno en individuos normales y en aquellos con osteopetrosis, actualmente se continúa investigando la utilidad de la terapia con oxígeno hiperbárico en el tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. (Freiberger, 2009)

Algunos ensayos de casos clínicos muestran que la terapia hiperbárica es efectiva para el tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, su hipótesis se basa en que esta terapia contrarresta la supresión del recambio óseo por parte de los bifosfonatos, restaurando así una cicatrización más normal de las heridas. El oxígeno hiperbárico aumenta las concentraciones locales de especies de oxígeno y nitrógeno reactivos al proporcionar sustrato oxígeno y L-argenina para el óxido nítrico sintasa, así como mediante la generación de superóxido. Las especies de oxígeno y nitrógeno reactivos influyen en la diferenciación y actividad de los osteoclastos y regulan otros aspectos críticos del metabolismo óseo relevantes para el problema de osteonecrosis de los maxilares. La enzima óxido nítrico sintasa endotelial se expresa ampliamente en los osteoclastos y osteoblastos, sus precursores medulares y sus descendientes. El óxido nítrico es sintetizado constitutivamente tanto por los osteoclastos como por los osteoblastos, y tiene efectos bifásicos contrastantes sobre la resorción ósea, estimulando el

recambio en niveles más bajos de señalización e inhibiéndolo en concentraciones más altas e inflamatorias. Las especies de oxígeno reactivos estimulan la expresión de RANK-L, cambiando la relación RANK-L/osteoprotegerina y favoreciendo la diferenciación de osteoclastos, y el factor de transcripción sensible a especies de oxígeno reactivos asociado a RANK, factor nuclear kappa beta, es esencial para evitar la osteopetrosis en modelos animales. Finalmente, la apoptosis inducida por alendronato puede ser suprimida por citoquinas osteoclastogénicas sensibles al oxígeno (factor de necrosis tumoral, factor estimulante de colonias de macrófagos, RANK-L e interleucina-6), lo que sugiere que las especies de oxígeno reducidas generadas por la terapia de oxígeno hiperbárico podrían contrarrestar una supresión de la actividad del osteoclasto inducida por bifosfonatos. Además de sus efectos sobre el recambio óseo, la terapia con oxígeno hiperbárico también favorece la cicatrización de heridas de formas más generalizadas. (Freiberger, 2009)

Freiberger y colaboradores en 2008 realizaron un estudio de casos clínicos en un pequeño grupo de pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos con terapia complementaria con oxígeno hiperbárico con un objetivo de 40 sesiones condujo a la remisión o mejoría en el 62,5% de los pacientes. También se han informado beneficios de la terapia con oxígeno hiperbárico en pacientes tratados en otros centros, sin embargo, los hallazgos de Freiberger y colaboradores sugirieron que es necesario suspender la administración adicional de bifosfonatos para lograr la remisión. Estos hallazgos concuerdan con las conclusiones de un informe anterior de 11 pacientes no tratados con oxígeno hiperbárico. En conjunto, estos resultados, aunque preliminares representan datos alentadores, pero es necesario más investigaciones destinadas a determinar la terapia óptima para los pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Debido a los diferentes tiempos entre la aparición de los síntomas y el inicio de la terapia con oxígeno hiperbárico, la relación causal entre la eficacia del tratamiento y la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es incierta. (Freiberger et al., 2007)

