

# TESIS DOCTORAL

Efectividad del legrado óseo  
quirúrgico como tratamiento  
de la osteoquimionerosis  
mandibular.

**Jordi Garcia Linares**

**Codirectores:**

Guillermo Raspall Martín

Javier Mareque Bueno

Antonio Manuel Vázquez Rodríguez



# Prólogo

La presente tesis es la culminación a 5 años de estudio sobre el manejo terapéutico quirúrgico de 49 pacientes visitados y tratados en el Servicio de Cirugía Oral y MáxiloFacial del Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, afectados de osteoquimionecrosis de los huesos maxilares inducida por fármacos tipo bifosfonatos.

La osteoquimionecrosis de los huesos maxilares inducida por fármacos tipo bifosfonatos es una patología de reciente detección (fue descrita por primera vez en el año 2003), que afecta de manera desigual a ambos huesos maxilares, siguiendo un curso crónico-recurrente.

Inicialmente, se recomendaron actitudes terapéuticas no quirúrgicas conservadoras, pero el progresivo incremento del número de pacientes afectados ha permitido iniciar estudios rigurosos, en los cuales se han detectado ciertas similitudes con otros tipos de necrosis óseas de tratamiento bien tipificado, abriéndose un nuevo camino, impensable hasta la fecha, como es la aplicación de actitudes terapéuticas quirúrgicas no sólo curativas, sino también reconstructivas mediante técnicas de injertos libres microvascularizados.

Las conclusiones del presente estudio dejan un campo abierto a la necesaria revisión y actualización de los actuales protocolos de tratamiento de la patología, que a nuestro entender han quedado obsoletos.

Guillermo Raspall

Javier Mareque

Antonio Manuel Vázquez

Esta tesis es un trabajo iniciado en el año 2006, y en este prólogo sólo quería dejar un breve espacio a mi Padre, Andreu Garcia Garcia, a quien hemos perdido en el año 2012, el más duro de nuestras vidas.

T'estimem

# Índice

	<u>Páginas</u>
-Introducción	
*Qué es la osteoquimionecrosis de los maxilares? -----	8
*Primeras noticias de la osteoquimionecrosis de los maxilares inducidas por bifosfonatos. -----	9
*Importancia de la enfermedad en el paciente. -----	11
*Los bifosfonatos: Actualización del tema. -----	16
*¿Por qué sólo se afectan los maxilares? -----	23
*La flora bucal. -----	25
*Los bifosfonatos se pautan para tratar diferentes patologías. -----	27
*El hueso: maxilares. -----	37
*Los bifosfonatos y el metabolismo óseo -----	45
*Osteoquimionecrosis. -----	51
*Recomendaciones de la SECOM -----	68
*Legrados óseos -----	76
-Efectividad del legrado óseo quirúrgico como tratamiento de la OQN mandibular	
*Objetivos -----	96
*Material y métodos -----	96
*Resultados -----	106
*Discusión -----	134
*Conclusiones -----	140
*Bibliografía -----	141

# Introducción

La osteoquimionecrosis de los maxilares (**OQN**) ha representado en los últimos años un motivo de alerta en todo el mundo de la odontología y la cirugía maxilofacial. Desde que se hizo eco en los últimos 7 años de la extensión de la enfermedad y de su importante prevalencia en los centros de cirugía maxilofacial y en algunos odontológicos, se han publicado gran cantidad de artículos explicando la frecuencia, tipos de bifosfonatos, tipo de tratamiento y resultados de las series estudiadas.

Es cierto que cada vez conocemos más el comportamiento de esta enfermedad, puesto que han sido fundamentales los primeros años de estudio de la enfermedad para ver los resultados de los tratamientos aplicados dado que la osteonecrosis de los maxilares tiene un comportamiento que tiende a la cronicidad. Si bien hay ciertas lesiones que hemos tratado con mucho éxito para el paciente, es cierto que todavía existen grandes lesiones maxilares que nos son difíciles de tener controladas, y suponen todavía un fracaso en el tratamiento de esta enfermedad.

Por otra parte, deberemos valorar el objetivo de nuestro tratamiento, dado que la curación ideal de las lesiones mandibulares sin dolor, ni signos de infección ósea ni exposición ósea oral entre otras sintomatologías no siempre es posible, y, a pesar de ello, a veces conseguimos tan sólo con el control de los signos de sobreinfección y la desaparición del dolor unos resultados que para el paciente ya son satisfactorios.

Es de especial importancia el conocimiento de las causas y factores predisponentes en la OQN puesto que en un paciente que ha tomado bifosfonatos, deberemos tener en cuenta varios factores como el tipo, vía y tiempo de administración del fármaco para poder realizar o no los procedimientos de cirugía oral, o lo que es más importante, los procedimientos dentales tan habituales en nuestro entorno y que pueden causar en estos pacientes de forma directa la aparición de esta enfermedad en los maxilares. La derivación del paciente desde el odontólogo a su cirujano maxilofacial es, en la actualidad, la mejor manera de poder ofrecer al paciente el mejor consejo para poder o no someterse a un procedimiento invasivo intraoral asumiendo o no, el riesgo de poder padecer OQN.

No debemos olvidar que en una proporción importante los pacientes que tratamos de osteonecrosis son mujeres que tienen un cáncer de mama con metástasis óseas **(1,2)**, y que por lo tanto tienen una importante carga emocional con una enfermedad oncológica que muy probablemente supondrá la causa de su muerte y que, por lo tanto, se trata de pacientes especiales tanto en el trato como en otros aspectos como la tolerancia al dolor o la percepción de la calidad de vida.

Cuando Marx diagnosticó los primeros casos de osteonecrosis mandibular y las relacionó con la toma de bifosfonatos, inicialmente pensó que había descubierto una nueva enfermedad, aunque tras la revisión bibliográfica de posibles casos parecidos se dio cuenta de que a finales del siglo XIX ya se describieron varios casos similares. Inicialmente fue difícil que la comunidad científica aceptara la relación entre osteonecrosis de los maxilares y la toma de bifosfonatos, pero tras ser publicado, fueron surgiendo otras series en otros lugares del mundo con las cuales se aceptó rápidamente la causalidad del evento iatrogénico **(3)**.

## Qué es la osteoquimionecrosis de los maxilares?

La osteoquimionecrosis de los maxilares es la patología ósea en los huesos maxilares en pacientes que no han recibido radioterapia en maxilar ni en mandíbula, en los cuales aparece una sintomatología de patología ósea que consiste la mayoría de veces en exposición ósea de más de 8 semanas de evolución y/o sintomatología infecciosa ósea con un cuadro de osteomielitis-osteitis en un paciente que de no ser por la toma de bifosfonatos no debería presentarla y que numerosas veces, va acompañada de dolor, supuración u otros signos de infección **(4)**.



*Exposición ósea en osteoquimionecrosis mandibular.*

La aparición de estas lesiones óseas puede ser espontánea, venir precedidas de una exodoncia unas semanas o meses anteriores o hallarse en el lecho de un implante dental o del segmento óseo donde se ha practicado una cirugía, por ejemplo, periodontal **(2)**.

La exodoncia es la relación causal más frecuente y la extracción de los cordales el más frecuente de los dientes donde se origina la patología **(5,6)**.

La osteoquimionecrosis tiene una sintomatología y signos determinados, y las pruebas complementarias también tendrán unas características que posteriormente explicaremos.



## Primeras noticias de la osteonecrosis de los maxilares inducidos por bifosfonatos.

La osteoquimionecrosis (OQN) de los maxilares en relación a los maxilares fue descrita por Marx en el año 2002. Los primeros casos fueron hallazgos de pacientes con exposición ósea que no curaba y, cuando se realizaba un legrado óseo, la exposición ósea empeoraba y devenía áreas de mayor exposición. Todos los pacientes de los primeros casos publicados recibían pamidronato para tratar metástasis óseas **(4)**.

La primera publicación se realizó en el año 2003 en el Journal of Oral and Maxillofacial Surgery por Marx, y se basaba en la descripción de 36 casos asociados a bifosfonatos endovenosos (pamidronato o zoledronato) **(3)**.

Inicialmente, y después de que la empresa farmacéutica Novartis examinara la serie y alguno de los paciente, negaron la posibilidad de relación bifosfonato-osteonecrosis debido a la amplia serie con la que habían trabajado en los estudios farmacológicos y la no aparición de esta complicación, y lo atribuyeron a la quimioterapia que habían recibido algunos pacientes junto a la administración de dexametasona que habían recibido aproximadamente un 55% de ellos.

Más tarde se publicaron otros estudios que vinculaban la aparición de osteoquimionecrosis de los maxilares a la toma también de quimioterápicos pero, fue Novartis en un estudio a doble ciego, quien demostró la relación de la osteoquimionecrosis con los bifosfonatos endovenosos. Realizaron un estudio a doble ciego con pacientes con metástasis óseas que recibían bifosfonatos endovenosos y quimioterapia y pacientes que sólo recibían tratamiento con quimioterapia. Los resultados de ese estudio es que sólo los pacientes que recibían bifosfonatos endovenosos sufrían la aparición de lesiones de osteoquimionecrosis con lo cual se evidenció la relación.

Los estudios previos desarrollados por Novartis fallaron debido a que los animales de estudio presentan una alta resistencia a los efectos químicos y mecánicos sobre el hueso. Por otro lado, Novartis declaró que ninguno de los 3600 pacientes estudiados con la toma de bifosfonatos presentó osteoquimionecrosis. Era falso puesto que no se imaginaron que los bifosfonatos podían afectar la boca y provocar exposición ósea, por lo tanto, no se

realizó específicamente ninguna exploración bucal por ningún odontólogo ni cirujano maxilofacial.

Para cerrar el debate del factor causante de osteoquimionerosis sólo hubo que observar el creciente número de pacientes con osteoporosis y tratados con Alendronato o Residronato que presentaron exposición ósea y que, obviamente, no estaban bajo tratamiento con esteroides ni con quimioterápicos.

Aunque la primera información de la aparición de exposición ósea en los maxilares data del año 2002 por Marx y Stern, ya más de 100 años antes se habían hallado en los Estados Unidos y en Gran Bretaña casos de trabajadores de las minas de fósforo que presentaron lesiones de exposición ósea que no se curaban en mandíbula. Se sospecha que la continua exposición de los trabajadores al aire con abundante cantidad de fosfatos producía en la mandíbula la misma afectación que la ahora producida por los bifosfonatos. La descripción de dichas lesiones fue descrita como “*Phosy jaw*” y fue publicada en el año 1899 en el *British Medical Journal*. (4)



*“Phosy jaw”, 1899*

*Exposición mandibular en un trabajador de las minas de fósforo en Inglaterra*

## Importancia de la enfermedad en el paciente

---

Como explicaremos posteriormente la mayor parte de pacientes con OQN son pacientes con enfermedad oncológica con diseminación metastásica de cáncer de mama. El hecho de que a una persona se le diagnostique un cáncer de mama, supone un gran impacto emocional. Este impacto se debe a un doble motivo; por un lado el cáncer sigue siendo una patología muy temida por la población. Esto se debe principalmente a la incertidumbre de su causa y de las posibilidades de curación. Asimismo, cada persona, según sus creencias, actitudes y comportamientos afrontará la enfermedad de un modo distinto **(7)**.

Por otro lado, las repercusiones que trae consigo esta dolencia son otro motivo de impacto emocional ya que afectan a la vida personal, familiar, social, laboral, de relación y sexual.

Cuando hablamos de cáncer debemos entender que hablamos de un concepto muy amplio y ambiguo. Cada localización de un cáncer tiene efectos muy distintos, no solo por sus repercusiones a nivel funcional y estético, sino también por el tipo de tratamiento que requiere y por su pronóstico. A este nivel debemos diferenciar tumores que afectan a la concepción de la imagen personal, visibles; y, por lo tanto, con una mayor perturbación personal, sexual y de relación. El cáncer de mama es uno de estos ejemplos, ya que las afectadas no solo temen al cáncer en si, sino que también sufren pensando en las consecuencias de una intervención quirúrgica que puede ser agresiva en cuanto a su imagen y otras consecuencias derivadas del tratamiento **(8)**.

Como es lógico, una mastectomía puede acarrear consecuencias muy negativas, con alteraciones a nivel de la autoestima, funcional y sexual. Incluso hay casos extremos en los que la percepción del propio se ve alterada en un síndrome denominado del medio cuerpo, por suerte poco frecuente, que consiste en las dificultades para aceptar la asimetría corporal derivada de la mastectomía **(8)**.

Las reacciones más frecuentes al diagnóstico de cáncer de mama son ansiedad, temor, desesperanza, tristeza, ira, abatimiento... Es entonces cuando se ponen en marcha mecanismos de afrontamiento como pueden ser la búsqueda de información, de apoyo social y emocional; la desconexión emocional, la aceptación o también la negación, el aislamiento, la renuncia a metas y objetivos **(8)**.

En plano social, la escuela, el trabajo o la comunidad son lugares de importancia clave en el desarrollo de esta enfermedad. Cuando a una persona de este entorno se le diagnostica cáncer, los comportamientos cambian. Es aquí donde esa persona debe encontrar todo el apoyo que necesita para poder continuar con su lucha contra esta enfermedad. El lugar de trabajo debe ser eso, un foco de apoyo para la afectada y no un lugar de discriminación; ya que el 23% de las mujeres con cáncer de mama no sólo han tenido que soportar las consecuencias biológicas sino también las sociales como la no readmisión en su puesto de trabajo, la reducción del mismo o el cambio de actividad.

La sexualidad constituye una preocupación real y vigente en muchos enfermos de cáncer, esta preocupación se deriva de los tratamientos y del impacto de esta enfermedad. Son numerosos los factores relacionados con el cáncer que puede interferir con la vida sexual del paciente y de su pareja. Síntomas y consecuencias de la enfermedad, como la anemia y la anorexia, pueden provocar debilidad y dificultar la actividad sexual, otras veces los tratamientos utilizados (drogas, radioterapia, intervenciones quirúrgicas) pueden producir efectos similares y hasta limitar considerablemente las relaciones sexuales. Asimismo, los factores psicológicos como la aparición de angustias y temores pueden deteriorar la personalidad reduciendo así las necesidades y motivaciones de la persona que los sufre. Ciertas secuelas como puede ser la práctica de una mastectomía produce sentimientos de desagrado hacia sí mismo y hacia la pareja, perturbando por tanto la función sexual **(7)**.

El poco deseo sexual es quizás la más compleja de todas las disfunciones sexuales. Algunos medicamentos antieméticos y opioides disminuyen el deseo sexual. Si a este sumamos que la lubricación y la expansión vaginal son reducidas las relaciones sexuales serán desagradables y dolorosas. Es entonces cuando la pareja debe ser un gran apoyo involucrándose en el proceso de la enfermedad y propulsando los cambios necesarios ante las nuevas situaciones **(7)**.

Factores que ayudan a sobrellevar la enfermedad:

La percepción que la mujer tenga del cáncer de mama y, por lo tanto, la respuesta que ella tenga, es determinante pero no fija, y puede ir modificándose la forma en la que se afronte. Existe una serie de factores que ayudan a salir de la enfermedad como lo son:(9,10)

#### 1.- FACTORES PERSONALES.

Podemos afirmar que las características individuales desempeñan una función indudable en la determinación tanto de como se percibe la enfermedad así como también de la manera en la que se enfrenta a esta situación, ya que, por ejemplo, el simple hecho de lograr que el paciente participe activamente en su proceso de adaptación y que quiera salir adelante, que tenga una actitud pasiva, que sea alegre, que tenga ganas de vivir y de hacer muchas cosas, en fin, de sobrepasar la enfermedad ya sea por su familia o por ella misma. Esta actitud tiende a producir resultados espectaculares en todas sus actividades cotidianas e incluso en la propagación de la supervivencia, según experiencias obtenidas con enfermos del cáncer .

#### 2.- APOYO SOCIAL.

Puesto que una enfermedad no solo perturba el desarrollo de las acciones del sujeto y se deterioran, sino también, las representaciones del cuerpo y de sí mismo; todo enfermo necesita “ser apoyado”, reafirmado y reasegurado, en este caso es evidente que las pacientes con cáncer de mama no son una excepción, ya que desafortunadamente, ellas experimentarán un dolor muy fuerte no sólo durante el tratamiento y post tratamiento, sino también durante el diagnóstico.

Es muy importante que las pacientes que tengan esta enfermedad, estén acompañadas cuando el médico les dé la noticia, ya que pondrán al paciente en un estado muy vulnerable y necesitará apoyo. Los estragos que hace la enfermedad en el cuerpo influyen en cómo los demás ejercen su influencia sobre la enferma y sobre todo el cómo la perciben. Así el ámbito social es extremadamente significativo y no sólo la asistencia médica brinda apoyo. El apoyo social, que es ayudar al paciente a seguir adelante no tanto profesionalmente, le permite a la paciente a que se desprenda de su rol de enfermo ante sí mismo y ante los demás. Con esto se certifica que: “a mayor apoyo social, menor probabilidad de desarrollar y agravar la enfermedad”.

### 3.- EL AFRONTAMIENTO.

El afrontamiento o coping, es el conjunto de todos los esfuerzos que la paciente con cáncer de mama, va a desarrollar, para hacer frente a todas las demandas abrumadoras o desbordantes que le traiga el cáncer en sí. Si estos esfuerzos resultan efectivos en la resolución de esta situación va a proporcionar alivio, recompensa, tranquilidad y hasta equilibrio así disminuirá el estrés que la enfermedad le provoca y se sentirá mucho mejor. Para llegar a lo anterior el paciente debe evaluar la situación enfrentándose a su dolor tanto físico como psicológico.

Se debería afrontar la enfermedad adjudicándose 3 funciones

- Hacer frente a las demandas del entorno.
- Crear el grado de motivación para hacer frente a las demandas.
- Mantener un estado de equilibrio psicológico para dirigir la energía y los resultados hacia las demandas externas.

Existen diversas formas en que una paciente pueda afrontar el cáncer (Bayes y Toro, 2000) entre ellas, está:

- Buscar información. (como una manera de combatir la incertidumbre).
- Atribución. (disminuir la incertidumbre, aumentar la sensación de control y atribuir los efectos negativos a causas concretas, no a personas).
- Afrontamiento activo. (el sujeto supone una postura en la cual busca encontrar soluciones a los problemas planteados).

### 4.- TERAPIA DE GRUPO.

Aunque desafortunadamente la terapia de grupo es utilizada por una minoría de la población, son amplios los beneficios en la reducción del malestar psicológico que causa el cáncer de mama. En estas terapias se conversa entre enfermos de cáncer de mama, en las cuales ellos comentan sus experiencias y así ayuda a vivir con menor dolor las fases por las cuales cada persona enferma tiene que vivir.

Los beneficios de la terapia de grupo son (Katz y Bender, 1976):

- La oportunidad de interactuar cara a cara entre sus miembros.
- Enfatiza la participación personal (opiniones, posibles soluciones).
- Su asistencia es totalmente voluntaria.
- Permite la comparación y resolución de los problemas en grupo.
- Ofrecen apoyo emocional.
- Por lo tanto hay una gran afectividad involucrada con la técnica a la hora de enfrentar su problemática psicológica que se pudieran presentar.

En definitiva, el diagnóstico de cáncer causa un gran impacto emocional que hace que la persona que sufre desarrolle unas actitudes y unas estrategias de afrontamiento para el control emocional. Es en este momento cuando el entorno ( familia, amigos, compañeros de trabajo ) deben ser el soporte, el foco de apoyo que esa persona necesita para seguir su lucha contra la enfermedad y que esta interfiera lo menos posible en sus actividades cotidianas.

La enfermedad oncológica, es, obviamente, más grave ya que llevará al paciente con gran probabilidad a ser su causa de defunción en un plazo variable; así pues, nos vemos obligados a ofrecerle a los pacientes durante lo que pueden ser todavía largos años de supervivencia una calidad de vida óptima.

A pesar de la complejidad de la afrontación del paciente a la enfermedad y de su gravedad vemos con cierta frecuencia, que ante la aparición de osteoquimionecrosis en una paciente con metástasis óseas, la primera causa de discomfort para la vida cotidiana de la paciente es en muchas ocasiones el dolor, supuración o exposición ósea intraoral causada por el tratamiento con bifosfonatos.

## Los bifosfonatos: Actualización del tema

---

Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato que tienen diferentes usos: se usan como agentes anti-placa dental en los dentífricos, como radionucleótido específico del hueso con Tecnecio-99m difosfonato de metileno (Tc 99m MDP). Presentan una evidente captación superior en los locus con mayor remodelado óseo como tumores, injertos óseos, o de manera normal en el maxilar y mandíbula.

El análogo de estas moléculas, el pirofosfato, es hidrolizado y eliminado de manera normal por los osteoclastos.

Los bifosfonatos, contrariamente, han sustituido un átomo de oxígeno por uno de carbono más molécula radical que impide que se pueda degradar de manera normal. Además, la sustitución de la cadena amino-terminal incrementa la potencia del fármaco y probablemente su toxicidad **(11)**.

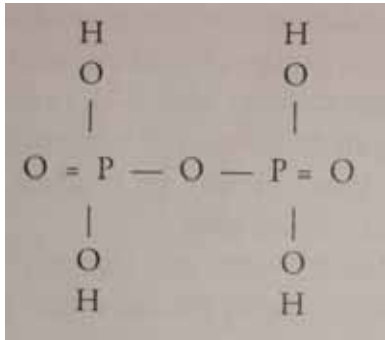
La molécula de etidronato fue la primera en ser introducida en el mercado allá en la década de los 1980. Se pautó fundamentalmente para tratar calcificaciones hipertróficas en lesiones óseas y para enfermos con la enfermedad de Paget **(4)**.

El bifosfonato con más volumen de prescripción es el *Fosamax* (alendronato). En el año 2003 se prescribieron 17 millones de recetas médicas para fosamax, y le sigue la medicación con *Actonel* (residronato) con 6 millones de recetas médicas también en el año 2003. Los bifosfonatos tienen un tiempo de vida medio de más de 10 años en el hueso, por lo que son fármacos cuyos efectos van a perdurar en los huesos durante un largo periodo de tiempo a pesar del abandono de la toma del bifosfonato.**(4)**

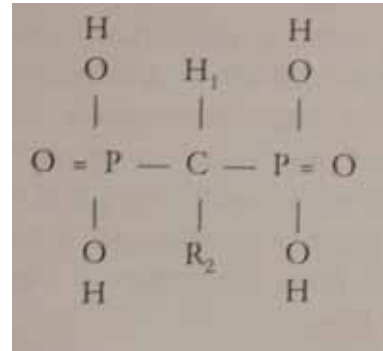
Los bifosfonatos son fármacos indicados para evitar la reabsorción ósea en diferentes enfermedades que la producen.



La diferencia entre los bifosfonatos y el pirofosfato radica, a nivel molecular, en un átomo de oxígeno que los bifosfonatos lo tienen sustituido por un átomo de carbono con radicales diferentes; según la composición de estos radicales, el fármaco tendrá diferente forma de administración, absorción, metabolismo y vida media **(2)**.



Molécula de pirofosfato



Molécula básica de los bifosfonatos

Los bifosfonatos se pueden clasificar de manera diferente según el criterio que tomemos:

#### A- Contenido de nitrógeno:

**1-NO:** fármacos con menor potencia

*\*Etidronato*

*\*Tiludronato*

**2-SI:** mayor potencia

*\*Alendronato*

*\*Residronato*

*\*Ibandronato*

*\*Pamidronato*

*\*Zoledronato*

## B- Vía de administración:

1-**Oral:** *Etidronato*

*Tiludronato*

*Alendronato*

*Residronato*

*Ibandronato*

2-**Intravenosos:** *Pamidronato*

*Zoledronato*

Los bifosfonatos intravenosos tienen una biodisponibilidad del 100% ya que no cruzan la barrera digestiva; los bifosfonatos orales, en cambio, presentan una biodisponibilidad del 1 al 10%, es decir, que tan sólo un 1-10% del fármaco administrado vía oral llegará a la circulación sistémica **(12)**.

Por otro lado, los fármacos endovenosos tienen una potencia más elevada que los orales. El pamidronato tiene hasta 5 veces más de potencia que el alendronato, y el zoledronato 10 veces más que el alendronato. De esta manera, podemos observar que los fármacos endovenosos van a acumular una toxicidad mucho más acusada que los orales **(12)**.

## C- Dosificación:

1-*Etidronato*: 300-750mg / 24h

2-*Tiludronato*: 400mg / 24h

3-*Alendronato*: 10mg / 24h o 70mg cada semana

4-*Residronato*: 5mg / 24h o 35mg cada semana

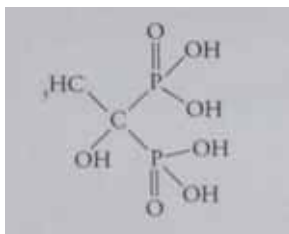
5-*Ibandronato*: 2.5mg/día o 150mg al mes

6-*Pamidronato*: 90mg / 3 semanas

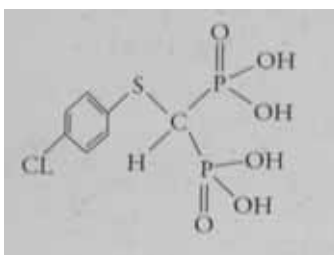
7-*Zoledronato*: 4mg / 3 semanas

D- Según el tipo de radical:

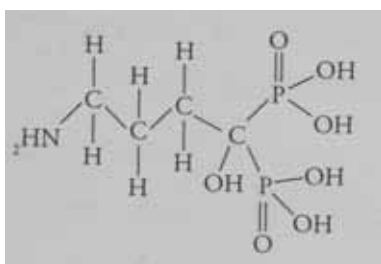
1-Grupo alquil corto: *Etidronato*



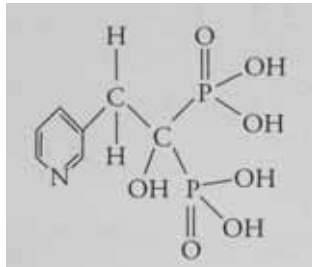
2-Cloro cíclico: *Tiludronato*



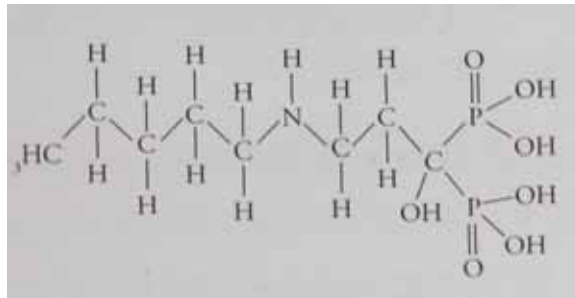
3-Grupo aminoterminal: *Alendronato*



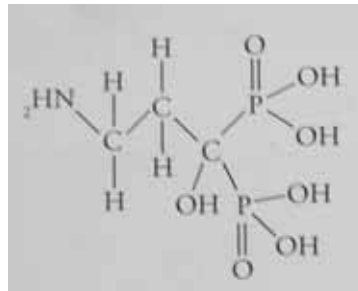
4-Nitrogeno cíclico: *Residronato*



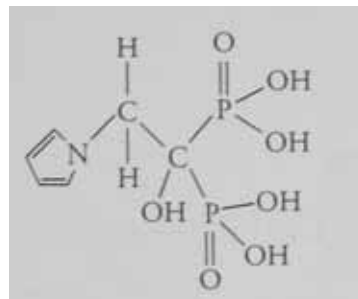
5-Cadena larga nitrogenada: *Ibandronato*



6-Grupo aminoterminal: *Pamidronato*



7-Nitrogeno cíclico: *Zoledronato*



El primer bifosfonato utilizado por vía endovenosa fue el *Aredia* (pamidronato), introducido en los años 90. Se pautaba para tratar las reabsorciones óseas del mieloma múltiple, metástasis de cáncer de mama, metástasis de cáncer de próstata así como hipercalcemia maligna. El pamidronato se administraba a una dosis de 90mg en infusión continua durante 15 minutos cada 3 o 4 semanas **(4)**.

Más tarde se introduciría el zoledronato (Zometa), que es un bifosfonato endovenoso más potente que el pamidronato y se administra en una dosis de 4mg cada 3 o 4 semanas.

Tanto el zoledronato como el pamidronato son unas 10.000 veces más potente que el bifosfonato oral menos potente, el etidronato. Además tienen también una vida media de unos 10 años e incluso más **(4)**.

La acción biológica principal de los bifosfonatos es inhibir la reabsorción ósea en el propio hueso y el “turnover” óseo.

El principio por el cual se inhibe el turnover óseo es la inhibición y la apoptosis consecuente de los osteoclastos **(13)**. A lo largo del tiempo de administrar los bifosfonatos ya sea por vía oral o endovenosa, el fármaco se va acumulando en el mineral óseo.

Más tarde, durante el remodelado óseo, los osteoclastos hidrolizan el hueso y absorben el bifosfonato. Si se observa la morfología de los osteoclastos después de que éstos reabsorban los bifosfonatos de la superficie ósea podremos observar como la célula modifica su conformación en el locus de la lacuna de reabsorción. Más tarde se separa de la superficie ósea donde estaba adherida y finalmente sufre un proceso de apoptosis **(4,13)**.

Al no efectuarse la reabsorción ósea, hay un decrecimiento de la presencia de proteínas inductoras de la formación del hueso como la proteína morfogenética (BMP) o las ILG1 e ILG 2. La consecuencia de ello es que el hueso no se reabsorbe; por lo tanto, el hueso no reabsorbido vive más de lo que estaba inicialmente programado. Los osteocitos, células que se encargan entre otras cosas del mantenimiento del hueso, añaden más mineral óseo al hueso afectado. Este efecto de hipermineralización se puede observar en algunas ortopantomografías con la esclerosis de la lámina dura y la esclerosis generalizada del hueso alveolar de los maxilares **(2,4)**.

## Farmacocinética de los bifosfonatos

Los bifosfonatos orales no tienen, al igual que la mayor parte de los fármacos administrados por vía entera, una biodisponibilidad del 100%. A lo largo del paso por el tracto digestivo, la mayor parte de los bifosfonatos no se absorben y sólo del 1 al 10% de la cantidad ingerida se absorbe por el intestino delgado.

Los bifosfonatos deben tomarse en ayunas de al menos 2 horas para tener una buena absorción intestinal, ya que si no buena parte del fármaco será excretado con las heces **(4)**.

Una vez en la circulación sanguínea, los bifosfonatos se acumulan en hueso en una proporción que oscila del 30 al 70% del fármaco,

El acúmulo de bifosfonatos en el hueso humano hace que aumente su concentración en los huesos. Dado que el fármaco provoca la apoptosis de los osteoclastos y éstos son los responsables de la reabsorción del fármaco en el hueso, se entra en un círculo vicioso en el que el fármaco se acumula en los huesos y no se puede reabsorber **(13)**.

## ¿Por qué sólo se afectan los maxilares?

---

Para saber por qué sólo se afectan los maxilares tras toma de bifosfonatos y no los demás huesos corporales debemos analizar varias características de su localización y de su metabolismo.

El ritmo metabólico de las crestas alveolares de maxilar y mandíbula es superior a las de cualquier otro hueso del cuerpo. De hecho, el metabolismo de remodelación es 10 veces mayor en la cresta alveolar que en la tibia, 5 veces superior que la mandíbula a la altura del canal dentario y 3.5 veces superior que la basal mandibular **(4)**.

La gammagrafía ósea marcada con tecnecio 99m capta con mayor intensidad el perfil de los maxilares que el de los otros huesos corporales, señalando una mayor captación del metabolito en éstos **(15)**.

Por lo tanto, ya que los bifosfonatos se incorporan a la matriz ósea y los reabsorben los osteoclastos durante el catabolismo óseo, el fármaco se acumulará en mayor medida en los maxilares, en concreto en cresta alveolar, y estará aquí en más concentración y por lo tanto con mayor toxicidad que en otros huesos corporales **(4)**.

Por otro lado, tanto mandíbula como maxilar superior están sometidos a microtraumatismos derivados de las fuerzas masticatorias y a los traumatismos con otros dientes o alimentos. La protección que tienen los huesos de un medio hostil como es la boca es débil; sólo una capa de encía lo separa y es fácil de dañar. También las prótesis dentales pueden malmeter la encía con presiones inadecuadas y asimétricas sobre cresta alveolar **(16)**.

Las exodoncias ocupan un apartado especial, ya que tras las exodoncias nos queda un alveolo denudado de tejido blando y a la espera de hacer un coágulo para posteriormente producir nuevamente hueso y tejido blando. Al estar dañado el mecanismo habitual de producción de hueso por afectación de osteoclastos y osteoblastos, las exodoncias son un factor precipitante de foco de osteonecrosis en los maxilares por incapacidad de sintetizar

nuevo hueso; no sólo eso sino que el coágulo que debería irse metabolizando en hueso es un foco de infección para estos pacientes, y, por lo tanto, un foco de osteoquimionecrosis **(5)**.

La cavidad bucal tiene una flora bacteriana mixta potencialmente patógena que puede provocar infecciones ya en los pacientes sin patología de base y que en estos pacientes ocasionarán mayor problema (osteítis, osteomielitis..) **(17)**



## La flora bucal

Los seres humanos sanos no presentan de forma habitual microorganismos en sus órganos internos. Sin embargo, en las superficies de contacto como la piel o mucosas de tracto respiratorio, digestivo y genitourinario habitan colonias de microorganismos de manera habitual. Las colonias de microorganismos evitan que otros gérmenes patógenos puedan colonizar fácilmente el organismo y forman parte, por lo tanto, del sistema defensivo del organismo.

Como hemos mencionado anteriormente, los gérmenes son uno de los factores por los que se desarrolla la OQN y por lo tanto debemos conocerlos. La mayor parte de estos organismos son bacterias aunque también forman parte algunos hongos eucariotas y protozoos.

En la siguiente tabla vamos a mostrar la flora bacteriana predominante en el hombre. La flora intestinal presenta similitudes importantes en la composición de bacterias con las del resto de la superficie corporal.**(18)**

BACTERIAS	Piel	Conjuntiva	Nariz	Faringe	Boca
Staphylococcus epidermidis	++	+	++	++	++
Staphylococcus aureus*	+	+/-	+	+	+
Streptococcus mitis				+	++
Streptococcus salivarius				++	++
Streptococcus mutans*				+	++
Enterococcus faecalis*				+/-	+

	Piel	Conjuntiva	Nariz	Faringe	Boca
Streptococcus pneumoniae*		+/-	+/-	+	+
Streptococcus viridans*				+	+
Streptococcus pyogenes*	+/-	+/-		+	+
Neisseria sp.		+	+	++	+
Neisseria meningitidis*			+	++	+
Enterobacteriaceae*(Escherichia coli)		+/-	+/-	+/-	+
Proteus sp.		+/-	+	+	+
Pseudomonas aeruginosa*				+/-	+/-
Haemophilus influenzae*		+/-	+	+	+
Lactobacillus sp.				+	++
Clostridium sp.*					+/-
Corynebacteria	++	+	++	+	+
Mycobacteria	+		+/-	+/-	
Actinomycetes				+	+
Spirochetes				+	++
Mycoplasmas				+	+

++ = cerca del 100 %    + = comunes (alrededor del 25%)    +/- = poco habituales (menos del 5%)    \* = patógenos potenciales

Los bifosfonatos se pautan para tratar diferentes patologías:

---

### Osteoporosis:

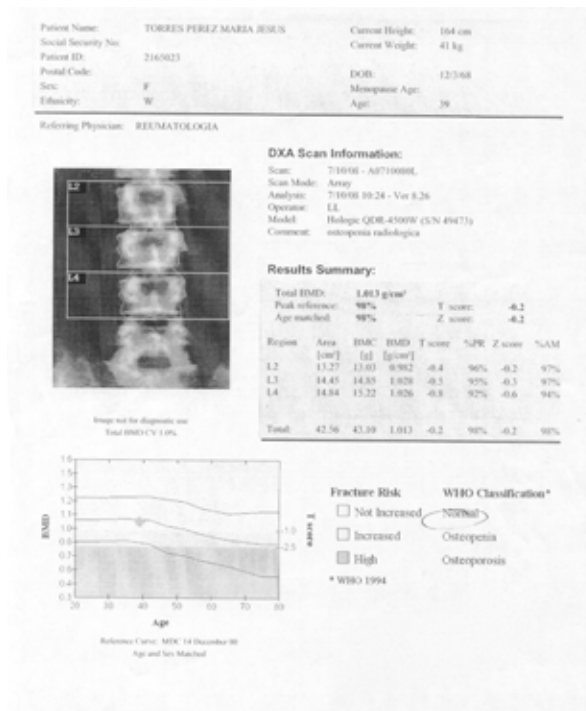
La osteoporosis es la pérdida anormal de densidad ósea que ocurre habitualmente en edades avanzadas, sobretudo en la mujer después de la menopausia, ya que la disminución del estímulo estrogénico va a facilitar la pérdida de matriz mineral ósea. Es una enfermedad que tiene como complicaciones principales la fractura ósea patológica, típicamente de cuerpos vertebrales o de cadera, pero también en otros huesos.

Sólo en Europa, una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de 50 años sufrirán una fractura patológica a causa de la osteoporosis a lo largo de su vida. A partir de los 45 años, las mujeres pasan más días en el hospital debido a la osteoporosis que a otras enfermedades, incluidas la diabetes y el cáncer de mama. Y, sin embargo, pese a estas cifras, más del 80% de los pacientes están sin tratamiento **(19)**.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) catalogó esta enfermedad como una "epidemia silenciosa". Estas fracturas se caracterizan porque el estímulo traumático es de una presión insuficiente para romper un hueso no patológico.

La pérdida ósea es continua y asintomática si no hay complicaciones. De esta manera, el diagnóstico de esta enfermedad es bajo un criterio arbitrario, habiendo sido establecido en más de 2.5 desviaciones estándar respecto a la curva de densidad ósea de una persona joven que se utiliza como valor de referencia **(13)**.

Las estimaciones señalan que el coste médico directo total de la osteoporosis en Europa supera los 36 billones de euros anuales, y se espera que aumente a 76,7 billones para 2050 (incremento de la población anciana) **(13)**.



Densitometría ósea

El tratamiento de la osteoporosis, pues, se convierte en una lucha preventiva para evitar la aparición de nuevas fracturas en el paciente. Los bifosfonatos orales han demostrado según estudios (*“REAL”, Sylvermann; comunicado en el Congreso de la Sociedad Española de investigaciones óseas y metabolismo mineral, SEIOMM, 2006*) disminuir la probabilidad de padecer fracturas óseas en pacientes con osteoporosis de hasta más de un 50%, incluso haciendo comparaciones entre diferentes bifosfonatos (*residronato, alendronato*).

El tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos se realiza habitualmente con alendronato, a dosis de 10mg/día o 70mg/semana, de manera continua; también se pauta el residronato aunque con mucha menor frecuencia **(19)**.

Actualmente hay millones de personas en tratamiento con bifosfonatos orales. Tan sólo un porcentaje de aproximadamente un 1/100000 personas en tratamiento con bifosfonatos orales van a desarrollar esta enfermedad, pero sobre un número de usuarios tan elevado se convierte en un número de pacientes considerable que sufren la afectación **(19)**.

## Mieloma Múltiple:

El mieloma múltiple es un cáncer que afecta la médula ósea que está causada por la proliferación de células plasmáticas. Es una enfermedad que está englobada dentro de las **gammapatías monoclonales**. La afectación por mieloma múltiple representa el 10% de los cánceres hematológicos, y afecta normalmente a adultos mayores de 50 años. **(20)**

La sintomatología de estos pacientes es secundaria a la hiperproliferación que tienen las células plasmáticas en la médula ósea:

1-**Anemia**: astenia, palidez cutánea, taquicardia.

2-**Dolor óseo**

3-**Fracturas óseas patológicas**

4-**Insuficiencia renal**

5-**Hipercalcemia**

6-Otras: vasculitis, Raynaud, acrocianosis..

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante una analítica general y un diagnóstico de confirmación mediante biopsia de médula ósea. Actualmente se realiza análisis de citometría de flujo, citogenética y biología molecular para poder valorar los factores pronósticos.**(20)**

El tratamiento en estos pacientes dependerá de los factores pronósticos de la enfermedad, pero puede variar desde la observación y seguimiento en las afectaciones más leves, a quimioterapia cuando hay diseminación, con una supervivencia a los 5 años menor del 30%, radioterapia cuando hay afectaciones o dolores óseos focales o el trasplante de médula ósea, muy eficaz cuando está indicada. El tratamiento con bifosfonatos endovenosos (zoledronato) está destinado a disminuir la incidencia de fracturas patológicas óseas en estos enfermos, disminuyendo la afectación que el cáncer desarrolla a lo largo de los hueso **(21)**.

## Cáncer de mama

El cáncer de mama supone la primera causa de muerte de mujeres en la franja de edad entre los 45 y 55 años. En España se diagnostican cada año unos 15000 nuevos casos, y la tasa de curación en nuestro país se sitúa entorno al 60 %. Las recaídas en pacientes sin afectación ganglionar son del 30%, mientras que las pacientes con afectación de más de 10 ganglios presentan una tasa de recaída mayor al 90%. La detección precoz del cáncer de mama es fundamental puesto que la tasa de curación en estos casos es mayor del 90% **(22)**.

La mayor parte de nódulos mamarios no son cáncer, sino formaciones fibroquísticas o tumores benignos, que no presentan un aumento de probabilidad de presentar posteriormente tumores malignos. Existen diferentes tipos de cáncer de mama:**(23)**

**1-Carcinoma ductal in situ:** cáncer de los conductos mamarios, normalmente muy localizado y que llega a una tasa de curación de prácticamente el 100%

**2-Carcinoma ductal infiltrante:** se inicia en el conducto mamario y lo atraviesa llegando al tejido adiposo mamario y pudiendo llegar de esta manera a diseminarse por otras partes del cuerpo, es el más frecuente de los carcinomas de mama (80%).

**3-Carcinoma lobular in situ:** se origina en los lóbulos mamarios y una vez extirpado es imprescindible un estricto control anual para controlar la posible aparición de nuevas tumoraciones. Suele aparecer antes de la menopausia.

**4-Carcinoma lobular infiltrante:** se inicia en las glándulas mamarias y se extiende al tejido adiposo subyacente. Representa el 10-15% de los cánceres de mama y es más difícil de detectar mediante mamografías.

**5-Carcinoma inflamatorio:** es poco frecuente (<1%), agresivo y de rápido crecimiento. Engrosa y enrojece la piel del seno, con un aspecto ahuecado como si fuera la piel de una naranja.

La sintomatología del cáncer de mama es principalmente el hallazgo de un bulto en la mama, más frecuentemente en el cuadrante superoexterno. Otras sintomatologías son(23):

- Tirantez de la piel.
- Dolor o retracción del pezón.
- Irritación o hendiduras en la piel.
- Inflamación de una parte del seno.
- Enrojecimiento o descamación de la piel o del pezón.
- Secreción de material extraño por el pezón.

Para un correcto diagnóstico precoz del cáncer es necesaria la autoexploración mensual de las pacientes, después de la menstruación, haciendo incidencia en el cuadrante superoexterno y en los ganglios linfáticos. Ante cualquier cambio o duda se debe consultar con el ginecólogo.



*Exploración en espiral para detectar lesiones precoces*

Las mamografías son radiografías de baja radiación que se deben realizar de manera anual a partir de los 40 años para detectar lesiones precoces.

El TAC torácico nos servirá para detectar lesiones a distancia.

El tratamiento del cáncer de mama se realiza mediante excisión quirúrgica (tumorectomía, cuadrantectomía, mastectomía, linfadenectomía, ganglio centinela) según el tamaño y extensión. Posteriormente a las mastectomías se suele reconstruir con prótesis mamarias. La radioterapia se utiliza para disminuir el número de células cancerosas. Puede ser pre o post quirúrgica.

El uso de la quimioterapia en estos tumores puede ser neoadyuvante o adyuvante, la duración del tratamiento es de unos 3 a 6 meses y presentan efectos secundarios que frecuentemente son muy molestos:

- Náuseas y vómitos*
- Anorexia*
- Halopécia*
- Aftas bucales*
- Astenia*
- Infecciones*
- Cambios en la menstruación*
- Hematomas*

La terapia hormonal consiste en fármacos que bloquean la acción de las hormonas que estimulan el crecimiento tumoral. Sólo se utilizan en los pacientes con receptores hormonales positivo (60-70% de los pacientes)(10)

El tratamiento con bifosfonatos está destinado a las pacientes que padecen metástasis óseas.