5. DISCUSION

La literatura ha establecido el pronóstico de la recuperación completa de la enfermedad es mejor en pacientes que reciben medicamentos antiresortivos o anticuerpos monoclonales con fines para evitar efectos adversos de la osteoporosis que aquellos utilizados como terapia coadyuvante en pacientes oncológicos. Tal como lo define Wei y colaboradores en su estudio para determinar el pronóstico de pacientes oncológicos bajo terapia con ácido zolendrónico, de las 150 lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos entre pacientes con cánceres metastásicos o mieloma múltiple, encontraron que sólo el 28,6% sanaron completamente después de un período de tratamiento de 12 meses. La tasa de curación fue del 40,7% después de 18 meses y alrededor del 50% a los 24 meses. Previamente en otro estudio realizado por los mismos autores en el que evaluaron el pronóstico del tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada específicamente con alendronato oral en pacientes osteoporóticos, las tasas de curación acumuladas a los 12, 18 y 24 meses fueron del 69,4%, 76,6% y 84,7%, respectivamente. Por otro lado, en comparación con los pacientes con cáncer, el período requerido para la resolución de la lesión también fue más corto en los pacientes osteoporóticos que usaron bifosfonatos orales con un promedio de 6,97 meses frente a 13,95 meses. Se ha establecido que esta discrepancia en el pronóstico puede deberse a la diferencia en la potencia del fármaco entre los agentes orales e intravenosos, la diferencia en la frecuencia de dosificación y también la variación en la naturaleza de la enfermedad entre pacientes oncológicos y osteoporóticos. (Wei et al., 2021)

Por otro lado, de acuerdo con otras investigaciones, se ha demostrado que la intervención quirúrgica se ha asociado con un mejor pronóstico para la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, en comparación con el tratamiento conservador. Sin embargo, las guías de la asociación americana de cirugía oral y maxilofacial recomiendan tanto del 2014 como del 2022 empezar con un tratamiento conservador no quirúrgico para valorar los resultados de este y estadificar nuevamente para determinar si es necesario avanzar al tratamiento quirúrgico. Adicionalmente, otro tema a tomar en cuenta es el grado más apropiado de resección ósea. El documento de posición de la AAOMS de 2014 recomienda que la resección ósea debe limitarse al área de los secuestros y que debe evitarse la cirugía ósea electiva. Sin embargo, una revisión

sistémica de las estrategias de tratamiento para la osteonecrosis de los maxilares relacionada con los bifosfonatos informó que se obtuvo un mejor resultado del tratamiento en pacientes sometidos a cirugía mayor que aquellos sometidos a cirugía mínimamente invasiva. (Wei et al., 2021)

Existen criterios diferentes en cuanto a lo que se refiere al tratamiento conservador. Como ya se conoce la osteonecrosis, por definición, representa tejido óseo necrótico. El tejido muerto presenta un problema quirúrgico. La presencia crónica de tejido necrótico en los maxilares ya sea por osteorradionecrosis, por osteomielitis o por causa no especificada, siempre se ha abordado con el desbridamiento quirúrgico como parte de un algoritmo de tratamiento. La terapia quirúrgica según múltiples estudios y autores sigue siendo la piedra angular del tratamiento de heridas complejas del cuerpo humano, particularmente cuando hay tejido necrótico. En términos generales, esta terapia implica controlar la carga bacteriana, eliminar cuerpos extraños, desechos y tejido necrótico y crear un lecho de herida estéril bien vascularizado y saludable, idealmente realizado mediante cierre primario o cobertura con colgajo. La osteonecrosis asociada a medicamentos de los maxilares representa una herida compleja, en gran parte debido a la naturaleza comprometida del paciente. Con base en todos estos hechos, Carlson y colaboradores concluyen que esta enfermedad representa un problema quirúrgico y la cirugía debe ofrecerse a la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico de osteonecrosis con la intención expresa de detener la progresión de su osteonecrosis y curarla, manteniendo al mismo tiempo su forma y función. (Carlson & Basile, 2009)

Cabe mencionar que, a partir de 2007, cuando comenzaron a surgir publicaciones que recomendaban la resección quirúrgica de estas lesiones. En 2007, Adornato y colegas revisaron el éxito de la resección de 8 casos de osteonecrosis de los maxilares en la región de la mandíbula que eran refractarios al tratamiento conservador y 4 casos del maxilar. Todos los pacientes habían recibido medicamentos con bifosfonatos por vía intravenosa. Todos los pacientes se sometieron a una resección marginal de la mandíbula o una alveolectomía del maxilar y todos los pacientes se sometieron a la aplicación de plasma rico en plaquetas en el sitio de la resección. Ocho pacientes se sometieron a un cierre mucoso primario y se permitió que las heridas de 4 pacientes cicatrizaran con segunda intención sobre una membrana reabsorbible. Diez de los 12 pacientes