El zoledronato se utiliza desde hace unos pocos años para atenuar el avance de las metástasis del cáncer que invaden hueso.(23)

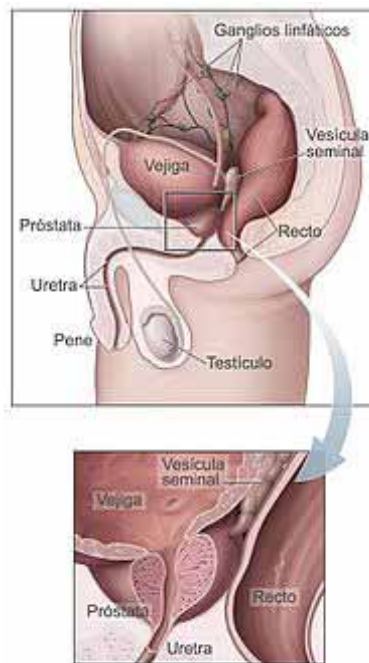


## Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más común en el hombre, sin embargo, muchos hombres que tienen cáncer de próstata no llegan nunca a tener síntomas ni serán tratados. Uno de cada 6 hombres será diagnosticado de cáncer de próstata durante toda su vida, sin embargo, sólo uno de cada 32 morirá a causa de ello. El riesgo de padecer cáncer de próstata aumenta a partir de los 50 años. **(24)**

La mortalidad específica por cáncer de próstata es baja; es decir, sin tener en cuenta las muertes por otras causas, la supervivencia del cáncer de próstata incluyendo todos los estadios es del 97% los 5 primeros años, y disminuye hasta el 79% a los 10 años.

La sintomatología más frecuente es el dolor, la micción dificultosa y la disfunción eréctil. Diversos factores, entre ellos la dieta y la genética, se han visto implicados en la aparición de este tipo de cáncer, aunque no existen medidas preventivas suficientes para poder disminuir claramente su incidencia.**(25)**



*Anatomía de la región pélvica*

Para diagnosticar tumores prostáticos es necesario realizar un tacto rectal como parte de la exploración y en la cual podemos hallar una glándula prostática aumentada de tamaño o con nódulos.

Se debe valorar conjuntamente el *prostate-specific antigen* (PSA) cuyo valor puede estar también aumentado.

La prueba complementaria más definitiva para confirmar o descartar el diagnóstico es la biopsia de glándula prostática.

Más del 99 % de los cánceres de próstata son adenocarcinomas; es raro la presencia de sarcomas, carcinoma de células transicionales, de células pequeñas, epidermoides o escamosos. Sin embargo, la próstata puede albergar neoplasias de otros orígenes, así como metástasis de pulmón, vejiga, colon y melanoma.**(24)**

El cáncer de próstata tiende a localizarse en la periferia de la glándula invadiendo la cápsula del órgano, con lo que hace en la mayoría de ellos prácticamente imposible la resección transuretral del tumor. Contrariamente al cáncer de próstata, la hipertrofia benigna de próstata tiene una localización más central y sin invadir la cápsula prostática.

Para poder llegar a un diagnóstico precoz, es recomendable (*Sociedad Americana del Cáncer*) realizar desde los 50 años una determinación anual de PSA. En los pacientes con alto riesgo, como los afroamericanos, o los pacientes con familiares de primer grado diagnosticados de cáncer de próstata deberían hacerse la determinación del PSA a partir de los 45 años.**(24)**

El antígeno prostático específico (PSA) es una sustancia proteica sintetizada por la próstata normal y cuya función es la disolución del coágulo seminal. Su producción depende de la presencia de andrógenos y del tamaño de la glándula prostática. Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata. Una pequeñísima parte de este PSA pasa a la circulación sanguínea y es precisamente este PSA que pasa a la sangre el que se mide para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata. Los niveles en sangre de PSA en los varones sanos son muy bajos, del orden de millones de veces menos que en el semen, y se elevan en la enfermedad prostática. Los valores de referencia para el PSA sérico varían según los distintos laboratorios, aunque normalmente éstos se sitúan en 4 ng/mL. El punto de corte de los niveles normales también aumenta según la edad del paciente. De esta forma, unos niveles de PSA séricos de 4 ng/mL pueden considerarse elevados en una persona de 50 años y ser normal en una de 80 años. Los niveles de PSA oscilan de forma aleatoria del orden de un 15% en un

mismo individuo. Así, un análisis de PSA de 3 ng/mL se puede repetir en otra ocasión y podría dar un resultado de 3,2 ó 2,8 ng/mL de forma natural. En un paciente hospitalizado, los niveles pueden disminuir hasta un 50%. Aunque el PSA es más abundante en el semen, una pequeña proporción se encuentra también en la sangre. La mayoría de los hombres tienen niveles de PSA por debajo de 4 nanogramos por mililitro de sangre. El nivel de PSA sérico es la prueba más sensible para detectar precozmente el cáncer de próstata, ya que se eleva en el 65% de los casos aproximadamente.

El tacto rectal representa un buen complemento a la determinación de PSA, puesto que se pueden detectar tumores PSA negativos sólo con la palpación, y también poder determinar si el tumor ha sobrepasado el límite de la glándula prostática así como detectar recidivas después de un tratamiento.

La ecografía prostática transrectal es una prueba complementaria necesaria cuando el PSA está elevado o cuando el tacto rectal es positivo. Se utiliza principalmente para poder puncionar la tumoración, que se capta generalmente como una señal hipoecoica alojada en la periferia de la glándula.

La realización de la biopsia puede no ser positiva, y en pacientes con indicio de tumoración pueden ser necesarias varias tomas de biopsia. Una vez analizado, el patólogo en función de las características citológicas de la muestra la clasifica según la **clasificación de Gleason** (2 estirpes celulares representativas con una puntuación de 1 a 5, sumando la puntuación final de 2 a 10)

- **Puntuación 2-4.** Tumor bien diferenciado.
- **Puntuación 5-6.** Tumor medianamente diferenciado.
- **Puntuación 7-10.** Tumor poco diferenciado o indiferenciado.

El tratamiento del cáncer de próstata debe ser aplicado teniendo en cuenta las características particulares tanto del tumor a tratar como del paciente.(25)

**-Conducta expectante:** para tumores pequeños, de crecimiento lento, generalmente en pacientes mayores de 80 años.

**-Cirugía:** la prostatectomía radical se realiza con intención curativa. Generalmente se efectúa en pacientes < de 70 años. Se realiza en pacientes con tumores intraglandulares que no tengan un gran tamaño mediante laparotomía suprapúbica. La reciente introducción de ingeniería robótica como el “daVinci” supone actualmente el procedimiento quirúrgico más demandado en los Estados Unidos debido a la disminución de complicaciones post-quirúrgicas.

**-Radioterapia:** está principalmente indicada en pacientes con tumores glandulares confinados a la próstata con resultados similares a la cirugía; se reserva generalmente a pacientes entre 70 y 80 años con contraindicaciones quirúrgicas. Se puede utilizar también en pacientes con tumores de gran tamaño para intentar reducir síntomas presentes o futuros.

**-Criocirugía:** existen en España tan sólo unos pocos centros donde se realice, se emplea en tumores localizados congelando el tejido con una sonda de metal.

**-Bloqueo hormonal androgénico:** la testosterona estimula el crecimiento de las células tumorales, se puede utilizar en diferentes fases del tratamiento según su planificación.

**-Quimioterapia:** se utiliza sobretodo cuando el tumor ha sobrepasado la glándula y es hormono resistente. La quimioterapia puede ser oral o endovenosa, y no se administra en tumores incipientes. Es útil para reducir el tamaño del tumor y el dolor.

**-Bifosfonatos:** el ácido zoledrónico se utiliza para disminuir el avance de metástasis óseas en el hueso así como paliar el dolor.

## El Hueso: maxilares

---

El hueso es un órgano formado por agua en una proporción del 25%, un 45% de materiales minerales como el fosfato y el carbonato cálcico y un 30% de materia orgánica como colágeno o las células que habitan en el tejido óseo como osteoblastos, osteoclastos, fibroblastos y macrófagos principalmente. **(18)**

En este órgano, metabólicamente muy activo, vamos a hallar la acción de los bifosfonatos así como el mecanismo fisiopatológico con el que se va a producir la osteoquimionerosis. Vamos a describir inicialmente los tipos de hueso, así como su conformación, tipos de formación ósea y componentes principales del metabolismo óseo normal.

Hay dos tipos de tejido óseo principalmente, el hueso compacto o cortical y el hueso medular:**(18)**

**-HUESO COMPACTO:** el hueso cortical o compacto es de naturaleza más dura y resistente; forma la diáfisis en huesos largos, es decir, la región intermetáfisaria de forma alargada que deberá soportar de mayor manera las fuerzas de tracción, compresión y torsión. Aparecen como una masa sólida y continua cuya estructura solamente se ve al microscopio óptico. Su matriz ósea mineralizada está depositada en laminillas, entre estas se ubican las lagunas con los osteocitos (cada laguna con el osteocito es llamada osteoplasto), desde cada una se irradian canalículos (conductillos muy delgados), ramificados que las comunican y permiten la nutrición de los osteocitos (recordemos que esto es importante ya que los osteocitos se encuentran rodeados de matriz mineralizada que no permite la difusión de nutrientes al osteocito). Las laminillas se disponen de 3 formas:

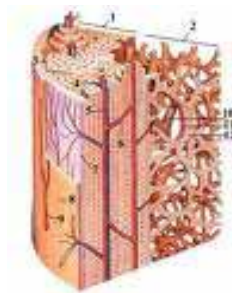
**1-Concéntricamente** alrededor de un canal longitudinal vascular (llamado conducto de Havers), que contiene capilares, vénulas postcapilares y a veces arteriolas, formando estructuras cilíndricas llamadas osteonas o sistemas haversianos visibles al microscopio óptico.

**2-Entre las osteonas** se disponen de forma angular formando los sistemas intersticiales separados de las osteonas por las llamadas líneas de cemento (capa de matriz ósea pobres en fibras colágeno que no son atravesados

por estos canalículos, o sea que no poseen elementos vasculares; todo esto es observable al microscopio óptico).

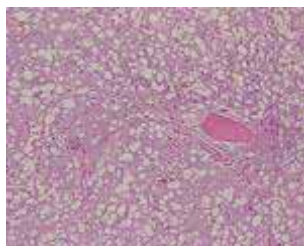
**3-**Por debajo del periostio sobre su superficie interna, y por debajo del endostio se ubican alrededor de la circunferencia del tallo de forma extendida las laminillas circunferenciales externas e internas (paralelas a la superficie).

Los canales haversianos comunican entre sí con la superficie o la cavidad medular por canales transversales u oblicuos llamados canales perforantes o de Volkmann que poseen vasos que vienen del periostio y del endostio más grandes que los de las osteonas que comunican entre ellas. Al microscopio óptico es difícil reconocerlos porque no se encuentran rodeados de láminas concéntricas.



*Imagen hueso cortical (exterior) y esponjoso (interior)*

**-HUESO ESPONJOSO:** El hueso esponjoso no contiene osteonas, sino que las láminas intersticiales están de forma irregular formando unas placas llamadas trabéculas. Estas placas forman una estructura esponjosa dejando huecos llenos de la médula ósea roja. Dentro de las trabéculas están los osteocitos, los vasos sanguíneos penetran directamente en el hueso esponjoso y permiten el intercambio de nutrientes con los osteocitos. El hueso esponjoso es constituyente de las epífisis de los huesos largos y del interior de otros huesos.



*Imagen anatomopatológica de hueso esponjoso*

Este tipo de hueso ofrece menor resistencia a las agresiones mecánicas recibidas por el hueso, y a la vez impiden que, si todo el hueso estuviera formado por hueso cortical, el peso de éste sería muy superior dificultando así las actividades motrices y produciendo una desadaptación del órgano así como del individuo al entorno.

El hueso tiene dos vías de formación: la directa o osificación intramembranosa y la indirecta o osificación endocondral:

### Osificación intramembranosa (o directa).

Tiene lugar directamente en el tejido conjuntivo. Por este proceso se forman los huesos planos de la bóveda del cráneo: hueso frontal, hueso occipital, hueso parietal y hueso temporal. El mesénquima se condensa en conjuntivo vascularizado en el cuál las células están unidas por largas prolongaciones y en los espacios intercelulares se depositan haces de colágeno orientados al azar que quedan incluidos en la matriz (gel poco denso). La primera señal de formación ósea es la aparición de bandas de matriz eosinófila más densas que se depositan equidistantemente de los vasos sanguíneos que forman la red. Las células se agrandan y se reúnen sobre las trabéculas, adquieren forma cuboidea o cilíndrica y permanecen unidas por prolongaciones cortas, se hacen más basófilas transformándose en osteoblastos que depositan matriz osteoide no calcificada. Las trabéculas se hacen más gruesas, se secreta colágeno que forma fibras orientadas al azar formando hueso reticular (colágeno corre en todas las direcciones). Se depositan sales de calcio sobre la matriz (calcificación). Debido al engrosamiento trabecular los osteoblastos quedan atrapados en lagunas y se convierten en osteocitos que se conectan con los osteoblastos de la superficie por medio de los canalículos. El número de osteoblastos se mantiene por la diferenciación de células primitivas del tejido conjuntivo laxo. En las áreas de esponjosa que debe convertirse en hueso compacto las trabéculas siguen engrosándose hasta que desaparecen los espacios que rodean los vasos sanguíneos. Las fibras de colágeno se vuelven más ordenadas y llegan a parecerse al hueso laminar pero no lo son. Donde persiste el esponjoso termina el engrosamiento trabecular y el tejido vascular interpuesto se transforma en tejido hematopoyético. El tejido conjuntivo se transforma en el periostio. Los osteoblastos superficiales se transforman en células de aspecto fibroblástico que persisten como elementos osteoprogenitores en reposo ubicados en el endostio o el periostio pudiéndose transformar de vuelta en osteoblastos si son provocados.

## Osificación endocondral (o indirecta).

La sustitución de cartílago por hueso se denomina osificación endocondral. Aunque la mayoría de los huesos del cuerpo se forman de esta manera, el proceso se puede apreciar mejor en los huesos más largos, lo que se lleva a cabo de la manera siguiente:

**1.- Desarrollo del modelo cartilaginoso:** En el sitio donde se formará el hueso, las células mesenquimatosas se agrupan según la forma que tendrá el futuro hueso. Dichas células se diferencian en condroblastos, que producen una matriz cartilaginosa, de tal suerte que el modelo se compone de cartílago hialino. Además se desarrolla una membrana llamada pericondrio, alrededor del modelo cartilaginoso.

**2.- Crecimiento del modelo cartilaginoso:** Cuando los condroblastos quedan ubicados en las capas profundas de la matriz cartilaginosa, se les llama condrocitos. El modelo cartilaginoso crece en sentido longitudinal por división celular continua de los condrocitos, acompañada de secreción adicional de matriz cartilaginosa. Este proceso genera un aumento de longitud que se llama crecimiento intersticial (o sea, desde dentro). En contraste, el incremento en el grosor del cartílago se debe principalmente a la adición de matriz en la periferia del modelo por nuevos condroblastos, los cuales evolucionan a partir del pericondrio. A este tipo de desarrollo por depósito de matriz sobre la superficie cartilaginosa se le llama desarrollo por aposición. Al continuar el crecimiento del modelo cartilaginoso, se hipertrofian los condrocitos de su región central, probablemente en virtud de que acumulan glucógeno para la producción de ATP y de que sintetizan enzimas que catalizarán las reacciones químicas. Algunas de las células hipertróficas explotan y liberan su contenido, lo que modifica el pH de la matriz, este cambio activa la calcificación. Otros condrocitos del cartílago en calcificación mueren porque la matriz ya no difunde los nutrientes con rapidez suficiente. Al ocurrir esto, se forman lagunas que tarde o temprano se fusionan para formar cavidades pequeñas.

**3.- Desarrollo del centro de osificación primario:** Una arteria nutricia penetra en el pericondrio y en el modelo cartilaginoso en calcificación a través de un agujero nutricio en la región central del modelo cartilaginoso, lo cual estimula que las células osteógenicas del pericondrio se diferencien en



osteoblastos. Estas células secretan, bajo el pericondrio, una lámina delgada de hueso compacto, llamada collar de matriz ósea. Cuando el pericondrio empieza a formar tejido óseo, se le conoce como periostio. Cerca del centro del modelo crecen capilares periósticos en el cartílago calcificado en desintegración. El conjunto de estos vasos y sus correspondientes osteoblastos, osteoclastos y células de la médula ósea roja recibe el nombre de brote perióstico o yema perióstica. Al crecer en el modelo cartilaginoso, los capilares inducen el crecimiento de un centro de osificación primario, región en que el tejido óseo sustituye la mayor parte del cartílago. Luego los osteoblastos comienzan a depositar matriz ósea sobre los residuos del cartílago calcificado, con lo que se forman las trabéculas del hueso esponjoso. A medida que el centro de osificación se alarga hacia los extremos del hueso, los osteoclastos destruyen las trabéculas recién formadas. De este modo se forma la cavidad medular, en el centro del modelo, la cual se llena después con médula ósea roja. La osificación primaria principia en la superficie exterior del hueso y avanza hacia el interior.

**4.- Desarrollo de los centros de osificación secundarios:** La diáfisis, que al principio era una masa sólida de cartílago hialino, es reemplazada por hueso compacto, cuyo centro contiene la cavidad llena de médula ósea roja. Cuando los vasos sanguíneos penetran la epífisis, se forman los centros de osificación secundarios, por lo regular hacia el momento del nacimiento. La formación de hueso es similar a la que tiene lugar en los centros de osificación primarios; sin embargo, se diferencia en que el tejido esponjoso permanece en el interior de la epífisis (no se forma la cavidad medular). La osificación secundaria se inicia en el centro de la epífisis y prosigue hacia el exterior, en dirección a la superficie externa del hueso.

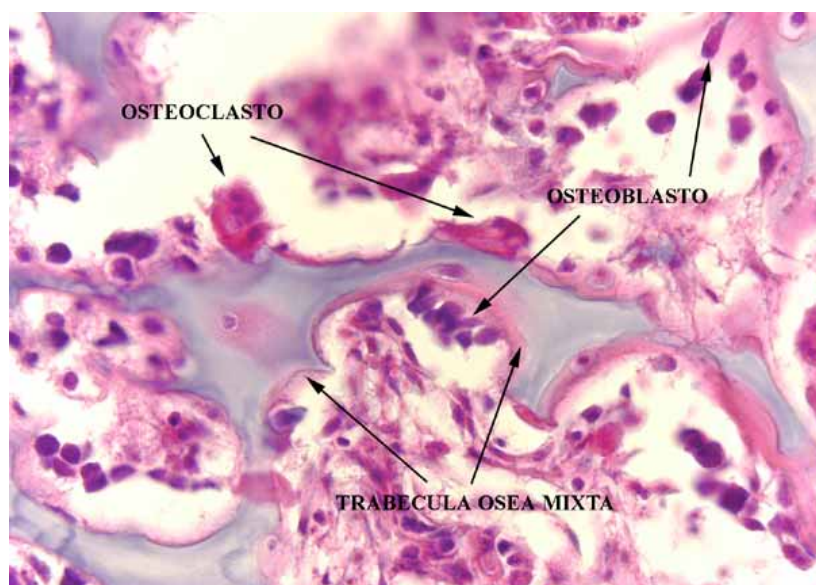
**5.- Formación del cartílago articular y de la placa epifisaria:** El cartílago hialino que cubre las epífisis se convierte en cartílago articular. Durante la niñez y la adolescencia se conserva cartílago hialino entre la diáfisis y las epífisis, el cual se conoce como placa epifisaria y es la que permite el crecimiento longitudinal de los huesos largos.

Los minerales una vez depositados en el hueso maduro no son un tejido fijo e inerte en el hueso sano sino que son sometidos a un proceso de remodelado óseo por parte de las células que se encargan de ello, principalmente los osteoclastos y osteoblastos.

Los **osteoblastos** son células del hueso, sintetizadoras del tejido óseo, por lo que están involucradas en el desarrollo y el crecimiento de los huesos. El desarrollo de los osteoblastos se ve influenciado por distintos factores que estimulan su formación como la hormona paratiroidea y la vitamina D. Se disponen en el frente formador de hueso, en una capa epitelioide de células cuboideas o cilíndricas bajas. El núcleo, con nucléolo único, está muy desarrollado, situado con frecuencia en el extremo de la célula más distante de la superficie ósea. Además contienen un aparato de Golgi bien desarrollado, con numerosas mitocondrias, con abundante retículo endoplasmático rugoso que confiere un color intensamente basófilo al citoplasma.

Los osteoblastos proceden de células osteoprogenitoras provenientes del periostio y en la médula ósea que son inducidos a la diferenciación a través de distintos factores de crecimiento, particularmente como proteínas morfogenéticas del hueso. Otras señales de activación de los osteoclastos vienen directamente por señales químicas emitidas por los osteoclastos, dando lugar a un estímulo de actividad osteoblástica en las lagunas óseas donde los osteoclastos han estado degradando el hueso. Las células de osteoprogenitoras expresan el factor Cbfa1/Runx2. Una vez que los osteoprogenitores inician la diferenciación, comienzan a expresar una gama de otros componentes del hueso incluyendo Colágeno, Fosfatasa alcalina, osteocalcina, osteonectina entre otros.

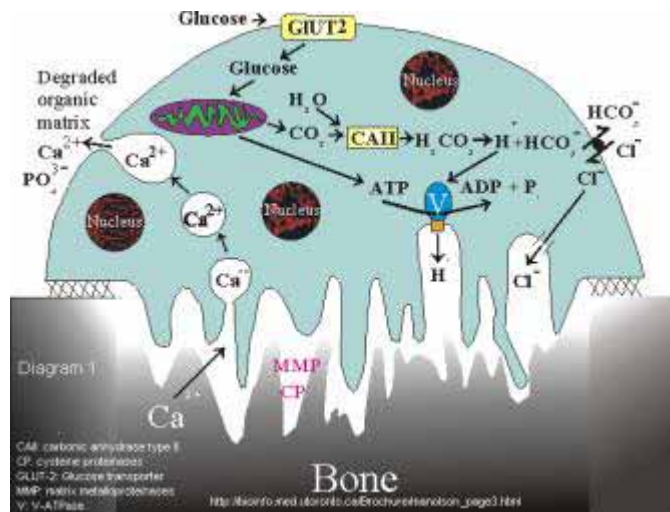
Otros factores del crecimiento incluyendo el factor del crecimiento del fibroblasto, el factor plaqueta-derivado del crecimiento, factor de crecimiento transformante  $\beta$ , estos pueden promover la división de los osteoprogenitores y potenciar el incremento de la osteogénesis.