(83,3%) habían mantenido una cobertura mucosa completa en una evaluación final de 6 meses. Los investigadores indicaron que la resección representaba una estrategia de tratamiento eficaz para aquellos casos que eran refractarios al tratamiento conservador no quirúrgico. Por el contrario, en 2008, Abu-Id y sus colegas informaron sobre un estudio retrospectivo multicéntrico sobre osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en 78 pacientes, incluida una evaluación de los resultados de diversas formas de terapia. En 54 pacientes (69,2%) se realizó tratamiento quirúrgico conservador que incluyó desbridamiento local, decorticación y secuestroectomía. Se determinó que estas medidas conservadoras eran efectivas sólo en el 38,5% de los pacientes. 22 pacientes fueron sometidos a resección del sitio de osteonecrosis y 19 pacientes (86,4%) se curaron. La resección quirúrgica tuvo mejores resultados que la terapia conservadora en este estudio retrospectivo. Los investigadores concluyeron que esta enfermedad debe abordarse mediante resección quirúrgica radical hasta llegar al hueso viable con un cierre hermético de los tejidos blandos. Teniendo esto en cuenta, hay que mencionar que el tratamiento quirúrgico es aplicable en todos los estadios de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos y representa una alternativa quirúrgica única en busca de la curación definitiva reduciendo el número de intervenciones y tratamientos para el paciente. (ABU-ID et al., 2008; Adornato et al., 2007)

La calidad de vida es uno de los factores que más afecta a los pacientes con afecciones del sistema estomatognático y aquellos sometidos a procedimientos excesivamente traumáticos del complejo maxilo mandibular. Muchos síntomas de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, como halitosis patológica y dolor, se han correlacionado con una calidad de vida reducida. Uno de los principales factores que influye en la calidad de vida es el dolor, lo que puede explicar este factor como válido en el entendimiento de esta enfermedad. La escala visual analógica es una herramienta inmediata para definir la calidad de vida incluso en pacientes mayores o en aquellos con problemas de comprensión debido a enfermedades secundarias. Bensi y colaboradores en su revisión sistemática del 2021 hacen referencia al estudio de la calidad de vida en pacientes diagnosticados con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Muchos autores describieron el alivio del dolor después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad, apoyando este enfoque, incluso en etapas tempranas. Según esta publicación, los

efectos negativos de la osteonecrosis de los maxilares en la calidad de vida dependen de su estadio clínico. La enfermedad en estadios 2 y 3 afecta significativamente la calidad de vida debido a la gravedad de los síntomas. Una gran cantidad de autores describieron una mejora en la calidad de vida de los pacientes sometidos a cirugía incluso sin una cicatrización completa de la mucosa. Esta mejora también se observó en pacientes que desarrollaron una recurrencia de la enfermedad y al menos mejoraron del estadio 3 al estadio 1. Por lo tanto, se puede afirmar que la detección y el tratamiento tempranos de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos pueden minimizar el efecto negativo en la calidad de vida. (Bensi et al., 2021; Murphy & Mannion, 2020)

Como ya se mencionó previamente, múltiples autores continúan predicando el tratamiento conservador como principal arma terapéutica en el tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, de hecho, muchos autores continúan definiendo el éxito como mantener o mejorar el estadio de la enfermedad y no como lograr y mantener el cierre completo de la mucosa sobre el hueso. De múltiples estudios ahora se conoce que el tratamiento no quirúrgico logrará el cierre de la mucosa en menos del 20% de los casos, mientras que, la intervención quirúrgica, por otro lado, tiene la capacidad de lograr el cierre de la mucosa con altas tasas de éxito. Sin embargo, la gran mayoría de estos estudios han demostrado la respuesta quirúrgica favorable en pacientes expuestos a bifosfonatos mientras que existe muy poca evidencia científica relacionada a esta respuesta quirúrgica y los factores que influyen en el cierre mucoso relacionado con el denosumab. Palla y colaboradores en 2021 realizaron una revisión extensa en la literatura para determinar las tasas de éxito en los tratamientos quirúrgicos en pacientes expuestos a denosumab encontrando que la tasa de éxito quirúrgico de estos pacientes secundaria a denosumab en esta revisión fue en 16 de 20 pacientes 80,0%. Esta revisión identificó que la base de evidencia consta solo de 14 informes de casos y series de casos. Existe amplia literatura que evalúa el éxito quirúrgico y cierre mucoso relacionada a bifosfonatos que se encuentra en un rango entre el 80 al 95% de casos, siendo esta diferencia no significativa en términos estadísticos. Sin embargo, cabe recalcar que la evidencia que soporta al éxito de casos quirúrgicos en pacientes expuestos a denosumab es débil y por tanto se necesita de estudios más

amplios para corroborar lo expuesto por los autores mencionados previamente. (Palla et al., 2021)

A lo largo de los años ha habido informes de que la presencia o la colocación de implantes dentales puede iniciar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, particularmente en pacientes hospitalizados que se administran bifosfonatos por vía intravenosa. También se han publicado estudios que han descrito la enfermedad en pacientes que toman bifosfonatos por vía oral. Sin embargo, varios autores no han encontrado un mayor riesgo de que los implantes fallen en pacientes que toman bifosfonatos por vía oral. La asociación entre osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos y los implantes dentales aún se desconoce del todo, y no está claro si el uso de medicamentos antirresortivos es una contraindicación para la colocación de implantes dentales. Pichardo y colaboradores en un estudio retrospectivo realizado del 2003 al 2019 en los que encontraron 180 pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, 22 tenían implantes dentales, 18 de los cuales tenían implantes en el área necrótica y fueron incluidos en el estudio. A catorce pacientes se les colocaron los implantes antes de que se les administraran fármacos antirresortivos. Estos pacientes tenían implantes dentales osteointegrados y funcionales antes del inicio de la enfermedad. La media del tiempo de aparición de la enfermedad en este grupo fue de 24 meses después del inicio de la medicación antirresortiva. En algunos pacientes, los implantes ya se habían caído en el momento de la presentación como resultado de una periimplantitis extensa y pérdida ósea. Otros pacientes tenían periimplantitis típica con sangrado al sondaje, bolsas profundas e implantes móviles. En este grupo había un total de 34 implantes, de los cuales 26 se perdieron. Todos estos implantes estuvieron involucrados en el área de la necrosis. A cuatro pacientes se les colocaron implantes dentales mientras tomaban medicamentos antirresortivos y desarrollaron la enfermedad poco después de la colocación de los implantes con un promedio de tiempo de aparición de seis meses. Los resultados de este estudio confirmaron la hipótesis de que los implantes dentales pueden estar relacionados con el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares. Encontraron dos factores de riesgo importantes que fueron la periimplantitis y la colocación de implantes dentales ejerciendo el factor de trauma quirúrgico. Se registró periimplantitis que condujo a la enfermedad cuando los pacientes usaron fármacos antirresortivos después de la inserción de implantes.