El **osteoclasto** es una célula multinucleada que degrada y reabsorbe hueso. Así como el osteoblasto, es implicado en la remodelación de hueso natural. Deriva de células hematológicas.

Estas células responsables de resorción de la matriz ósea, que son los osteoclastos, células polinucleadas de gran tamaño, se localizan en las superficies óseas firmemente asociadas a la matriz ósea. Los osteoclastos se forman por la fusión de varias células mononucleares derivadas de una célula madre sanguínea de la médula ósea mostrando muchas propiedades de los macrófagos.

Los osteoclastos se caracterizan por disponer de una porción de su membrana "arrugada", en forma de cepillo, rodeada de un citoplasma libre de orgánulos, llamada "zona clara" con la que se adhiere a la superficie del hueso mediante integrinas, unos receptores especializados del hueso. El proceso de resorción se inicia cuando el aparato de Golgi de la células excreta lisosomas con enzimas capaces de producir un microambiente ácido por debajo de la membrana arrugada como consecuencia del transporte de protones mediante la bomba de protones ATP-dependiente, el intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y la anhidrasa carbónica.



Las enzimas lisosomales de los osteoclastos implicadas en este proceso son cisteinoproteasas como la catepsina y sobre todo, la fosfatasa ácida tartrato-resistente (esta última se utiliza como marcador del fenotipo osteoclastico). Las enzimas lisosomales sólo son liberadas en la zona clara en las proximidades del borde arrugado produciéndose en esta área las reacciones de degradación de la matriz que deben producirse antes de que el medio ácido disuelva las sales minerales del hueso. El pirofosfato, que en el hueso está unido a la hidroxiapatita, es absorbido y metabolizado por los osteoclastos. En la

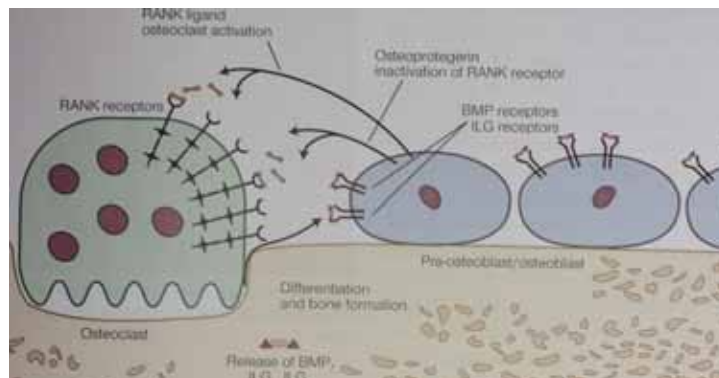
absorción y metabolización del pirofosfato se hallará el mecanismo de acción de los bifosfonatos, que de manera anormal reabsorben el bifosfonato que está actuando en el hueso como un análogo de la hidroxiapatita y no lo podrá metabolizar correctamente.

La resorción osteoclástica depende de una serie de factores reguladores externos como la hormona paratiroidea, la 1,25-dihidroxitamina D3 y la calcitonina. Otros factores que afectan la funcionalidad de los osteoclastos son los glucocorticoides y las prostaglandinas. Además de la participación en los niveles de fractura endocondral e intermembranosa (huesos planos y huesos restantes), esto debido a la resorción de material desechable y la intervención posterior de osteocitos en la reparación ósea.

## Los bifosfonatos y el metabolismo óseo

Los bifosfonatos son moléculas sintéticas ya explicadas en el primer capítulo que se unen a la hidroxiapatita de la misma manera que lo hace el pirofosfato, pero con una gran diferencia que se hace patente en la fase de reabsorción ósea. Los bifosfonatos, a diferencia del pirofosfato, no se pueden hidrolizar cuando son degradados por el osteoclasto. De esta manera, el fármaco es absorbido por la célula en forma de componente tóxico para ésta, dañándola de tal manera que la inducirá a una apoptosis celular.(4)

Así pues, cuando los osteoclastos vayan remodelando el hueso irán desapareciendo dejando tras de sí un hueso con una actividad remodeladora reducida y, de forma indirecta, también inactivando los osteoblastos, que no serán estimulados por los factores de crecimiento producto de la actividad de los osteoclastos.(4)



*"Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the jaws" Robert E. Marx, DDS*

Finalmente obtendremos un hueso que ha perdido cierta capacidad de remodelado óseo. Esta inactividad es el efecto deseado para evitar la desmineralización ósea en los pacientes con osteoporosis así como el avance de las metástasis óseas en los pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama o próstata.

Este efecto varía enormemente según la concentración de este fármaco en los huesos, cuestión directamente relacionada con el tipo de fármaco administrado, su forma de administración y el tiempo de administración del mismo.

El resultado final de la acción de los bifosfonatos en el hueso es una gama de posibilidades que podemos clasificar en 3 apartados **(26)**:

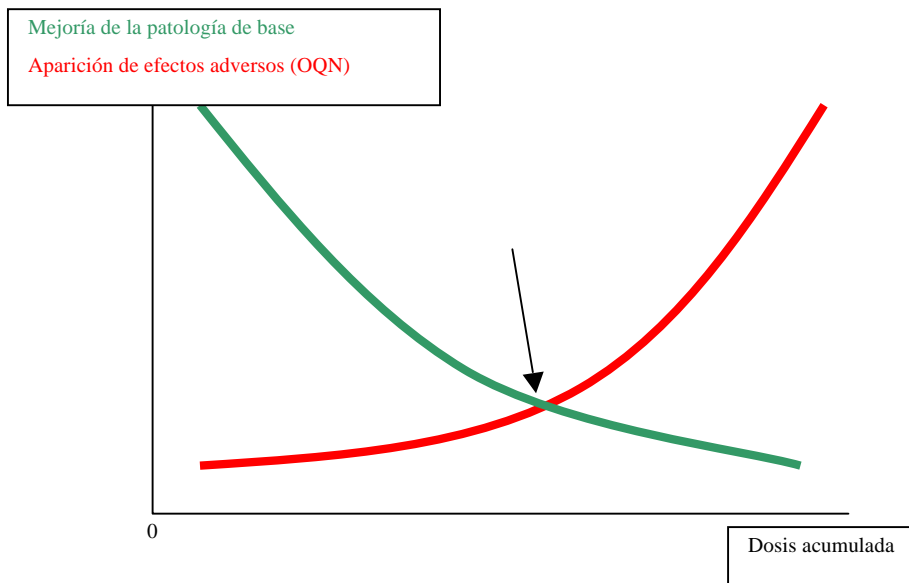
**1**-Hueso normal o levemente hipometabólico, con un efecto de los bifosfonatos inferior a la deseada bien debido al tiempo de administración del fármaco como a su vía de administración o tipo de bifosfonato.

*Por ejemplo: paciente que tiene metástasis óseas por cáncer de mama y que sólo ha recibido dos dosis de Zoledronato, insuficiente para parar el avance de la metástasis en el hueso.*

**2**-Hueso hipometabólico, con una capacidad de remodelado disminuida debido a los bifosfonatos, que produce el efecto deseado y que no produce efectos adversos debido a la no sobredosificación.

**3**-Hueso hipometabólico, con una capacidad de remodelado disminuida que ha empezado a producir síntomas no deseados tal como la exposición de un segmento óseo intraoral. La balanza entre efectos beneficiosos y perjudiciales empieza a inclinarse al lado de los efectos perjudiciales.

**4**-Hueso hipometabólico, con una capacidad de remodelado disminuida que presenta complicaciones óseas con sobreinfección, dolor, secuestros óseos, fístula cutánea, flemones de repetición u otras sintomatologías de la osteoquimionerosis. Es un efecto claramente indeseable del fármaco que debemos evitar y en el caso de que ocurra solucionar de la mejor manera posible. Estos pacientes son pacientes que probablemente saldrán más perjudicados que beneficiados en el uso de los bifosfonatos.



La gráfica representada en la parte superior es una simulación virtual del efecto de los bifosfonatos en los huesos maxilares.

El punto 0 sería el inicial donde la línea verde se encuentra en la parte más superior de la gráfica puesto que todavía no hay mejoría de los síntomas como la desmineralización en la osteoporosis o el avance de las metástasis óseas. En este punto no hay efectos adversos de los bifosfonatos puesto que todavía no se ha administrado.

A medida que se administran bifosfonatos, se empiezan a notar sus efectos beneficiosos (línea verde) y los síntomas de la patología de base mejoran (p.ej. enlentecimiento del avance de las metástasis óseas por el hueso), pero lentamente la línea roja que son los efectos adversos empieza a aumentar, ya que depende fundamentalmente de la dosis-tiempo de administración. **(4)**

El objetivo del tratamiento debería ser encontrar un punto en el que hayamos mejorado notablemente la sintomatología de base pero en el que no se haya desarrollado ningún efecto adverso. Un punto representativo podría ser el señalado con la flecha, en referencia a un punto de equilibrio donde el efecto beneficioso es notable y aún así no se desarrollan efectos indeseables.

Así pues, el efecto del fármaco está relacionado directamente con su toxicidad y su capacidad para producir osteoquimionerosis, aunque no es sólo la cantidad de fármaco acumulado el que producirá la enfermedad, sino también otros factores, como veremos más adelante. **(19)**

Los bifosfonatos de **administración vía oral (13)** tienen una baja biodisponibilidad, siendo esta del *1 al 10%* , contrariamente a los fármacos de **administración intravenosa**, que vierten toda su concentración en el torrente sanguíneo. Este factor aporta una mayor toxicidad a los fármacos de administración endovenosa, sin tener en cuenta la mayor potencia de estos últimos debido a su conformación química ya explicada anteriormente . La administración oral o endovenosa responde a la indicación de cada bifosfonato con la patología respectiva. Actualmente los bifosfonatos más utilizados son los siguientes:

**1-Orales: Alendronato:** osteoporosis

Residronato: artritis reumatoide, osteoporosis

**2-Endovenosos: Zoledronato:** ca. mama, ca. próstata, mieloma múltiple

La **vida media** de los bifosfonatos en hueso es muy larga, de más de diez años **(4)**, tanto los orales como los intravenosos. Este hecho nos hace pensar que el agente causante de la OQN va a permanecer en nuestro paciente durante un gran periodo de tiempo, convirtiéndola en una enfermedad de seguimiento crónico al menos durante unos años.

Este factor da que pensar tanto desde el punto de vista de la aplicación terapéutica de los bifosfonatos así como de su interrupción para prevenir el riesgo de aparición de osteoquimionecrosis. El efecto de estos fármacos es duradero puesto que son metabolitos que quedan integrados en el mineral óseo y producen su efecto deseado en la remodelación ósea disminuyéndola **(4)**. El hecho de que el efecto de los bifosfonatos sea apoptótico sobre los osteoclastos hace que a medida que el tiempo avanza la reabsorción sea más lenta y por lo tanto el fármaco se quede acantonado en la matriz mineral ósea.

Por lo tanto, podemos pensar que los bifosfonatos podrían pautarse de tal manera en el que de manera rutinaria se dejaran periodos en blanco sin tratamiento (“drug holiday”) para evitar una mayor concentración del fármaco en el hueso que pudiera precipitar la aparición de efectos indeseables.**(16)**

Por otra parte, el hecho de interrumpir la administración de bifosfonatos para prevenir la aparición de osteoquimionecrosis en pacientes que deben realizarse procedimientos de cirugía oral es una medida que sin duda muestra una actitud de precaución para evitar la aparición de efectos indeseables, pero quizás estos periodos de “drug holiday” que



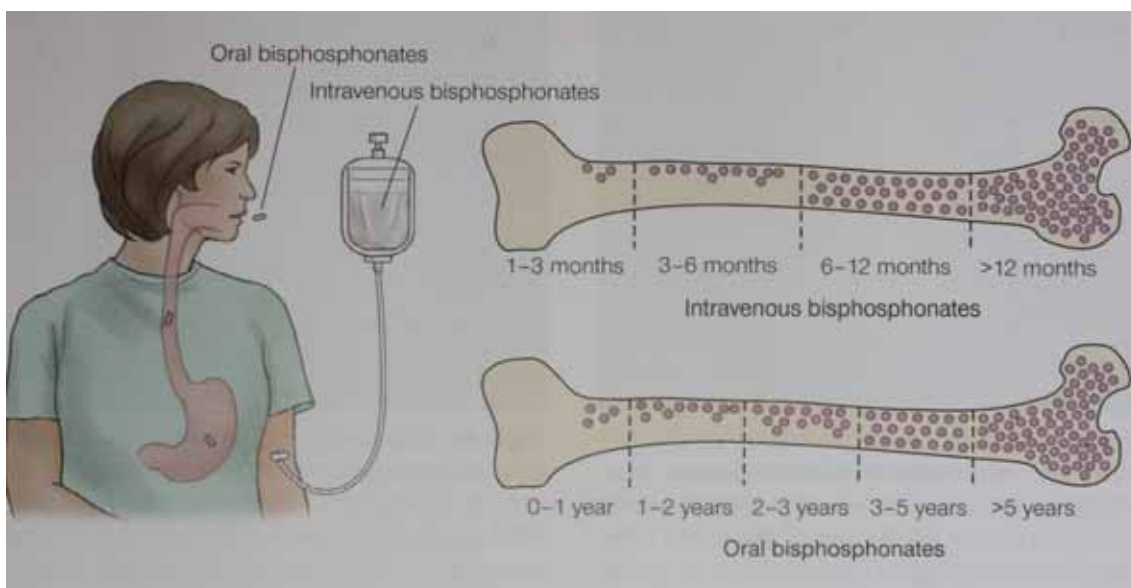
normalmente son de unos 3 meses podrían ser insuficiente debido al acantonamiento que hay del fármaco en el hueso.(4,16)

Las pautas de administración de los bifosfonatos están en discusión sobretodo en los endovenosos, para llegar a un equilibrio entre los efectos beneficiosos y el riesgo de osteoquimionecrosis.

Actualmente y habiéndose demostrado que los bifosfonatos (ácido zoledrónico) aumentan el tiempo de vida media de las pacientes con cáncer de mama (27) aún no teniendo metástasis óseas se utilizan de manera continua a criterio del facultativo.

Debido a la potencia relativa, la vía de administración y a la conformación química de los bifosfonatos, el comportamiento de los orales y los endovenosos son diferentes. Se ha determinado un periodo de tiempo umbral por encima del cual aumenta notablemente el riesgo de padecer osteoquimionecrosis. Esta determinación es empírica y se basa simplemente en los datos que nos aportan los pacientes del tiempo de administración del fármaco.

Los pacientes con toma de bifosfonatos vía oral (*alendronato, etidronato, tiludronato, residronato e ibandronato*) tienen un tiempo umbral de **3 años** de toma del fármaco (4). Por otra parte en los pacientes con toma de bifosfonatos por vía intravenosa (*zoledronato, pamidronato*) la aparición de la enfermedad se ha detectado tras haber consumido dicho fármaco durante un mínimo de **6 meses**. (4)



"Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the jaws" Robert E. Marx, DDS

El efecto acumulativo del fármaco en el hueso es fundamental para acumular también el efecto tóxico y poder desarrollar la OQN. Este aspecto va a ser un punto interesante en el momento de poder regular la administración de estos fármacos que se administraban de forma crónica aumentando el riesgo de OQN, cuando probablemente con una administración intermitente podemos conseguir unos efectos deseables iguales o cercanos a los actuales minimizando el riesgo de OQN. **(26)**

## Osteoquimioneclerosis

La osteoquimioneclerosis de los maxilares (“OQN”, “Osteonecrosis of the jaws”, “ONJ”) es la muerte del tejido óseo en un paciente que no ha recibido radioterapia en la zona dañada y que inicialmente se describió como exposición ósea de más de 8 semanas sin resolución.

**(4)**. La exposición ósea no es, sin embargo, un requisito fundamental de la OQN puesto se han observado muchos casos de pacientes que presentan una pequeña fístula o la mucosa recubriendo totalmente un segmento óseo afectado por OQN.

Osteoquimioneclerosis: 1-Administración **bifosfonatos**  
2-**No radioterapia** previa  
3-**Afectación ósea** de los maxilares

La OQN se puede presentar en un amplio abanico de posibilidades: desde pequeñas lesiones de pocos milímetros con un hueso de coloración normal y asintomático hasta gran extensión de destrucción ósea, con un hueso infectado, lítico y con sequestróseos, doloroso, purulento, incluso con fístulas y fracturas patológicas.

### **Clasificación** (Robert E.Marx, 2007) **(4)**

**-Estadío I a:** exposición ósea con hueso necrótico expuesto pero no doloroso con un diámetro mayor menor de 1 cm.



**-Estadio I b:** exposición ósea con hueso necrótico expuesto pero no doloroso con un diámetro mayor mayor de 1 cm.



**-Estadio II a:** Lesiones óseas menores de 2 cm y dolorosas y/o con infección clínica.



**-Estadio II b:** Lesiones óseas mayores de 2 cm y dolorosas y/o con infección clínica.



**-Estadío III a:** Áreas de exposición múltiple pero sin claros signos de infección, osteolisis, fístulas cutáneas o fracturas patológicas.



**-Estadío III b:** Aquellas lesiones mayores de 3cm o con osteolisis significativa, o fístulas orocutáneas o fracturas patológicas.



## Osteoradionecrosis

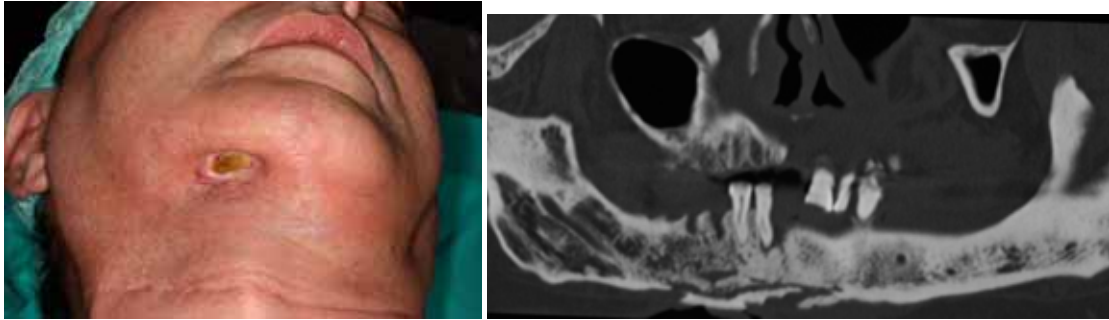
La osteoradionecrosis (ORN) es la necrosis ósea de los maxilares debido a la radiación recibida por un tratamiento contra una neoplasia en el territorio cervicofacial**(28)**. Tiene cierto paralelismo con la osteoquimionecrosis pero la fisiopatología no es la misma.

El mecanismo fisiopatológico de la ORN es la necrosis por radiación iónica de los huesos faciales, especialmente de la mandíbula. En estos pacientes, los grays (Gy) provocan la necrosis del hueso pero también los tejidos blandos adyacentes, produciendo una afectación de la región sobretodo en su vascularización**(28)**. Estos pacientes son susceptibles a cualquier proceso de infección bucal con afectación de tejidos duros y blandos. Asimismo, la oxigenoterapia hiperbárica proporciona normalmente mejoría en los tejidos irradiados estimulando la angiogénesis y la regeneración tisular**(29)**.

Tanto los pacientes con osteoradionecrosis como los pacientes con osteoquimionecrosis presentan normalmente una exposición ósea de los maxilares, pudiendo tener o no una afectación infecciosa subyacente ambos tipos.

La afectación por radiación de la mandíbula perdura también durante años post radiación **(30)** y por ello es fundamental, igual que con el tratamiento con bifosfonatos, la prevención. Un paciente que va a ser irradiado debe ser visitado previamente con su cirujano maxilofacial para que evalúe la indicación de extraer o no dientes o restos radiculares. Por lo general, todos los restos radiculares y los dientes que a medio plazo tengan un pronóstico al menos dudoso van a ser exodonciados en un periodo de unas 2-3 semanas antes del inicio de la radioterapia **(31)**. Se deja este margen para dejar a los tejidos sanos un mínimo tiempo de cicatrización y así empezar el tratamiento radioterápico con las máximas garantías de tener el mínimo índice de complicaciones.

Una diferencia fundamental que encontramos frecuentemente con la OQN es la exploración con pruebas complementarias de imagen (ortopantomografía, tomografía computarizada). La osteoradionecrosis normalmente presenta un patrón difuso de afectación ósea donde cuesta diferenciar las áreas de hueso necrótico-asintomático con las áreas de hueso necrótico-complicado **(28)**. Las imágenes en la osteoquimionecrosis normalmente están mejor delimitadas en la zona de afectación ósea complicada y presenta mayor normalidad en las zonas de afectación necrótica no complicada.



*Paciente con osteoradionecrosis mandibular y fístula orocutánea con secuestro óseo en TC.*

Los pacientes que ya han realizado radioterapia y que presentan uno o varios dientes o restos radiculares sugestivos de ser exodonciados van a beneficiarse de un tratamiento previo con oxigenoterapia hiperbárica.**(29)**

La oxigenoterapia hiperbárica se realiza en unas cámaras donde la presión parcial de oxígeno es superior a la atmosférica. Con ello la sangre tiene un mayor contenido de oxígeno por equilibrio de presiones y ello induce la mejor oxigenación de los tejidos isquémicos así como la proliferación de los vasos sanguíneos, la angiogénesis. Se realiza diariamente y normalmente un tratamiento estándar puede tener unas 40 sesiones.**(29)**

La resolución de ambas patologías suele ser larga y complicada, si bien es cierto que de todos estos pacientes, los pacientes con osteoquimionecrosis por bifosfonatos orales son los que presentan mayor rapidez de resolución.

## Osteoquimionecrosis-bifosfonatos orales y endovenosos

El tipo de administración de los bifosfonatos va a determinar en parte el curso de la enfermedad, ya que existen notables diferencias entre la afectación por OQN en pacientes con administración oral y endovenosa de bifosfonatos.

La diferencia a nivel de potencia farmacológica, dosis de administración y composición bioquímica ya ha sido tratada en los primeros capítulos.

Vamos a hacer hincapié en las lesiones provocadas por ambos tipos de administración:

-Los **bifosfonatos orales** presentan una tasa de aparición de osteoquimionecrosis muy baja, aproximadamente de 1 por cada 100.000 consumidores de bifosfonatos orales. La afectación por los bifosfonatos orales, cuando existe, es más tardía, después de más tiempo de administración, como ya comentamos anteriormente, con un tiempo umbral aproximadamente de unos 3 años de administración. **(4)**

Las lesiones normalmente son más leves, menos sobreinfectadas y por tanto mejoran también con mayor rapidez. La menor severidad de las lesiones lleva a tener que realizar menos legrados quirúrgicos en estos pacientes. También menos pacientes presentan dolor, supuración y otros signos de infección. **(4)**

La baja incidencia de OQN en pacientes con administración de bifosfonatos orales hace que las medidas preventivas en pacientes que se deben realizar procedimientos quirúrgicos orales sean normalmente suficientes para evitar la aparición de la enfermedad. La importancia de los bifosfonatos orales radica, fundamentalmente, en la elevada cantidad de pacientes que se administran el tratamiento para tratar la osteoporosis; millones de personas en todo el mundo son susceptibles de poder alguna vez presentar un episodio de OQN. **(19)**





-Los **bifosfonatos endovenosos** presentan en cambio una tasa de incidencia notablemente mayor, hallándose hasta el 15-20% de pacientes tratados con el fármaco. **(4)** El tiempo de tratamiento establecido como umbral para la posible aparición de OQN es de 6 meses, como ya hemos mencionado anteriormente. Cuando aparecen las lesiones, comúnmente son de mayor agresividad, tamaño y tiempo de evolución que las producidas por orales. También presentan más complicaciones infecciosas con supuración, fístulas cutáneas e incluso fracturas patológicas. Estas características de las lesiones no son únicas de los fármacos endovenosos, pero si se presentan en ellos con mayor frecuencia que en los orales **(27)**. La frecuencia de tratamiento antibiótico y legrados quirúrgicos, como parece normal, también es más alta.



	BF orales	BF endovenosos
Prevalencia de tratamiento	+++	+
Incidencia relativa	+	+++
Gravedad de lesiones	+	+++
Resolución de lesiones	-	--
Tiempo de administración para presentar lesiones	3 años	6 meses
Agresividad de tratamiento	+	++

## Localización de las lesiones

Las lesiones de OQN tienen unos lugares de aparición más frecuentes:

En primer lugar la **cresta alveolar** es el lugar más común de aparición de estas lesiones puesto que como ya explicaremos posteriormente las exodoncias son el factor precipitante de aparición de la enfermedad en el 80% de los pacientes aproximadamente. La cresta alveolar es el lugar de máximo metabolismo óseo de regeneración siendo éste 10 veces más elevado que en la tibia. **(4, 22)**



*Osteoquimionerosis en cresta alveolar maxilar*

La **línea milohioidea mandibular** presenta comúnmente OQN debido a la fina mucosa que recubre el hueso mandibular en esta zona y ser ésta una zona predisponente para traumatismos con alimentos. **(4,22)**



*Línea milohioidea cuarto cuadrante*

Los **torus mandibulares** o **exostosis maxilares** son zonas donde se pueden producir episodios de OQN debido a ser una zona con una encía muy fina y predisponerte a sufrir pequeños traumatismos, sobretodo los de gran tamaño y polilobulados. **(4,22)**



*Torus mandibular en cuarto cuadrante*

Las lesiones se presentan tanto en el **maxilar superior** como en la **mandíbula**, pero en la mandíbula tiene una incidencia aproximadamente el doble que en el maxilar superior.

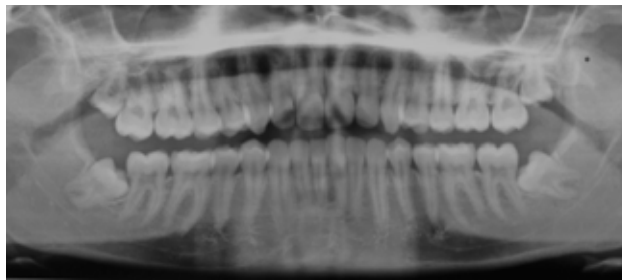
La **profundidad** de las lesiones producidas por la osteoquimionecrosis es variable. Inicialmente cursan con afectaciones superficiales que si no se resuelven correctamente se pueden extender en profundidad hasta el espesor máximo que correspondería a una fractura patológica producida por OQN.

Algunos de los factores que pueden favorecer la profundidad de las lesiones es el retraso en el diagnóstico de las lesiones, la sintomatología infecciosa recidivante o los legrados quirúrgicos incompletos.

## Factor precipitante: exodoncia

El factor desencadenante de osteoquimionerosis es, normalmente, la manipulación dental invasiva. Aproximadamente un 80% de los pacientes inician el cuadro de OQN tras una exodoncia, de tal manera que dicho procedimiento desnuda al hueso poniéndole en contacto con la flora mixta oral. **(4,16,22)**

La razón por la cual tras una exodoncia aumentan las posibilidades de iniciar una OQN es que inicialmente el hueso está protegido por la mucosa sin ningún tipo de comunicación. **(16)**



*Ortopantomografía con cordales incluidos*



*El cordal incluido no presenta comunicación alguna con la cavidad oral*

Cuando realizamos una extracción dental ponemos en contacto la cavidad del alveolo dental con el medio intraoral. **(18)**



*Alveolo dental post-extracción*

Aunque realicemos el cierre de la herida quirúrgica, el alveolo remanente se rellena con un coágulo que debería de forma natural regenerarse a lo largo de las siguientes semanas produciendo hueso nuevamente. La hiporegeneración ósea junto a la flora oral causarán la afectación de la mandíbula por OQN. **(4)**



*Cierre con sutura reabsorbible*

Dicha flora oral encuentra en este hueso metabólicamente inactivo un lecho ideal para crecer y producir frecuentemente infecciones. Este hueso difícilmente se regenerará y nos llevará a una situación crónica de exposición ósea. **(4,22)**

## Prevención en la Osteoquimionecrosis

La prevención en la osteoquimionecrosis constituye una fase necesaria y que puede ahorrar al paciente la aparición de OQN más adelante, de tal manera que las pautas actualmente hace que sea fundamental el diagnóstico y tratamiento bucodental previo al inicio de el tratamiento con bifosfonatos. **(32)**

Estos procedimientos son necesarios en el caso de inicio de tratamiento con bifosfonatos endovenosos, no así los orales. Los bifosfonatos endovenosos tienen una elevada incidencia de OQN (descrita hasta el 15-20% de incidencia de enfermedad) y cuando ésta aparece es de difícil resolución, con legrados óseos y tratamientos antibióticos que perduran considerable periodo de tiempo. Los bifosfonatos orales, en cambio, tienen una incidencia mucho menor **(19)** (aproximadamente 1/100.000 o posiblemente más) y normalmente son episodios de menor afectación ósea y mejor resolución. Comúnmente presentan menos necesidad de legrados óseos y mejoran más rápidamente que las afectaciones por bifosfonatos endovenosos.

Por lo tanto, la prevención se convierte en una fase fundamental en los pacientes que tienen que iniciar bifosfonatos endovenosos pero no en los pacientes que tienen que iniciar tratamiento con bifosfonatos orales. En estos últimos la prevención es muy recomendable pero no indispensable. **(4,32)**

Es fundamental para tener un buen control en la prevención que los facultativos que pautan los bifosfonatos endovenosos estén bien informados y se cree un circuito hospitalario que agilice las visitas y no se demore el inicio del tratamiento planificado con bifosfonatos endovenosos para la enfermedad de base, que acostumbra a ser metastásica.

Principalmente, los servicios implicados van a ser el Servicio de Oncología, especialmente el departamento de Oncología de Mama, el Servicio de Hematología y el Servicio de Urología.

La prevención de aparición de osteoquimionecrosis maxilar en pacientes que tienen que iniciar tratamiento con bifosfonatos endovenosos deberá tener diferentes etapas:

**1-**El facultativo que pauta bifosfonatos endovenosos deriva al paciente al Servicio de **Cirugía oral y Maxilofacial** con una petición de ortopantomografía. La visita se debería programar con carácter preferente, en el plazo de unos días.

**2-**El cirujano visita al paciente en consultas externas. Realiza anamnesis, exploración física y registro del estado bucodental del paciente. Se programará cualquier cirugía necesaria con carácter preferente.

Los criterios para realizar procedimientos quirúrgicos son.

*-Dientes móviles*

*-Dientes no restaurables*

*-Dientes con pronóstico pobre a corto o medio plazo*

*-Dientes semierupcionados o incluidos*

*-Dientes con pronóstico dudoso pero no útiles estratégicamente*

*-Épulis*

*-Torus o exostosis de moderado o gran tamaño*

*-Cualquier procedimiento que preveamos deba realizarse un tratamiento quirúrgico más adelante se realizará en este momento.*

El objetivo de realizar la visita y programación con carácter preferente es de disminuir al máximo posible el tiempo entre la cirugía y el inicio del tratamiento con bifosfonatos endovenosos.

Cabe decir que el inicio de los bifosfonatos endovenosos no es tampoco una contraindicación absoluta para la realización de los procedimientos quirúrgicos puesto que para desarrollar OQN es necesaria una dosis acumulada de unos 6 meses de tratamiento, aproximadamente.

De todas maneras, una actitud prudente es realizar los tratamientos quirúrgicos lo más precozmente posible.

Una vez realizada la fase quirúrgica, el paciente es citado nuevamente a consultas externas de cirugía oral y maxilofacial para nuevo control.

El paciente será derivado a un **centro odontológico** para realización de la fase higiénica y la fase conservadora.

**-Fase higiénica:** En el centro odontológico se realiza nueva anamnesis y exploración bucodental. Se procederá a realización de:

\*Tartrectomía: con aparatos de ultrasonidos, eliminamos la placa dental supra y subgingival. Puede ser necesario el uso de curetas para eliminar cálculo subgingival.



\*Fluoración: El uso de la fluoración tópica con cepillo y contraángulo favorecerá la remineralización del esmalte y la inhibición del crecimiento de los gérmenes en la superficie dental.



\*Enseñanza de higiene oral: tener una buena técnica de cepillado así como el hábito de realizarlo 2 o 3 veces al día y el uso de seda para los espacios interdentes será fundamental para el control de placa y evitar la aparición de nuevas caries dentales.



**-Fase conservadora:** Realización de las obturaciones necesarias para evitar la progresión de la caries. En caso necesario se procederá a endodonciar el diente, sólo en caso de que tenga buen pronóstico y buen estado periodontal, ya que de lo contrario realizaremos exodoncia.

Posteriormente se procederá a un seguimiento anual tanto por el cirujano maxilofacial como por el odontólogo.

En la consulta del cirujano maxilofacial, éste realizará una exploración de dientes y tejidos blandos, en búsqueda de cualquier indicio de exposición ósea que pueda manifestar una osteoquimionecrosis, así como la movilidad de los dientes y el estado general bucodental. El seguimiento del odontólogo irá encaminado sobretodo a la revisión dental, búsqueda de caries y remoción de la placa supragingival. A lo largo de los años siguientes será importante no incidir en la remoción en el territorio subgingival ya que podríamos iniciar algún episodio de infección en el periodonto y osteoquimionecrosis.**(16,32)**

## CTX

El parámetro colágeno carboxiterminal es un péptido sérico que se ha estudiado como posible marcador de riesgo de la aparición de osteoquimionecrosis.

El CTX es un péptido que está asociado a la tasa de remodelado ósea (degradación del colágeno I).

Inicialmente se tomaron como referencia los valores de 100 y 150 pg/mL como valores de corte para determinar el riesgo de OQN:(4,33)

> 150 pg/mL: riesgo bajo

< 100 pg/mL: riesgo alto

Estos valores han sido puestos en duda y hacen falta más estudios clínicos para determinar la posible relación del CTX con la aparición de OQN

*La interrupción del tratamiento con bifosfonatos ha demostrado en unos meses aumentar la tasa de CTX, sobretodo en los bifosfonatos orales. Existen estudios que aprueban y otros que rechazan la relación del CTX con la OQN*

- Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.

*Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A.*

*J Oral Maxillofac Surg. 2009 Jun;67(6):1167-73.*

CONCLUSIONS: The CTX test is not predictive of the development of ONJ for an individual patient **but does identify those in the "risk zone."** which is a value of less than 150 pg/mL to 200 pg/mL. If medically appropriate, the bisphosphonate can be ceased so that the **CTX value increases to bring the patient out of the "risk zone."**

CONCLUSIONES: el test de CTX no predice la aparición de OQN en un paciente en concreto pero **los identifica en la "zona de riesgo"**, que está en los valores por debajo de 150 pg/mL a 200 pg/mL. Si está médicamente indicado, los bifosfonatos se pueden parar para que el **CTX incremente hasta traer al paciente fuera de la "zona de riesgo"**

- *J Oral Maxillofac Surg. 2007 Dec;65(12):2397-410. [Links](#)  
Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment.  
[Marx RE](#), [Cillo JE Jr](#), [Ulloa JJ](#).  
Division of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA.*

CONCLUSIONS: Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis is a rare but real entity that is less frequent, less severe, more predictable, and more responsive to treatment than intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis. The morning fasting serum **C-terminal telopeptide bone suppression marker is a useful tool for the clinician to assess risks and guide treatment decisions.**

CONCLUSIONES: OQN por bifosfonatos orales es una rara pero verdadera entidad que es menos frecuente, menos severa, más predecible y con más respuesta al tratamiento que la OQN por bifosfonatos endovenosos. La temprana determinación de **CTX es útil para el facultativo para valorar riesgos y decisiones terapéuticas.**

- *Oral Oncol. 2008 Nov;44(11):1088-9. Epub 2008 Apr 8. [Links](#)  
**Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates.**  
[Bagan JV](#), [Jiménez Y](#), [Gómez D](#), [Sirena R](#), [Poveda R](#), [Scully C](#).  
Service of Stomatology, University General Hospital, Valencia University, Spain.*

“We studied this biological marker in **15 patients** (Group 1) with bisphosphonate-induced ONJ comparing with a control group of 10 healthy people matched by age and gender. **We found no statistically significant relationships** in Group 1 either between the serum CTX and the number of areas of exposed bone nor with the size of the osteonecrotic area.”

“Hemos estudiado este marcador en **15 pacientes** (grupo 1) en pacientes con OQN comparándolo con un grupo control de 10 pacientes sanos ajustados por edad y género. **No encontramos diferencias estadísticamente significativas** en el grupo 1 tanto en los resultados del CTX con el número de áreas afectadas por OQN como por el tamaño de éstas.”

## INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos que han demostrado su eficacia para el tratamiento de diversas patologías, como las lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas o al mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget y osteoporosis. Es importante para el clínico conocer los diferentes tipos de aminobifosfonatos comercializados, así como su potencia relativa. En la tabla I se recopilan las principales características de estos medicamentos y su nombre comercial pero la industria está en continua evolución. La constatación en la pertinente historia clínica de la utilización de alguno de estos fármacos, constituye el punto de partida de todas las medidas de diagnóstico y profilaxis de la osteonecrosis de los maxilares en relación con bifosfonatos (OMRB).

A finales del 2003 y comienzos del 2004 se recogieron en la literatura científica los primeros casos que sugerían una asociación entre la administración de aminobifosfonatos intravenosos y la presentación de exposiciones óseas de evolución tórpida en los maxilares. En la actualidad se podría hablar, al menos académicamente, de dos entidades con diferentes grados de información científica: las osteonecrosis en relación con la administración intravenosa de estos medicamentos y las osteonecrosis en relación con la administración oral. Para el primer grupo las estrategias de prevención y tratamiento empiezan a estar consolidadas, mientras que para el segundo se precisará de una mayor documentación científica para alcanzar este objetivo. En la tabla II se recogen las principales diferencias entre estas dos entidades. Los factores de riesgo que se relacionan con la presentación de las OMBRs pueden simplificarse de la siguiente manera:

1. Los pacientes con mieloma múltiple tienen el mayor riesgo de presentación de OMRB que se incrementa un 9% por cada década que aumente la edad. En segundo lugar estarían las pacientes con cáncer de mama.
2. Los pacientes a tratamiento concomitante con corticoesteroides parecen tener un mayor riesgo de osteonecrosis.
3. La vía intravenosa en pacientes oncológicos, los bifosfonatos de mayor potencia (ácido zoledrónico), y un mayor tiempo de empleo y/o dosis se asocian con una mayor frecuencia

de presentación de OMRB.

4. Las osteonecrosis suele presentarse en pacientes que han tomado bisfosfonatos orales durante más de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años). En cambio el tiempo de utilización de los pacientes con osteonecrosis en relación con los bisfosfonatos intravenosos puede ser inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato).

5. En las osteonecrosis en relación con los aminobisfosfonatos intravenosos los antecedentes de cirugía dentoalveolar multiplican por siete la posibilidad de presentación de OMRB, pero la presencia de patología inflamatoria (dental o periodontal) incrementa en el mismo porcentaje esta posibilidad.

6. En las osteonecrosis en relación con aminobisfosfonatos orales, mucho mas infrecuentes, el 50% de los casos se presentan espontáneamente (sin antecedentes de cirugía dentoalveolar), localizándose mayoritariamente en los segmentos posteriores de la mandíbula. 7. Los efectos de los aminobisfosfonatos intravenosos sobre el hueso pueden persistir incluso 10 años después de suspendido el tratamiento. 8. La utilización de aminobisfosfonatos intravenosos para las indicaciones clásicas de los orales (osteoporosis, prevención de fracturas de cadera y vertebrales: Zometa, 5 mg una dosis anual, durante tres años), parece tener el mismo comportamiento con respecto a las osteonecrosis que el empleo de bisfosfonatos orales.

## OBJETIVOS.

1. Facilitar el diagnóstico clínico y complementario de las osteonecrosis por bisfosfonatos por parte de los diversos especialistas de la salud oral.
2. Explicitar las medidas preventivas mas apropiadas para limitar el número de casos de esta patología, a la luz de los conocimientos actuales.
3. Detallar la forma de tratamiento más reconocida para los diferentes estadios de la osteonecrosis, una vez establecida.
4. Proporcionar un documento para la buena praxis médica y odontológica en los pacientes que padecen esta enfermedad o estén en riesgo de sufrirla.

## OSTEONECROSIS EN RELACIÓN CON BISFOSFONATOS.

### DEFINICIÓN DE CASO. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Al objeto de diferenciar la osteonecrosis de los maxilares en relación con bisfosfonatos (OMRB) de otras patologías que cursen con exposiciones óseas y retrasos en la cicatrización de los procesos alveolares se deben de tener en cuenta los siguientes criterios de diagnóstico e inclusión:

#### **Clínicos**

1. Paciente que ha recibido, está recibiendo o recibió bisfosfonatos intravenosos u orales sin antecedentes previos de radioterapia en el territorio maxilofacial. La existencia de un antecedente previo de radioterapia cérvico-facial conllevará un diagnóstico diferencial comprometido entre una osteonecrosis física, química o mixta.
2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición ósea en el maxilar superior y/o la mandíbula de más de seis semanas de evolución.
3. Esta exposición ósea puede ser asintomática y autolimitada en su tamaño o acompañarse de dolor, aumento en su extensión y formación de secuestros óseos.
4. Algunos casos de OMRB pueden presentarse sin una exposición ósea franca, predominando el dolor de origen no filiado, con o sin pequeñas fístulas orales.

#### **Pruebas Complementarias**

1. Ortopantomografía. Puede no aportar información en estadios precoces de la OMRB.
2. Tomografía Computarizada/Resonancia Magnética (TC/RM). Pueden posibilitar un diagnóstico precoz, y definir la verdadera extensión de la osteonecrosis, confirmando también el estadio clínico y por tanto orientando hacia el tratamiento específico para cada caso.
3. Cultivos microbiológicos y antibiograma.

#### **Biopsia**

1. La biopsia del hueso expuesto se hará obligatoriamente ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología primaria que motivó la utilización intravenosa de los bisfosfonatos, especialmente si se trata de enfermos con antecedentes de mieloma múltiple.
2. En los pacientes a tratamiento con bisfosfonatos orales se deberá hacer una biopsia ante la mínima sospechosa clínica de que se trate de un carcinoma epidermoide oral.

## OSTEONECROSIS EN RELACIÓN CON BISFOSFONATOS.

### PREVENCIÓN DE LA PATOLOGÍA.

## BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS. PREVENCIÓN

### ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO

1. Los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberían, si fuera posible, solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en salud oral, antes del inicio del tratamiento.

2. El especialista en salud oral deberá evaluar la existencia de focos infecciosos presentes o futuros y proceder a su inmediato tratamiento. Si precisara la realización de exodoncias deberá empezar su plan de tratamiento con este acto quirúrgico, al objeto de generar un intervalo de tiempo prudencial (15-20 días) entre la exodoncia y la primera administración intravenosa del bisfosfonato. Los dientes con un pronóstico incierto deberán ser exodonciados. No se recomienda la colocación de implantes.

3. El dentista deberá realizar todos los tratamientos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral, informando al paciente sobre la importancia de este objetivo como principal medida profiláctica de la osteonecrosis. Estos tratamientos conservadores pueden realizarse durante la administración del bisfosfonato.

4. El dentista deberá evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protéticos, especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula.

También debe evaluar y corregir la posible presencia de tori y exóstosis de gran

tamaño. 5. El dentista y el especialista médico bajo cuyo criterio se instaurará el tratamiento

intravenoso del aminobisfosfonato deberá informar y concienciar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento y la persistencia de los mismos durante un largo periodo de tiempo después de su aplicación.

### DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.

2. Ante la presencia de un foco infeccioso el tratamiento de los conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal.

3. El dentista deberá controlar periódicamente el estado de salud oral del paciente,

manteniendo sus óptimas condiciones. Se recomiendan controles cada cuatro meses.

### **DESPUÉS DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO**

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bisfosfonato.
2. El dentista deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente, durante largo tiempo.

### **BISFOSFONATOS ORALES o BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS (Zometa) a una dosis anual durante tres años. PREVENCIÓN**

#### **ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ORAL**

1. Los diferentes especialistas que prescriben el tratamiento deben informar y recomendar a sus pacientes la evaluación de su salud oral antes del inicio del tratamiento.
2. Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud oral. Durante este periodo se podrá realizar todo tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, comenzando por los que requieran un mayor compromiso en el remodelado óseo.

#### **DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ORAL**

Pacientes con menos de tres años de tratamiento, sin factores de riesgo

1. Los especialistas de la salud oral podrán realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico, y rehabilitador (implantología) que requiere el buen cuidado de su paciente.
2. Se deberá obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bisfosfonato oral.
3. Se deberá controlar periódicamente el estado de salud oral.