También se observó con la colocación de implantes durante o después del tratamiento antirresortivo. Los resultados muestran que los implantes dentales osteointegrados y funcionales que están presentes al inicio del tratamiento antirresortivo pueden también iniciar el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares cuando hay periimplantitis. Finalmente, también se demostró que la colocación de implantes dentales mientras el paciente toma medicamentos antirresortivos condujo al desarrollo de la enfermedad inclusive en un menor tiempo. (Pichardo et al., 2020)

Existen múltiples terapias coadyuvantes que se han estudiado para el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, entre ellas se puede mencionar al oxígeno hiperbárico o los factores de crecimiento mencionados previamente de forma más amplia. Uno de los tratamientos que se están estudiando a la actualidad es el uso de la pentoxifilina en asociación con tocoferol que parece ser un prometedor según algunos autores y se está convirtiendo en una posible propuesta terapéutica. Así, en el estudio retrospectivo de Varoni et al. Del año 2021 y la revisión bibliográfica de Mainassara y col en 2022 cuyo objetivo fue evaluar los resultados clínicos de una estrategia combinada de manejo farmacológico y quirúrgico en pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Los autores administraron tratamiento farmacológico de 3 g de amoxicilina o 1.800 mg de clindamicina en caso de alergia asociada más clorhexidina, seguido de cirugía para eliminar el secuestro óseo. Los resultados primarios fueron la curación de la enfermedad a corto plazo 1 mes después de la cirugía y a largo plazo 3 meses después de la cirugía. Y en concordancia con el oncólogo del paciente, también se prescribieron pentoxifilina y tocoferol por vía oral (pentoxifilina 800 mg/día + tocoferol 800 UI/día), antes y/o después de la cirugía, según el caso clínico. Otro criterio de valoración fue la evaluación de las recurrencias durante el seguimiento a más largo plazo. Se incluyeron en el estudio 35 pacientes con un seguimiento promedio de 23,86 meses. Siete casos mostraron exfoliación espontánea del hueso necrótico durante el tratamiento farmacológico, que en un caso no requirió ninguna intervención adicional. Este enfoque terapéutico para el tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos basado en una estrategia terapéutica farmacológica y quirúrgica combinada mostró una alta tasa de curación y pocas recurrencias. Sin embargo, existe aún poca evidencia científica que represente como del todo exitosa esta terapia ya que no se cuenta con estudios con largas muestras de pacientes u

homogeneidad de la terapia administrada, por tanto, se requieren aún múltiples estudios aleatorizados y clínicos para definir a ciencia cierta la utilidad de esta combinación farmacológica. (Mainassara Chekaraou et al., 2022; Varoni et al., 2021)

6. CONCLUSIONES

- En la actualidad, además de los bifosfonatos, se han descubierto nuevos medicamentos asociados al desarrollo de esta enfermedad como son anticuerpos monoclonales como el denosumab, anti angiogénicos e inhibidores de la tirosina quinasa, todos ellos con características propias que inhiben el metabolismo y recambio óseo normal a distintos niveles o alteran la angiogénesis necesaria para este proceso fisiológico.
- La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos posee una etiología amplia y en algunos casos multifactorial asociada a varios medicamentos que alteran los procesos de homeostasis ósea y con factores agravantes de la enfermedad. Sin embargo, a 20 años de descubrir esta entidad que el único factor de riesgo predisponente lo representa el medicamento asociado a la enfermedad en sí.
- La clasificación de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos se sigue manteniendo en los 3 estadios previamente establecidos en 2014 y el estadio 0 para pacientes con signos no específicos sin tejido óseo necrótico expuesto. Se ha agregado el estadio de paciente en riesgo que representa al paciente asintomático expuesto previamente a alguno de los medicamentos conocidos como desencadenantes de la enfermedad.
- Las estrategias preventivas en el manejo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamento radican protocolos establecidos previo a la exposición a los medicamentos conocidos como causantes de la enfermedad que van desde la optimización de la higiene bucal, así como también la eliminación de posibles focos inflamatorios e infecciosos que podrían predisponer a una aparición temprana o tardía de la enfermedad. Finalmente, el éxito en el tratamiento de la enfermedad se determina de acuerdo al cierre mucoso sin exposición ósea o recidivas y dentro de esto el tratamiento quirúrgico es la opción que mejor se acerca a estos objetivos con un éxito reportado del 85%.