Pacientes con menos de tres años de tratamiento, con factores de riesgo: ingesta concomitante de corticoides, edad por encima de los 70 años.

1. Sería recomendable, si las condiciones clínicas lo permiten, la suspensión del medicamento durante un periodo de tres meses antes de la realización de cualquier tipo de cirugía oral.
2. La reincorporación del tratamiento se realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido. En el caso de la cirugía implantológica se recomienda un plazo mínimo de tres meses.
3. La determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (b-CTx) que rinda valores superiores a 150 pg/mL permitiría realizar cualquier tipo de cirugía



con mínimo riesgo y sin la necesidad de suspender el aminobisfosfonato. Sin embargo este parámetro precisa de mayor evidencia científica para confirmar su validez.

4. Aunque pendiente de una mayor evidencia científica, es posible que la cirugía en el maxilar superior tenga una significativa menor incidencia de osteonecrosis por lo que las recomendaciones anteriores pudieran ser más flexibles.

5. Se debe obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bisfosfonato oral.

6. Controlar periódicamente el estado de salud oral.

Pacientes con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo.

1. Las mismas recomendaciones que en el grupo precedente.

## OSTEONECROSIS EN RELACIÓN CON BISFOSFONATOS.

### TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA INSTAURADA

#### Estadio 1: exposición de hueso necrótico, asintomática y sin signos de infección

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.

2. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió

3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0.12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.

4. Control evolutivo a los 15 días: Igual o menor tamaño de exposición que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días. Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.

5. Control evolutivo al mes: Mejoría o resolución: sugerir al especialista correspondiente la restauración del aminobisfosfonato si la situación clínica del paciente lo aconseja. Aplicar rigurosamente las normas de prevención. Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.

Estadio 2: exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor y signos de infección.

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0.12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Administrar antibioterapia oral de manera empírica: (en muchos casos no se dispone de antibiograma) Primera indicación: Amoxicilina/ ácido clavulánico 2000/125 mgrs. cada 12 horas, durante 15 días. En los protocolos americanos: Penicilina VK 500 mgrs. cada 8 horas. Alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mgrs. cada 24 horas, durante 15 días
5. Administrar anti-inflamatorios no esteroideos por vía oral.
6. Control evolutivo a los 15 días: Menor tamaño de exposición, desaparición o mejoría del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1. Persistencia o agravamiento de la sintomatología: Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días.
7. Control evolutivo al mes: Desaparición del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1. Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el aminobisfosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención. Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3.  
Solicitar estudio complementario: TC/RM (aunque se disponga de estudio previo).

Estadio 3: exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor, signos de infección y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación.

1. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
2. Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta recogida en el estadio 2.
3. Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si precisara, la exodoncia de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,2% y cierre del defecto con material reabsorbible.
4. Control evolutivo a los 15 días: Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y

los anti- inflamatorios. Mantener los enjuagues con el colutorio. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes remanentes.

5. Control a los 15 días. Evolución desfavorable (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Mantener antibioterapia, enjuages y anti-inflamatorios durante 15 días.

Control evolutivo al mes: Evolución favorable: Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el aminobisfosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre dientes remanentes. Evolución desfavorable: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.

## Legrados óseos

---

Los legrados óseos son el procedimiento quirúrgico mediante el cual eliminamos en un quirófano el material sobreinfectado de un hueso maxilar o mandibular. Este procedimiento se realiza ya que el lecho óseo infectado presenta lesiones donde los gérmenes están acantonados y es de gran dificultad eliminarlos sólo mediante antibioterapia. **(18)**

Los legrados óseos en los maxilares los podemos realizar bajo anestesia local, bajo anestesia local + sedación o bajo anestesia general. Solamente recomendamos los procedimientos con anestesia local o local + sedación en los pacientes que presentan lesiones en regiones óseas superficiales o en sectores de fácil acceso como el sector anterior. En sectores más posteriores o lesiones más profundas es recomendable realizar el legrado mediante anestesia general puesto que gran parte del éxito de la cirugía del legrado óseo se basa en la completa remoción del tejido afecto. La incomodidad del paciente, falta de cooperación y las molestias en la zona a manipular pueden dificultar la total limpieza de la zona afectada. Éste, de todos modos, se fundamentará en el criterio del cirujano que realice el procedimiento.

Es de obligado cumplimiento el realizar en el legrado tanto una/s muestra/s para ser analizada anatomopatológicamente así como otra/s muestra/s para estudio microbiológico. Debemos señalar en el estudio microbiológico la necesidad de realizar antibiograma.

Para tener un estudio microbiológico satisfactorio es necesario que el paciente no tome antibióticos durante aproximadamente una semana antes para que no nos oculte los gérmenes patógenos. En quirófano, durante la extracción de las muestras tampoco debemos administrar antibióticos, pero una vez finalizada la extracción de los tejidos a analizar podemos administrar una dosis de antibióticos empírica, tal como amoxicilina-ácido clavulánico en pacientes no alérgicos a penicilina así como clindamicina + levofloxacino en pacientes alérgicos a la penicilina.

La extracción de las muestras y el resto del legrado es recomendable hacerlo después de visualizar el foco de infección ampliamente, es decir, desperiostizando la encía y periosteo hasta ver claramente los márgenes sanos de alrededor.

El hecho de legar el hueso afectado tan sólo viendo la lesión de manera limitada aumenta considerablemente las posibilidades de dejar hueso afecto en el lecho óseo.

Después de la extracción del material a estudiar, debemos cerciorarnos que el lecho está sin márgenes infectados, incluso fresando el margen con la pieza de mano y una bola gorda con abundante irrigación. Seguidamente empaparemos la región ósea legrada con clorhexidina 0.12% diluida en suero fisiológico en una gasa empapada en contacto con el lecho quirúrgico. **(4,34)**

Finalmente suturamos el lecho quirúrgico con suturas reabsorvibles o no reabsorvibles intentado plicar la mucosa de tal manera que quede totalmente aislada del medio intraoral.

Durante el postoperatorio recomendaremos al paciente estrictas medidas de higiene oral incluyendo enjuagues con clorhexidina 0.12% diluida en agua los primeros días así como tratamiento antibioterápico con los antibióticos anteriormente señalados hasta obtención del antibiograma. Los analgésicos y antiinflamatorios ayudarán a superar la sintomatología propia de cualquier intervención en el territorio bucodental.

## Legrados óseos bajo anestesia local o anestesia local + sedación.

Como hemos explicado anteriormente los legrados óseos con anestesia local o anestesia local más sedación deberemos hacerlos en pacientes con lesiones muy accesibles y de tamaño moderado. Hemos observado además como buena parte de estos pacientes presentan, probablemente debido a su enfermedad de base, un umbral de dolor más bajo que los pacientes en los que se hace cirugía oral normalmente como por ejemplo los cordales incluidos. Ante la duda ante la lesión o del comportamiento del paciente deberíamos proceder a realizar el tratamiento bajo anestesia general, porque un fracaso del legrado óseo quirúrgico puede suponer la progresión de la enfermedad. La sedación puede parecer una buena opción porque le ahorramos al paciente un procedimiento con anestesia general y además la percepción de la intervención por parte del paciente es mínima. Tiene, pero, un inconveniente importante: la falta de colaboración del paciente. Los pacientes sometidos a sedación dejan de colaborar cuando la sedación sobrepasa un umbral; el hecho de realizar el procedimiento intraoral hace que una sedación moderada nos conlleve a una falta de colaboración sobretodo para mantener la boca abierta y realizar los procedimientos adecuados. Existe la posibilidad de colocar un abre bocas o una cuña; usualmente el paciente con la sedación puede rechazar la colocación de ambos. Por otro lado también presenta el problema de la deglución, puesto que el paciente sedado tiene disminuída la percepción de líquidos en la faringe y por tanto de la deglución; de esta manera, la sangre derivada de la intervención intraoral así como el suero procedente de la aspiración podría ser aspirado por el paciente a las vías aéreas. La atención por parte del cirujano y sus ayudantes con una minuciosa aspiración tanto en el campo quirúrgico como en la orofaringe nos ayudará a disminuir este último inconveniente.

## Legrados bajo anestesia general

Los legrados que se vayan a realizar con anestesia general van a proporcionar una mayor comodidad de trabajo al cirujano y por lo tanto mayor garantía de éxito de extirpación quirúrgica de todo el tejido afecto. Por otro lado, si es cierto que el riesgo anestésico es mayor que en pacientes que se va a realizar el procedimiento con anestesia local o anestesia local + sedación, especialmente en pacientes de edad avanzada y pluripatológicos. Generalmente no es necesaria la colocación de una sonda urinaria dado que el legrado no suele alargarse más de una hora, y la extubación después de la intervención suele ser inmediata, minimizando así el “trauma” anestésico.

La intubación la va a realizar el anestesista por vía nasotraqueal, ya que la intubación orotraqueal puede dificultar enormemente el trabajo quirúrgico en boca.



*Intubación nasotraqueal*

	Anestesia local	A. local + sedación	Anestesia general
Realización procedimiento	Quirófano	Quirófano	Quirófano
Anestesista	-	+	+
Localización de la OQN	Sector anterior	Sector anterior	Sector anterior o posterior
Profundidad de la OQN	Superficial	Superficial	Superficial o profunda
Intolerancia del paciente a procedimientos quirúrgicos	+	++	+++
Umbral de dolor del paciente	Normal-alto	Normal-bajo	Normal-bajo
Edad del paciente	Edad avanzada	Edad avanzada	Joven
Antecedentes patológicos	Múltiples	Múltiples	-
Índice de complicaciones anestésicas	+	++	+++
Comodidad de trabajo	++	+	+++
Tiempo de estancia hospitalaria	+	++	+++

*Ventajas, inconvenientes e indicaciones del legrado quirúrgico bajo anestesia local, sedación o anestesia general*



## Técnica del legrado quirúrgico

Para la realización de cualquier intervención debemos comprobar que disponemos de las pruebas complementarias que necesitamos para empezar con el procedimiento. El objetivo del legrado óseo quirúrgico es remover todo el tejido óseo afecto de osteoquimionerosis. Para ello deberemos acceder al hueso de una manera clara para el cirujano y cómoda para el paciente. Las condiciones de anestesia ya las hemos mencionado anteriormente. Ahora vamos a explicar la técnica que utilizamos para realizar el legrado.

### 1-Preparación del campo quirúrgico:

Realizamos el procedimiento siempre en quirófano. Por lo tanto, debemos disponer de anestesista si vamos a realizar sedación o anestesia general, y de una instrumentista y circulante como es habitual. Es recomendable tener un ayudante cirujano si el procedimiento va a ser complejo. La instrumentista debe tener el material que vamos a necesitar en la mesa del instrumental, incluido una caja de cirugía oral habitual con buenos periostotomos y cucharillas, un motor quirúrgico con pieza de mano estéril i fresas de tungsteno, suturas reabsorbibles o no reabsorbibles y un recipiente para muestras tanto para análisis anatomopatológico como para muestra de microbiología.



*Mesa con el instrumental quirúrgico*

Cuando el paciente está en la mesa de operaciones y está listo para empezar, deberemos primero desinfectar el campo. Para ello podemos usar clorhexidina al 0.12% impregnada en gasas que debemos utilizar para desinfectar la superficie cutánea de la cara así como el interior de la boca.

Una vez desinfectado el campo, vamos a colocar las tallas para delimitar el campo estéril. Para ello, colocaremos una capelina cubriendo la parte superior de la cabeza. A continuación colocamos dos tallas en diagonal de la parte cervical a la región torácica que delimitarán la parte inferior del campo. Finalmente colocamos la sábana que cubrirá el resto del cuerpo del paciente.



*Capelina y tallas para delimitar el campo quirúrgico*

Debemos disponer del aspirador quirúrgico para aspirar el resto de saliva o clorhexidina que quede en la boca. Se podemos, antes de empezar, colocarle un taponamiento faríngeo al paciente, sólo en casos que intervenimos bajo anestesia general, y no es totalmente necesario puesto que la cantidad de fluidos que van a pasar a faringe son escasos. En caso de colocarla hay que informar de ello al anestesista y la instrumentista, y estar muy atento al final de la cirugía ya que el olvido de la gasa en la faringe puede provocar, después de la extubación, la asfixia del paciente.

## 2-Cirugía en legrados óseos convencionales.

La técnica quirúrgica hay que individualizarla según la localización, profundidad, extensión de la lesión y la calidad de los tejidos blandos circundantes. Dado que el motivo de este estudio son los legrados mandibulares como tratamiento de la osteoquimionerosis vamos a explicar paso a paso un legrado mandibular bajo anestesia general.

A-Debemos correlacionar anatómicamente la lesión mediante el lugar de exposición ósea, drenaje fistuloso y ortopantomografía o TAC.



*Aspecto clínico y radiológico de osteoquimionerosis mandibular previo al legrado*

B-Incisión mediante bisturí quirúrgico y hoja del número 15. La incisión la realizamos, si la lesión no presenta solución de continuidad, en cresta alveolar. Generalmente realizamos descarga distal de la incisión hacia vestíbulo, y quizás también mesial si el colgajo que vamos a levantar lo requiere. Para lesiones con exposición ósea, la incisión será el margen del límite de la encía con la exposición ósea, también con descargas si lo requieren.

C-Desperiostización de colgajo mucoso completo hasta visualizar margen óseo sano en todos los límites de la lesión. La desperiostización debe ser lo más atraumática posible. Nos podemos ayudar de unas pinzas con dientes para sujetar el colgajo. En caso de excesiva fibrosis o fistula difícil de separar con el periostotómo, el bisturí con hoja del número 15 nos puede resultar de gran ayuda para acabar de separar el colgajo. Debemos ser muy considerados al usar el bisturí frío puesto que fácilmente atravesamos planos pudiendo dañar el colgajo que estamos diseñando.



*Amplia exposición del foco de osteoquimionecrosis*

D-Una vez expuesto el foco de osteoquimionecrosis, podremos observar tejido óseo y tejido blando. Debemos identificar, en el tejido duro, el tejido óseo sano del patológico. El tejido óseo patológico presenta una coloración oscura, negruzca, normalmente rodeada de tejido granulomatoso y ocasionalmente puede haberse ya desprendido del tejido óseo adyacente, lo que denominamos secuestro óseo.

Frecuentemente, el secuestro óseo lo separaremos con facilidad del hueso sano puesto que ha perdido la superficie de contacto con el mismo. Debemos visualizar, al final del legrado óseo, solamente hueso claro y con aspecto vital, habiendo removido el hueso con aspecto patológico.

Los tejidos blandos corresponden al tejido de granulación que se crea alrededor de la zona afecta, y que también debemos remover para eliminar los focos macroscópicos de infección.

Debemos ser especialmente cuidadosos con el tejido blando puesto que en los márgenes laterales de la zona afecta encontramos la encía, que no debemos eliminar durante la resección.



*Legrado óseo. Se elimina tejido óseo y de granulación afecto*

Es fundamental asegurarse de haber eliminado todo el tejido macroscópico afecto, dado que es la base para que, junto con el tratamiento antibiótico, podamos eliminar los gérmenes que provocan el cuadro infeccioso. Frecuentemente se debe realizar nuevamente un legrado en una zona intervenida. Creemos que una de las causas principales es el legrado incompleto de la zona afectada.

Una vez finalizado el legrado de la zona afecta, realizaremos, mediante un motor quirúrgico con pieza de mano y fresa de bola gorda de tungsteno, un remodelado óseo de espículas óseas o zonas que provoquen demasiada tensión o ángulos demasiado agudos cuando posteriormente re Coloquemos encima la mucosa. Los bordes los redondearemos y los salientes óseos los reduciremos de volumen.



*Remodelado óseo con fresa de bola gorda.*

A menudo la afectación clínica o radiológicamente afecta raíces de dientes adyacentes. Ante tal posibilidad, recomendamos la exodoncia y legrado del diente o dientes implicados, ya que si no podríamos estar dejando un foco de afectación.



*Exodoncia de dientes afectados*

E-Cuando hemos finalizado el legrado óseo debemos proceder a la desinfección del lecho quirúrgico mediante irrigación con Clorhexidina al 0,12% en todo el territorio intervenido. Podemos asimismo dejar durante unos minutos una gasa empapada con la misma clorhexidina.

F-Finalmente debemos realizar el cierre de los colgajos mucosos sobre el hueso legrado. A veces la misma cirugía provoca que el colgajo tenga una mínima retracción o previamente había hueso expuesto con lo cual no llega a un cierre primario. La técnica más fácil para aumentar de forma moderada el tamaño del colgajo para el cierre es realizar una incisión en el periósteo por la parte interna y profunda del colgajo de forma longitudinal. Esta incisión liberará al colgajo de la rigidez que le proporciona el periósteo y ganaremos unos milímetros para suturar sin tensión en la encía. En casos en que la exposición ósea es demasiado extensa como para permitir el cierre aún haciendo esta técnica, se pueden usar otras técnicas más complejas con el tejido blando o simplemente suturar la encía dejando en cresta alveolar una solución de continuidad que cicatrizará como exposición ósea post-quirúrgica. Los pacientes que tienen exposición ósea después de la cirugía no tienen por qué tener una mala evolución, ya que mientras estén las lesiones óseas bien eliminadas y se haga un correcto tratamiento antibiótico, las lesiones óseas no deberían evolucionar.

Para la sutura normalmente utilizamos reabsorbible de 3 o 4 ceros, e intentamos hermetizar la zona suturada del interior de la cavidad bucal.



*Cierre de colgajos con sutura reabsorbible*

G-Una vez finalizada la intervención colocaremos una gasa extendida en el interior de la boca cubriendo la zona intervenida con la finalidad de absorber pequeñas cantidades de sangre que pueda drenar la herida.

Después de unas semanas de evolución, el lecho quirúrgico debería cicatrizar correctamente, eliminándose la sintomatología de dolor, supuración, flemones e incluso de exposición ósea.



*Evolución de la paciente al mes de seguimiento*

La aparición nuevamente de exposición ósea después de la cirugía no es un signo de alarma, puesto que es frecuente que la encía sobre un hueso que tiene una cavidad (zona legrada) o que ya tenía exposición ósea no pueda cicatrizar correctamente. Sin embargo, no consideraremos que el paciente esté curado mientras tenga exposición ósea en la boca.

Consideramos más graves la aparición de otra sintomatología, como dolor, supuración o flemones de nueva aparición, puesto que significa que la lesión progresa y queda remanente o ha recidivado un nuevo foco de infección óseo.

	Curación	Seguimiento favorable	Recidiva
Exposición ósea	-	-/+	+
Dolor	-	-	+
Supuración	-	-	+
Flemones	-	-	+
Progresión radiológica	-	-	+
Crecimiento de la lesión	-	-	+



### 3- Nervio dentario inferior:

En la mandíbula hay una estructura importante que no debemos olvidar, y es el nervio dentario inferior. Es un nervio sensitivo que proviene de la rama mandibular del nervio trigémino, quinto par craneal, y que se interna en la mandíbula por la parte medial de la rama ascendente mandibular en la espina de spix, discurre a través del canal dentario por debajo de las raíces dentales siendo el trayecto de más lingual a más vestibular y acaba saliendo por en foramen mentoniano llamándose en ese tramo nervio mentoniano, que finalizará su inervación en el labio inferior.



Imagen de espina de spix y del foramen mentoniano

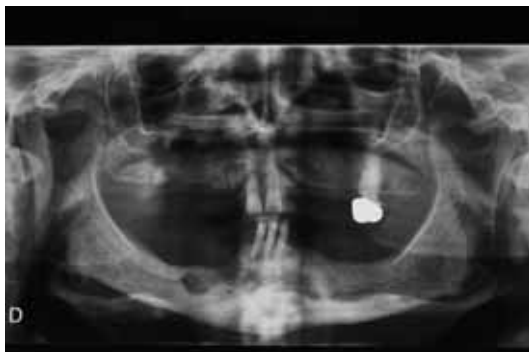
Uno de los síntomas de la osteoquimionecrosis es la pérdida de sensibilidad del labio, es decir, la anestesia o parestesia del nervio dentario inferior. Esto se debe a que la infección en el hueso ha llegado hasta la profundidad donde discurre el canal dentario, y ha afectado el nervio.

Cuando debemos realizar un legrado óseo en un paciente que tiene afectada la sensibilidad del nervio dentario, lo normal será que al remover el tejido óseo y tejido de granulación afecto, nos encontremos en la parte más profunda con el mismo nervio dentario.

Es frecuente tener que sacrificar en nervio para asegurar la buena remoción de todo el material infectado. De todas maneras, el paciente, que ya no tiene sensibilidad, no nota ningún cambio en el postoperatorio y, aunque dejáramos intacto dicho nervio, es muy poco probable que éste pudiera recuperarse.



Por lo tanto, la necesidad de asegurar la remoción total del material infectado hace que sea prioritaria a la conservación del nervio dentario inferior.



Lesión lítica que sobrepasa el canal dentario

## Cirugía en fracturas patológicas

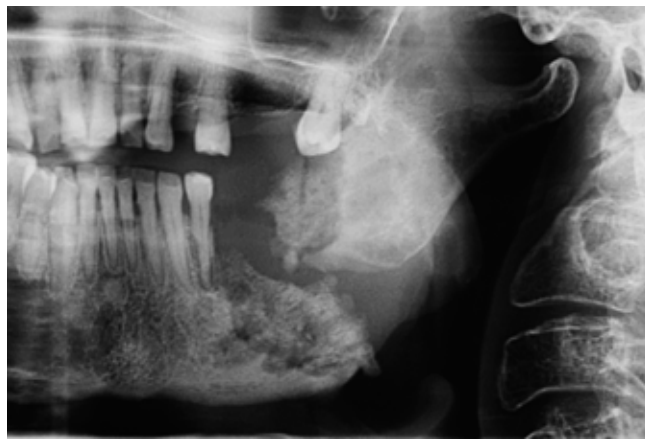
No todos los pacientes tienen una afectación bien localizada en la mandíbula; la afectación de la osteoquimionecrosis puede ser suficientemente grave como para afectar todo el espesor de la mandíbula, provocando incluso una fractura patológica.

El tratamiento de una fractura patológica no es el mismo que una osteoquimionecrosis localizada, y aparece aquí un tema de controversia en el tratamiento. Hay tres técnicas quirúrgicas principales para el tratamiento de una fractura patológica mandibular y cada una tiene sus ventajas e inconvenientes: la mandibulectomía parcelaria, la reconstrucción con placa o miniplaca de la fractura y la reconstrucción

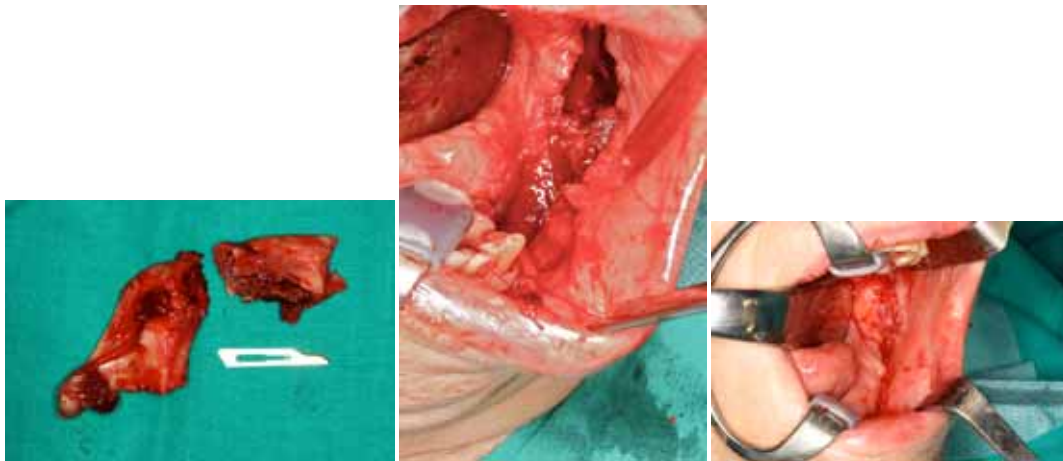
**A- Mandibulectomía parcelaria:** es una técnica quirúrgicamente más sencilla que la reconstrucción microquirúrgica con injerto libre. La técnica consiste en la exéresis del fragmento distal a la fractura patológica i el remodelado del fragmento proximal hasta hueso sano. Es la técnica que hemos utilizado para la reconstrucción de una paciente con fractura patológica dado la pluripatología de la paciente, y la localización posterior de la lesión. La intervención se realiza de manera completa intraoral y desde la incisión en la región afectada desperiostizamos hasta el cóndilo y realizamos la exéresis de todo el fragmento. Posteriormente desinfectamos y realizamos el cierre con sutura reabsorbible o no reabsorbible. Es una técnica de una dificultad técnica leve y de rápida recuperación postquirúrgica.



*Fractura mandibular por OQN*



*Imagen de fractura patológica por ortopantomografía*



*Intervención quirúrgica. Hemimandibulectomía*



*Postoperatorio: resolución de osteoquimionerosis. Desviación mandibular a la apertura bucal hacia el lado homolateral*



*Ortopantomografía postoperatoria de hemimandibulectomía izquierda*

**B. Osteosíntesis con placa de reconstrucción:** La osteosíntesis con placa o miniplaca es una cirugía relativamente sencilla cuyo objetivo es mantener toda la estructura de la mandíbula y intentar solucionar la fractura mandibular con una placa o miniplaca de reconstrucción.

El principal problema suele ser la extensa afectación del hueso con osteoquimionerosis que muy difícilmente volverá a ser vital y por lo tanto la dificultad que tendrá a regenerarse.



*Osteosíntesis con placa de reconstrucción*

**C. Reconstrucción microquirúrgica con injerto libre:** esta técnica es la más compleja quirúrgicamente y la que puede provocar más problemas postoperatorios sobretodo en pacientes con patología de base. Es la técnica que ofrece mayor garantía para solucionar todo el hueso afecto manteniendo todo el espesor de la mandíbula ya que se coloca un injerto microvascularizado, normalmente el peroné, que sustituye el segmento de mandíbula afecto. Especialmente útil en pacientes jóvenes con escasa patología de base y más ventajosa cuanto más anterior fuere el defecto.



*Ejemplo de reconstrucción microquirúrgica con peroné en paciente oncológico*

	Mandibulectomía parcelaria	Osteosíntesis con placa de reconstrucción	Reconstrucción microquirúrgica con injerto libre
Remoción del tejido afecto de OQN	+++	-	+++
Resolución de la fractura patológica	+++	+/-	+++
Complicaciones por material de osteosíntesis	-	+++	+
Pérdida de proyección de ángulo mandibular	+++	-	-
Maloclusión con laterotrusión mandibular en oclusión	+++	-	-
Índice de complicaciones sistémicas secundarias a cirugía o anestesia	-	-	+
Morbilidad por zona donante de injerto	-	-	+
Indicación de la técnica en sector anterior	-	+	+
Indicación de la técnica en sector posterior	+	+	+
Complejidad quirúrgica	+	+	+++

*Ventajas e inconvenientes de la mandibulectomía parcelaria, osteosíntesis y reconstrucción microquirúrgica*

Efectividad del legrado óseo  
quirúrgico como tratamiento  
de la osteoquimionerosis  
mandibular.

## Objetivos

El objetivo de este estudio es la valoración de la efectividad del legrado óseo quirúrgico como tratamiento en los casos seleccionados de osteoquimionecrosis mandibular.

Los objetivos secundarios son estudio de los datos epidemiológicos de la serie de casos estudiada como edad, tiempo de seguimiento, patologías asociadas, clínica, tipo de bifosfonatos y la relación entre tratamientos efectuados (tanto en tipo de tratamiento como en número de tratamientos efectuados) y resultados en nuestros pacientes.

## Material y métodos

Presentamos una serie de 49 pacientes con osteoquimionecrosis mandibular.

Todos los pacientes han sido diagnosticados, tratados y visitados en el servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Vall d'Hebrón. Los pacientes han sido remitidos desde el médico de cabecera, odontólogo, servicio interno del hospital (oncología, hematología, urología) o de otros hospitales comarcales.

Hemos excluido del estudio todos los pacientes con osteoquimionecrosis en maxilar, en total 14, dado que el estudio lo realizamos sólo en pacientes que presentan la lesión en mandíbula.

Hay dos motivos por los cuales los pacientes con afectación maxilar no han sido incluidos en el estudio:

- 1- El maxilar superior y el hueso mandibular no son de las mismas características siendo el hueso mandibular más compacto. Presenta un mayor grosor de capa cortical y menor esponjosa o medular, contrariamente al hueso maxilar que presenta más cantidad de hueso esponjoso o medular y menos cantidad de hueso cortical. La diferente composición del hueso abre la posibilidad que



podiera comportarse diferente en ambos maxilares, perdiendo así especificidad en el estudio si los incluyéramos todos en la muestra a estudiar.

- 2- Las características anatómicas de maxilar y mandíbula son diferentes a la hora de realizar un legrado óseo. La mandíbula presenta como estructura fundamentalmente importante el nervio dentario que atraviesa el espesor de la mandíbula y otorga la sensibilidad del labio al paciente. Cuando la afectación de la osteoquimionecrosis afecta al nervio normalmente al paciente ya ha perdido la sensibilidad del labio inferior del lado homolateral, y por tanto, el daño del nervio durante el legrado óseo no presenta ninguna novedad en el paciente que ya presenta anestesia del labio. En el maxilar superior encontramos profundamente al hueso maxilar el seno maxilar. El seno maxilar es la cavidad neumática que comunica con las fosas nasales. Los pacientes pueden o no presentar una comunicación orosinusal cuando tienen una osteoquimionecrosis. El legrado óseo, en estos casos, no afectará la comunicación orosinusal cuando se trate de afectaciones muy localizadas en hueso maxilar y separadas del seno maxilar por hueso sano. En pacientes que presentan afectación del maxilar muy cercano a seno maxilar o que ya presentan comunicación orosinusal, durante el legrado quirúrgico lo más probable es remover hueso de tal manera que produzcamos o aumentemos la comunicación orosinusal. Los pacientes con comunicación orosinusal presentan alteraciones fonatorias y su mayor molestia es el paso de líquidos y alimentos de la cavidad bucal a seno maxilar, y de ahí a fosas nasales. Dado que muchos pacientes con osteoquimionecrosis no presentan dolor maxilar, es dudosa la indicación de realizar un legrado quirúrgico si vamos a ocasionar una morbilidad que el paciente anteriormente no tenía. Por lo tanto, debido a las diferentes características de maxilar y mandíbula los criterios para realizar el tratamiento no es el mismo, así que realizamos el estudio sólo en los pacientes con afectación mandibular.

Hemos diagnosticado, tratado y efectuado el seguimiento de los 49 pacientes atendidos en nuestro centro por osteoquimionecrosis de mandíbula por toma de bifosfonatos, tanto orales como intravenosos.

La afectación mandibular se ha presentado con una gravedad variable, desde pequeños secuestros óseos localizados sin exposición ósea hasta grandes zonas necróticas con exposición masiva de hueso mandibular e incluso una fractura patológica.

Hemos excluido también los pacientes derivados a nuestro servicio desde otros centros para valorar lesiones que no correspondían a los criterios de inclusión del diagnóstico de osteoquimionecrosis aunque vinieran orientadas como tal.

El **diagnóstico** efectuado ha sido según la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias.

**Anamnesis:** el criterio para clasificar la lesión como OQN según la anamnesis ha sido descartar de forma inicial el posible tratamiento con radioterapia de los maxilares o cavidad bucal del paciente, con lo cual podríamos englobar el cuadro como posible osteoradionecrosis o un cuadro mixto. La toma por parte del paciente de bifosfonatos orales o intravenosos.

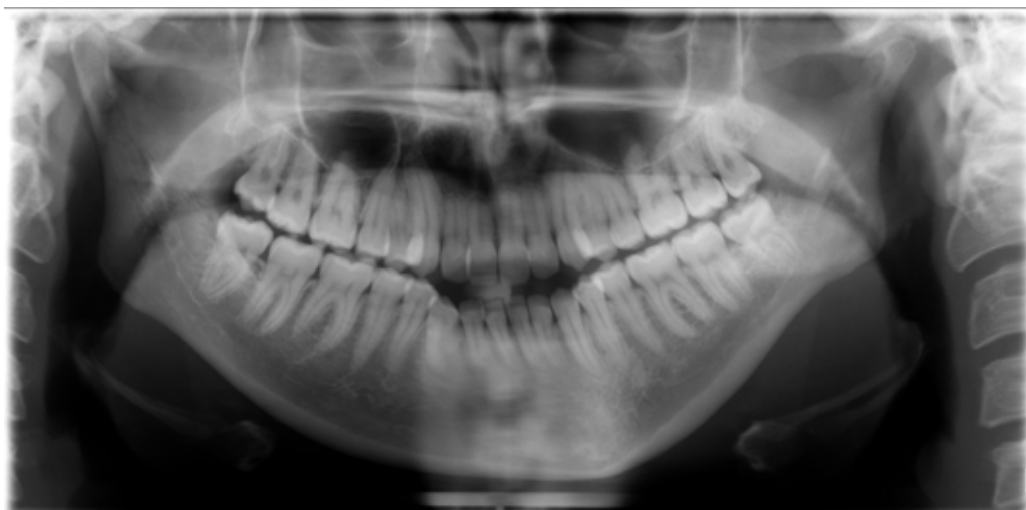
Hemos preguntado a los pacientes la sintomatología que han presentado entre las cuales se encuentran dolor, halitosis, flemones de repetición, supuración oral, secreción de saliva sanguinolenta y sensación de espículas óseas en cresta alveolar o línea milohioidea.

**Exploración física:** La exposición ósea, la supuración, fistulización o retracción de la mucosa serán signos que podremos apreciar en nuestros pacientes afectados.

\*Exposición ósea: la exposición ósea es la visualización directa del hueso mandibular, a través de una región en donde ha desaparecido la encía y el periósteo. La zona visualizada puede ser un hueso más o menos necrótico; cuanto más vital se observe el hueso menos posibilidades tendrá de tener una infección subyacente.

**Pruebas complementarias:** Realizamos a todos nuestros pacientes ortopantomografía, y una vez confirmado el diagnóstico o si hubiere duda alguna realizamos una tomografía computarizada con ventana ósea. Los casos en que tanto clínicamente como la ortopantomografía no son indicativos de OQN no solicitamos el TC

**-Ortopantomografía:** La ortopantomografía es una prueba fundamental en la exploración del territorio bucodental, ya que nos permite la valoración de los dientes y proceso alveolar en una sola imagen. La dividimos en 4 cuadrantes empezando por la región superior derecha, y continuamos la numeración de los cuadrantes del 1 al 4 en sentido de las agujas del reloj.



*Ortopantomografía*

La ortopantomografía es una prueba radiológica de baja radiación y nos ofrece la posibilidad de poder valorar bidimensionalmente toda la superficie ósea mandibular y la maxilar con menos exactitud. Tiene una gran utilidad también para valorar coronas y raíces dentales, y lesiones en éstas.

En la ortopantomografía debemos buscar sobretodo áreas de irregularidad en el contorno óseo alveolar, así como otras imágenes susceptibles de patología.

**-Tomografía Computarizada:** La tomografía computarizada es una prueba radiológica que nos ofrece imágenes óseas mandibulares y maxilares en diferentes planos separados a una pequeña distancia milimétrica según lo programe el radiólogo. De esta manera tenemos una composición tridimensional del estado del hueso y de su conformación en el espacio. Cualquier alteración de unos milímetros de tamaño en el interior del hueso lo podemos visualizar en esta prueba de imagen. La solicitud del escáner es necesaria ante lesiones óseas para poder medir su alcance con exactitud.



*Lesión lítica con sequestro óseo en cortical lingual mandibular de cuarto cuadrante que discurre hasta las raíces dentarias del molar 46.*

La tomografía computarizada tiene una mayor dosis de radiación que la ortopantomografía; no se usa como prueba sistemática de diagnóstico ya que existe la ortopantomografía con mucha menor dosis de radiación.

Tampoco nos ofrece la visión panorámica de la boca que nos da la ortopantomografía, por lo tanto, cada prueba estará indicada según los objetivos del facultativo que la solicita.

**-Gammagrafía ósea:** La gammagrafía es una prueba complementaria que utiliza radioisótopos para visualizar las regiones corporales con mayor captación de los mismos. Según el tejido que queramos evaluar deberemos usar diferentes isótopos marcados a diferentes moléculas. El objetivo en nuestro estudio es determinar la captación que tienen leucocitos marcados con tecnecio 99m en el hueso para poder visualizar la posible inflamación-infección que puedan tener los maxilares. Es una prueba diagnóstica utilizada en caso de duda para determinar si hay inflamación activa o infección en hueso. Por ejemplo, en una osteoradionecrosis sin sobreinfección debería dar captación negativa. Si tiene infección activa o ha tenido una intervención reciente aparecerá captación secundaria a la inflamación-infección que presentaba.



*Gammagrafía ósea con captación en cuerpo mandibular derecho*

La captación de isótopos en el hueso no nos facilita un diagnóstico de certeza. De hecho, una mandíbula o maxilar que ha sido intervenido quirúrgicamente puede captar isótopos hasta unos tres meses post-legrado aunque no presente una infección activa en ese momento. La inflamación post-quirúrgica que puede tardar en desaparecer nos podría llevar a confundirnos con una infección ósea dándonos así un falso positivo.

En la serie que hemos estudiado no ha sido necesario realizar ninguna gammagrafía ósea puesto que no ha habido dudas acerca del diagnóstico de las lesiones.

## Criterios de tratamiento

El criterio de tratamiento que hemos aplicado a nuestros pacientes sigue un criterio estándar pero a la vez personalizado según el paciente y sus condiciones individuales.

**-Pacientes asintomáticos** (no dolor, no supuración, no flemones, no halitosis, no parestesia del N.dentario) pero con exposición ósea como único signo han seguido un tratamiento conservador mediante enjuagues bucales con clorhexidina al 0,12%, sin legrados óseos ni antibioterapia.

**-Pacientes sintomáticos** con o sin exposición ósea hemos realizado legrado óseo con secuestrectomía si había secuestrados óseos, cultivo con antibiograma y anatomía patológica de la muestra biopsiada. En estos pacientes la constante es que hubiera signos de lisis o secuestrados óseos en la tomografía computarizada. Estos pacientes seguirán un tratamiento antibiótico empírico y posteriormente antibioterapia según antibiograma. En nuestro centro la elección, seguimiento y duración del tratamiento antibiótico lo realizamos conjuntamente con el Servicio de Enfermedades Infecciosas.

Estas son las líneas generales de nuestro tratamiento, pero debemos mencionar algunas peculiaridades:

-Paciente asintomático pero con exposición ósea y secuestro óseo claramente localizado en TC. Se debe valorar la secuestrectomía habiendo realizado un “drug holiday” con el objetivo de intentar estimular la reepitelización de un hueso subyacente que es vital. Mientras permanezca la exposición ósea del secuestro óseo, seguro no habrá recubrimiento epitelial.

-Pacientes con anestesia del nervio dentario. Normalmente está en el cuadro de una lisis o secuestro mandibular que ha llegado al canal dentario. El legrado podrá solucionar el apartado infeccioso aunque la sensibilidad del nervio puede ser de dudosa curación.

-Pacientes con afectación difusa de la mandíbula que alcanza toda la altura del cuerpo mandibular. Son pacientes que si muestran poca sintomatología deberemos realizar tratamiento conservador con antibioterapia y enjuagues con clorhexidina al 0,12% para intentar mejorar la afectación mandibular sin causar excesiva morbilidad. En el caso de mejoría y focalización de la infección en un secuestro óseo, se podría realizar secuestrectomía.

-Pacientes con fractura patológica de zona afecta por OQN. Generalmente en zona media-posterior del cuerpo mandibular. Está descrita la reconstrucción microvascularizada con tejido óseo + tejido blando, si bien hay que tener en cuenta que el hueso mandibular remanente, aunque no esté sobreinfectado, tiene una dosis acumulada de bifosfonato suficiente para pensar que puede haber problemas con la osteosíntesis. Otra alternativa a seguir es realización de hemimandibulectomía eliminando así el foco óseo y cerrando la mucosa de los rebordes mandibulares remanentes para evitar el contacto de los márgenes óseos con la cavidad oral. Es un tratamiento que no permitirá restituir la mandíbula y provocará desviación de la mandíbula remanente y maloclusión, pero que puede disminuir la aparición de más problemas con el hueso remanente.

## Tratamiento

Hemos realizada el tratamiento de los pacientes según la técnica de legrado descrita en la introducción, bien en quirófanos ambulatorios bajo anestesia local o anestesia local + sedación, o en quirófanos generales bajo anestesia general.

Todos los pacientes tratados en quirófano ambulatorio eran altados a domicilio posteriormente a la cirugía y recuperación inmediata.

Los pacientes tratados bajo anestesia general han sido altados un mínimo de 24 horas posterior a la cirugía y un máximo de unos días cuando en algún paciente con signos importantes de infección requerimos el antibiograma del cultivo antes de realizar el alta hospitalaria.

## Seguimiento de los pacientes

El **seguimiento** de los pacientes lo realiza el servicio de Cirugía Maxilofacial y el Servicio de Enfermedades Infecciosas si está bajo tratamiento antibiótico.

Los tiempos de seguimiento son inicialmente semanales en el periodo postoperatorio y más tarde se espacian en el tiempo a medida que la enfermedad está más controlada.

Los pacientes que en su evolución llegan a la curación (asintomáticos y sin ningún foco de exposición ósea) los seguimos de forma anual.

Hemos evaluado el seguimiento de los pacientes mediante 3 ítems:

**-Éxitus:** fallecimiento del paciente durante el seguimiento.

**-Curación:** para considerar un paciente curado hemos considerado la desaparición de todos los signos y síntomas de la patología así como de hallazgos patológicos en las pruebas radiológicas. El único síntoma que no hemos tenido en cuenta para clasificar un paciente como curado ha sido la recuperación de la sensibilidad del nervio dentario en los casos afectados, ya que a pesar que la patología ósea se



haya resuelto totalmente, la mayoría de los casos no va a recuperar la sensibilidad del nervio, sobretodo aquellos pacientes en los que se haya realizado un legrado óseo con remoción del nervio. Los pacientes no deben presentar recidiva de la enfermedad en al menos 3 meses para poder considerar que estan curados. La curación de la osteoquimionecrosis no implica la seguridad de no volver a presentar una recaída en la mismo, puesto que el fármaco perdura durante muchos años en la matriz del hueso. Sin embargo, los pacientes afectados no toman ya bifosfonatos durante nuestro seguimiento y es de presumir que a lo largo de los meses y años siguientes la probabilidad de presentar un nuevo episodio va disminuyendo, como hemos comprobado en nuestra serie.

**-Seguimiento:** los pacientes que han mejorado o no, pero que no presentan una resolución de todos los síntomas a excepción de la anestesia del nervio dentario. Debemos mencionar y explicaremos posteriormente que parte de estos pacientes no presentan una evolución satisfactoria bien por la localización o por la extensión de la afectación ósea, pero parte de estos pacientes son de reciente diagnóstico, pendientes de tratamiento o recién tratados con lo que no hemos podido observar todavía la curación de la osteoquimionecrosis. Posteriormente desglosaremos dichos resultados.