7. Referencias Bibliográficas:

- ABU-ID, M. H., WARNKE, P. H., GOTTSCHALK, J., SPRINGER, I., WILTFANG, J., ACIL, Y., RUSSO, P. A. J., & KREUSCH, T. (2008). "Bis-phosphy jaws" - High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 36(2), 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2007.06.008>
- Adornato, M. C., Morcos, I., & Rozanski, J. (2007). The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *Journal of the American Dental Association*, 138(7), 971–977. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0294>
- Bagan, L., Leopoldo-Rodado, M., Poveda-Roda, R., Murillo-Cortes, J., Diaz-Fernández, J. M., & Bagan, J. (2017). Grade of sclerosis in the contralateral mandibular area in osteonecrosis of the jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(2), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.09.025>
- Bayliss, L., Mahoney, D. J., & Monk, P. (2012). Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. In *Surgery* (Vol. 30, Issue 2, pp. 47–53). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2011.12.009>
- Bensi, C., Giovacchini, F., Lomurno, G., Eramo, S., Barraco, G., & Tullio, A. (2021). Quality of life in patients affected by medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. In *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* (Vol. 132, Issue 2, pp. 182–189). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.03.006>
- Burr, D. B. (2019). Bone Morphology and Organization. In *Basic and Applied Bone Biology* (pp. 3–26). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813259-3.00001-4>
- Carlson, E. R., & Basile, J. D. (2009). The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5 SUPPL.), 85–95. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.006>
- Carlson, E. R., & Schlott, B. J. (2014). Anti-Resorptive osteonecrosis of the jaws: Facts forgotten, questions answered, lessons learned. In *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* (Vol. 26, Issue 2, pp. 171–191). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2014.01.005>
- Del Fabbro, M., Gallesio, G., & Mozzati, M. (2015). Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. In *European Journal of Cancer* (Vol. 51, Issue 1, pp. 62–74). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.015>
- Fleisher, K. E., Kontio, R., & Otto, S. (2016). *Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)-a Guide to Research*.
- Freiberger, J. J. (2009). Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5 SUPPL.), 96–106. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.003>
- Freiberger, J. J., Padilla-Burgos, R., Chhoeu, A. H., Kraft, K. H., Boneta, O., Moon, R. E., & Piantadosi, C. A. (2007). Hyperbaric Oxygen Treatment and Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A Case

Series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(7), 1321–1327.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.03.019>

Fuchs, R. K., Thompson, W. R., & Warden, S. J. (2018). Bone biology. In *Bone Repair Biomaterials: Regeneration and Clinical Applications, Second Edition* (pp. 15–52). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102451-5.00002-0>

Herford, A. S., Miller, M., & Signorino, F. (2017). Maxillofacial Defects and the Use of Growth Factors. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 29(1), 75–88.
<https://doi.org/10.1016/j.coms.2016.08.006>

Kim, J. W., Kim, S. J., & Kim, M. R. (2014). Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A prospective feasibility study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(9), 854–859. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.07.256>

Kim, R. Y., Oh, J. H., Lee, B. S., Seo, Y. K., Hwang, S. J., & Kim, I. S. (2014). The effect of dose on rhBMP-2 signaling, delivered via collagen sponge, on osteoclast activation and invivo bone resorption. *Biomaterials*, 35(6), 1869–1881. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.029>

Kuroshima, S., Sasaki, M., & Sawase, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Journal of Oral Biosciences*, 61(2), 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.03.005>

Lieberman, J. R., & Friedlaender, G. E. (2005). *Bone regeneration and repair : biology and clinical applications*. Humana Press.

Lopes, D., Martins-Cruz, C., Oliveira, M. B., & Mano, J. F. (2018). Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. In *Biomaterials* (Vol. 185, pp. 240–275). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.09.028>

Mainassara Chekaraou, S., Essaket, S., & Chami, B. (2022). Is the combination of pentoxifylline and tocopherol really effective in the treatment of drug-induced osteonecrosis of the jaws? Literature review. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*, 8, 100345. <https://doi.org/10.1016/j.adoms.2022.100345>

Maluf, G., Caldas, R. J., & Silva Santos, P. S. (2018). Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(1), 88–96.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.06.004>

Marx, R. E. (2011). *Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws*.
www.quintpub.com

Marx, R. E. (2022). *Drug-induced osteonecrosis of the jaws : how to diagnose, prevent, and treat it*.

Melville, J. C., Mañón, V. A., Blackburn, C., & Young, S. (2019). Current Methods of Maxillofacial Tissue Engineering. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 31(4), 579–591.
<https://doi.org/10.1016/j.coms.2019.07.003>

Muraoka, H., Ito, K., Hirahara, N., Okada, S., Kondo, T., & Kaneda, T. (2021). The value of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 132(3), 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.04.003>

- Murphy, J., & Mannion, C. J. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaws and quality of life: review and structured analysis. In *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 58, Issue 6, pp. 619–624). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.03.010>
- Palla, B., Burian, E., Deek, A., Scott, C., Anderson, J., Callahan, N., & Carlson, E. R. (2021). Comparing the Surgical Response of Bisphosphonate-Related Versus Denosumab-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 79(5), 1045–1052. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.11.017>
- Pichardo, S. E. C., van der Hee, J. G., Fiocco, M., Appelman-Dijkstra, N. M., & van Merkesteyn, J. P. R. (2020). Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(7), 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.03.022>
- Ribeiro, G. H., Chrun, E. S., Dutra, K. L., Daniel, F. I., & Grando, L. J. (2018). Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. In *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* (Vol. 84, Issue 1, pp. 102–108). Elsevier Editora Ltda. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. In *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 80, Issue 5, pp. 920–943). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
- Sales, P. H. da H., Oliveira-Neto, O. B., de Lima, F. J. C., Carvalho, A. de A. T., & Leão, J. C. (2022). Effectiveness of rhBMP-2 versus iliac autogenous bone graft in reconstructive surgery of cleft patients: an umbrella review. In *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 60, Issue 6, pp. 723–730). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2021.12.001>
- Shapiro, F., & Wu, J. Y. (2019). Woven bone overview: Structural classification based on its integral role in developmental, repair and pathological bone formation throughout vertebrate groups. *European Cells and Materials*, 38, 137–167. <https://doi.org/10.22203/eCM.v038a11>
- Spagnoli, D. B., & Marx, R. E. (2011). Dental Implants and the Use of rhBMP-2. In *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* (Vol. 23, Issue 2, pp. 347–361). <https://doi.org/10.1016/j.coms.2011.02.003>
- Tahriri, M., Rasoulianboroujeni, M., Bader, R., Vashae, D., & Tayebi, L. (2017). Growth factors for oral and maxillofacial regeneration applications. In *Biomaterials for Oral and Dental Tissue Engineering*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100961-1.00013-X>
- Trento, G. S., Carvalho, P. H. A., Macedo, D. V., Gabrielli, M. A. C., Monnazzi, M. S., & Pereira-Filho, V. A. (2019). Titanium mesh associated with rhBMP-2 in alveolar ridge reconstruction. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 48, Issue 4, pp. 546–553). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.09.015>
- Uyanne, J., Calhoun, C. C., & Le, A. D. (2014). Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dental Clinics of North America*, 58(2), 369–384. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.006>

- Varoni, E. M., Lombardi, N., Villa, G., Pispero, A., Sardella, A., & Lodi, G. (2021). Conservative management of medication-related osteonecrosis of the jaws (Mronj): A retrospective cohort study. *Antibiotics*, *10*(2), 1–16. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020195>
- Wei, L. Y., Kok, S. H., Lee, Y. C., Chiu, W. Y., Wang, J. J., Cheng, S. J., Chang, H. H., & Lee, J. J. (2021). Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients using antiresorptive agent zoledronic acid. *Journal of the Formosan Medical Association*, *120*(8), 1572–1580. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.11.017>