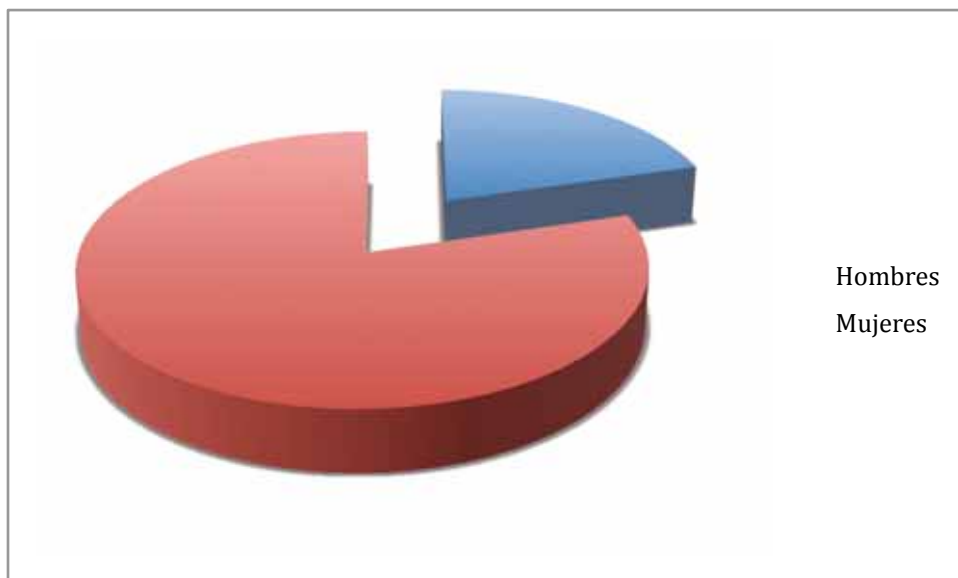
# Resultados

## Epidemiología

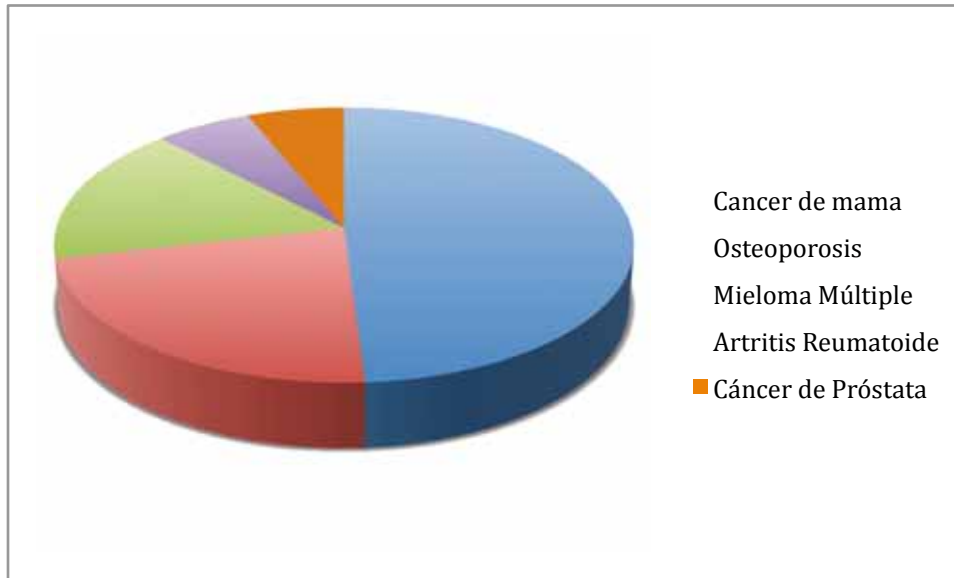
Hemos diagnosticado, tratado y seguido en nuestro Servicio a 49 pacientes con osteoquimionecrosis mandibular los últimos 4 años y 2 meses. Del total de los pacientes, la media de tiempo de seguimiento es de **2 años y 11 meses**, con un máximo de tiempo de 4 años y 2 meses, y un mínimo de 2 meses el último paciente.

Los pacientes tienen una media de edad de **66 años**, con un máximo de **85 años** y un mínimo de **42**.

La distribución por sexos es de **10 varones** y **39 mujeres**.

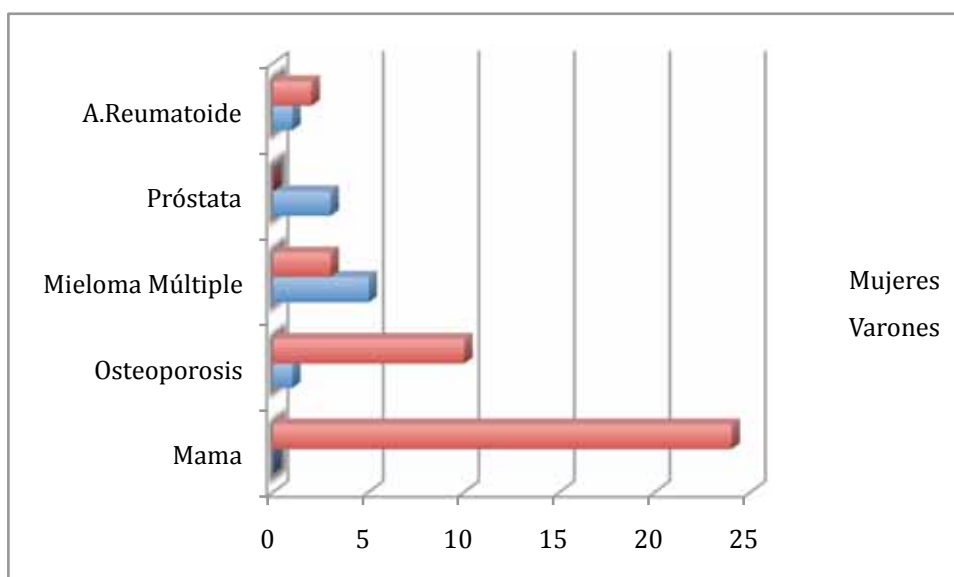


Por patologías, **24 pacientes tienen cáncer de mama** con metástasis óseas, **11 pacientes presentan osteoporosis**, **8 pacientes tienen mieloma múltiple**, **3 pacientes artritis reumatoide** y **3 pacientes cáncer de próstata**.



La distribución de las patologías por sexo ha sido la siguiente:

	Cáncer de mama	Osteoporosis	Mieloma Múltiple	Cáncer de Próstata	A.Reumatoide
Varones	0	1	3	4	1
Mujeres	32	10	3	0	3



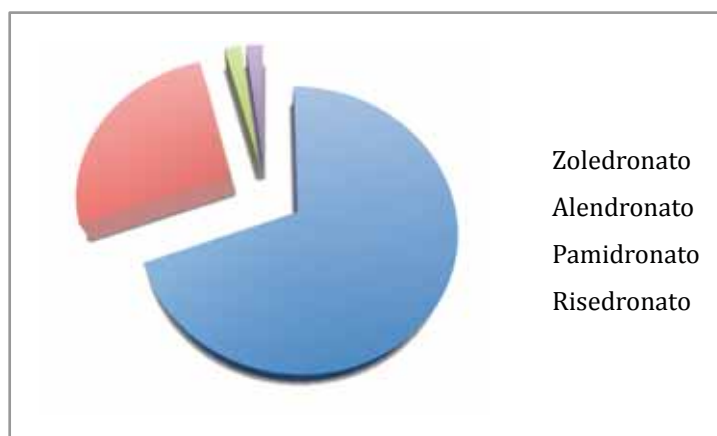
El tipo de bifosfonatos que ha utilizado los pacientes son:

**-Zoledronato:** 34 (endovenoso)

**-Alendronato:** 13 (oral)

**-Pamidronato:** 1 (endovenoso)

**-Risedronato:** 1 (oral)



## Clínica

---

Los signos y síntomas que han presentado los pacientes son los siguientes:

- Exposición ósea > 8 semanas: 40 pacientes **(81,6%)**
  
- Dolor: 30 pacientes **(61,2%)**
- Supuración: 22 pacientes **(45%)**
- Halitosis: 20 pacientes **(40,8%)**
- Tumefacción recidivante: 17 pacientes **(34,6%)**
- Anestesia N.dentario: 7 pacientes **(14,2%)**
  
- Fístula cutánea: 2 pacientes **(4%)**
- Fractura ósea patológica 1 paciente **(2%)**
  
- Antecedente exodoncia: 38 pacientes **(77,5%)**

## Tratamiento

---

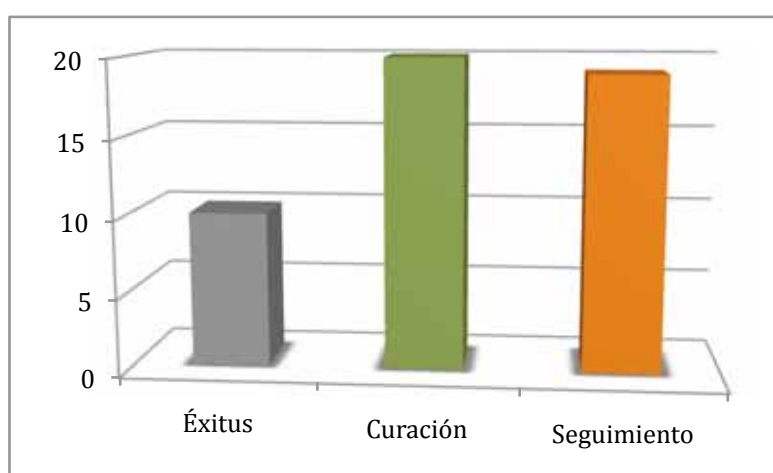
Hemos realizado el tratamiento de las lesiones según el criterio establecido en el apartado “material y métodos”.

Incluimos los resultados del tratamiento en el apartado seguimiento de los pacientes.

## Seguimiento de los pacientes

El seguimiento de los pacientes lo podemos dividir en 3 grupos:

	Número de pacientes
Éxito	10
Curación	20
Seguimiento	19



### Éxito

Durante en tiempo de seguimiento han fallecido **10 pacientes**, todos a causa de su patología de base o por enfermedades sistémicas coexistentes. Ningún paciente ha fallecido a causa de la osteoquimionecrosis.

La media de edad de los enfermos fallecidos es de **68 años**, con un valor máximo de 85 y un valor mínimo de 45.

De los 10 pacientes fallecidos, estaban tratados **9 con zoledronato** y **1 con alendronato**.

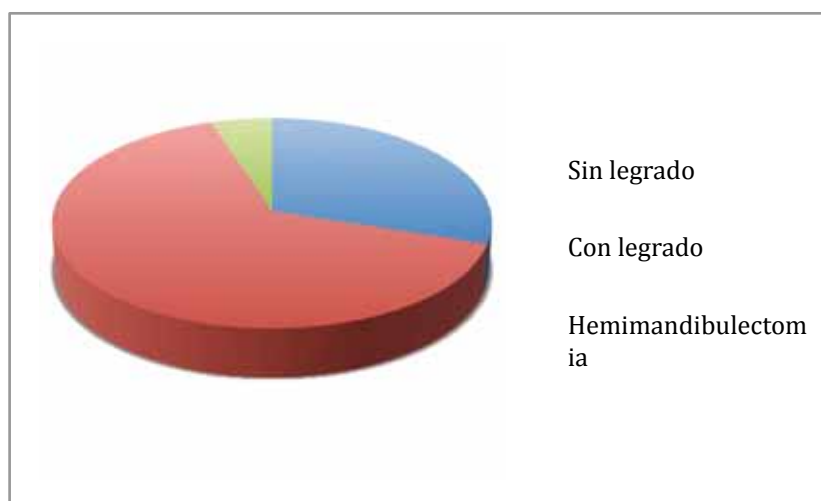
## Curación

Consideramos curación al paciente que presenta **resolución completa de la sintomatología** (dolor, molestias, parestesia n.dentario, flemones, lesiones líticas en las pruebas de imagen...) y **sin exposición ósea mandibular o maxilar**. Las lesiones no deben recidivar en los siguientes 3 meses de seguimiento. Debemos mencionar que estos pacientes han superado de forma completa el episodio de osteoquimionerosis aunque permanece la toxicidad del fármaco en los huesos maxilares, por lo que son susceptibles a poder padecer nuevamente un episodio. Por otro lado, comúnmente los pacientes que han sufrido un episodio de osteoquimionerosis ya no toman los bifosfonatos porque el facultativo ha suspendido la administración de estos, con lo que el hueso paulatinamente va mejorando su estado metabólico basal, y con el tiempo de descanso del fármaco se va haciendo progresivamente más difícil la aparición de nuevos episodios.

Durante el seguimiento se han curado **20 pacientes** presentando remisión completa de la osteoquimionerosis.

La media de edad de los pacientes curados es de **68 años** con un valor máximo de 79 años y un valor mínimo de 53 años.

El procedimiento aplicado a los pacientes curados ha sido el siguiente:



*6 pacientes curados sin legrado, 13 pacientes con legrado y 1 con hemimandibulectomía*

### -Curación sin legrado óseo: 6 pacientes

De los 6 pacientes que se han curado sin necesidad de realizar un legrado quirúrgico, 4 tomaban alendronato y 2 zoledronato.

### -Curación con legrado óseo: 13 pacientes

Hemos realizado legrados óseos en **13 pacientes** que posteriormente han presentado una curación de las lesiones.

La distribución del número de legrados óseos es la siguiente:

	1 legrado	2 legrados	3 legrados	5 legrados
Zoledronato	3	-	2	1
Alendronato	3	2	-	-
Pamidronato	1	-	-	-
Residronato	-	1	-	-
TOTAL	7	3	2	1

De los 13 pacientes curados con legrados óseos, 6 presentan parestesia del nervio dentario inferior homolateral (50%). Todos ellos presentan la parestesia del nervio preoperatoriamente.

### -Curación con hemimandibulectomía: 1 paciente

La paciente explicada en el apartado de legrados óseos fue curada mediante una hemimandibulectomía bajo anestesia genreal. No ha vuelto a sufrir nuevos episodios en el fragmento distal de hueso sano, mantiene una adecuada calidad de vida y presenta a la oclusión una desviación de la mandíbula hacia el lado afecto, comportando una dificultad para la masticación.



## Seguimiento

Están en seguimiento 20 pacientes sin tener una resolución de las lesiones.

La media de edad de estos pacientes es de **63,8 años** con un máximo de 82 años y un mínimo de 42 años.

De los 20 pacientes en seguimiento, 3 habían sido tratados con alendronato y 17 con zoledronato.

Vamos a ver las causas por las que no hay una resolución de la osteoquimionerosis en estos pacientes; los vamos a dividir en los 2 grupos según la toma de bifosfonatos.

### -Toma de alendronato: 3 pacientes

-1 **paciente** ha **interrumpido** el tratamiento por aparición de otra patología; un melanoma cutáneo. Se ha interrumpido el seguimiento.

-1 **paciente** ha sido tratado mediante un legrado óseo y está libre de toda sintomatología a excepción de la **exposición ósea mandibular**, que todavía persiste.

-1 **paciente** afecto de artritis reumatoide presenta **empeoramiento de las lesiones** y está pendiente de realizar tratamiento mediante legrado óseo.

### -Toma de zoledronato: 16 pacientes

-8 **pacientes** presentan resolución de toda la sintomatología a excepción de la exposición ósea.

	Nº pacientes
1 legrado	4
3 legrados	1
No legrado	3

De los pacientes mencionados, a 4 les practicamos un legrado quirúrgico y han presentado desaparición de toda la sintomatología a excepción de la exposición ósea.

Un paciente ha sido tratado mediante 3 legrados óseos por recidiva de la sintomatología. Actualmente ha desaparecido toda la sintomatología a excepción de la exposición ósea.

Tres pacientes presentan resolución de la sintomatología a excepción de la exposición ósea sin haber necesidad de legrado óseo mandibular. A un paciente se le había retirado inicialmente un implante dental en el foco actualmente afectado. Otro paciente ha empeorado la exposición ósea, observamos que le administran también bevacizumab, Avastin®.

**-3 pacientes** están pendientes de tratamiento con legrado óseo mandibular. Uno ya fue tratado mediante un legrado óseo y ha empeorado concomitantemente al ser tratado con bevacizumab, Avastin®.

**-2 pacientes** están en fase de recuperación, cicatrización y revaloración después de haber sido sometidos a un legrado óseo mandibular. Uno de ellos ya había sido tratado previamente con 1 legrado óseo y presenta parestesia del nervio dentario inferior.

**-2 pacientes** han interrumpido el tratamiento por motivos que desconocemos y no han podido ser localizados.

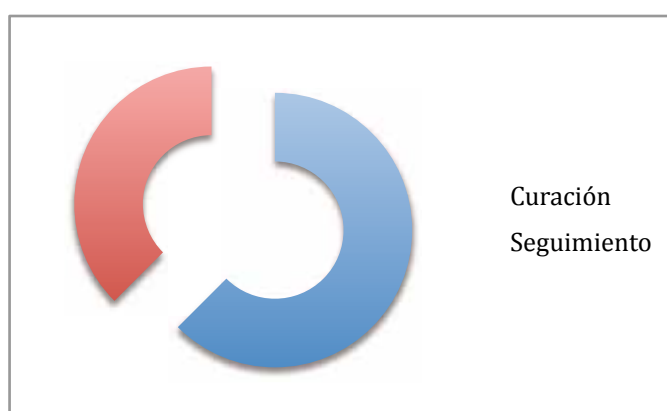
**-1 paciente** fue tratada mediante legrado óseo + retirada de implante dental y presenta nuevamente sintomatología + posible secuestro óseo en ortopantomografía. Por lo tanto se trata de una probable recidiva pendiente de tratamiento.

De los pacientes en seguimiento, 1 presenta parestesia del nervio dentario inferior.

## Resultados según tipo de bifosfonato

Vamos a presentar los resultados de nuestra serie en función del tipo de bifosfonatos con los que fueron tratados los pacientes y excluyendo los pacientes con éxitus, con el propósito de diferenciar bien los casos curados de los que están pendientes de curación.

### Alendronato



*Tratamiento previo con alendronato: 5 presentan curación y 3 en seguimiento.*

### Zoledronato

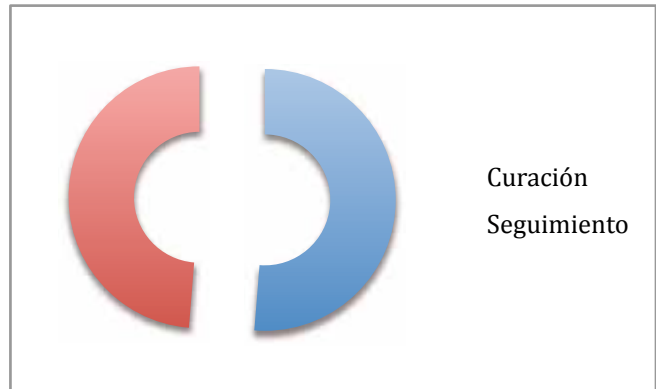


*Tratamiento previo con zoledronato: 13 presentan curación y 16 en seguimiento.*

Pamidronato: 1 paciente curado

Risedronato: 1 paciente curado

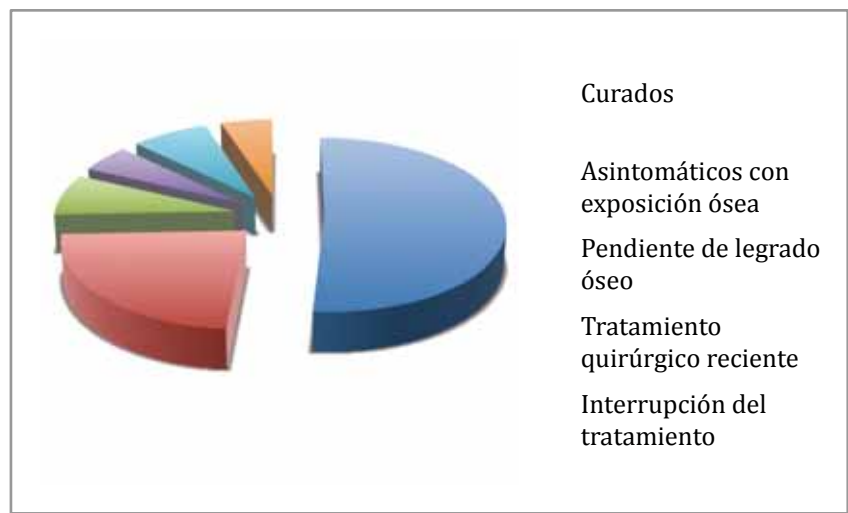
Fusionando las gráficas anteriores, habiendo excluido los pacientes con éxitus, obtenemos:



Total de pacientes curados (20) y en seguimiento (19), excluyendo éxitus.

Vamos a diferenciar de los pacientes en seguimiento, los pacientes que presentan una recaída de la enfermedad, los que están sintomáticamente controlados con única persistencia de exposición ósea y los que hemos perdido el seguimiento:

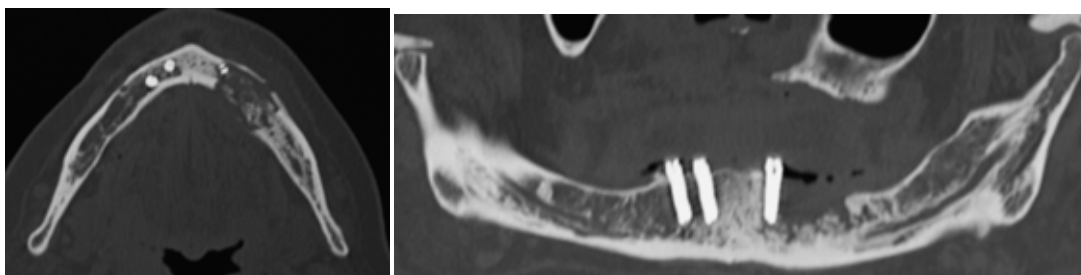
Curados	Asintomáticos con exposición ósea	Pendiente de legrado óseo	Tratamiento quirúrgico reciente	Interrupción del tratamiento	Recaída de las lesiones
20	9	3	2	3	2



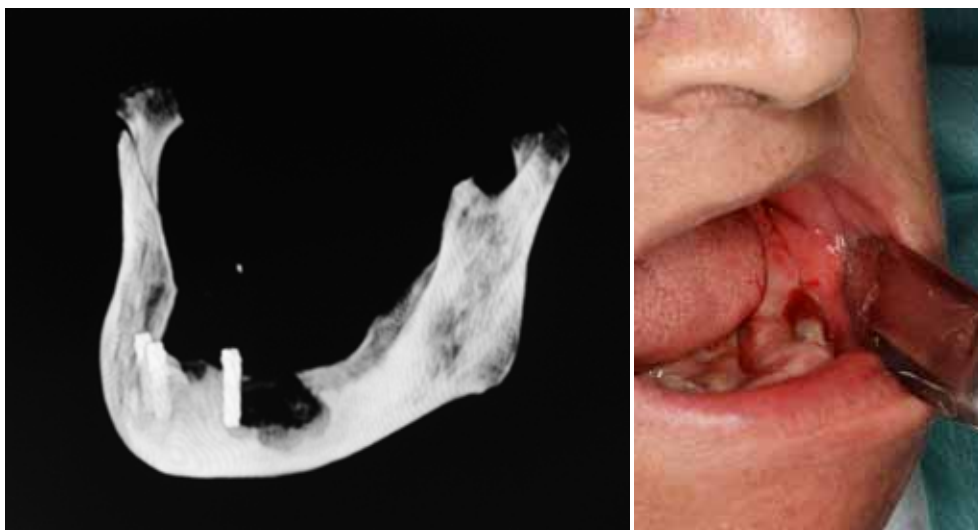
## Iconografía

A continuación aparece un breve resumen de la iconografía de casos clínicos de los pacientes con osteoquimionecrosis estudiados.

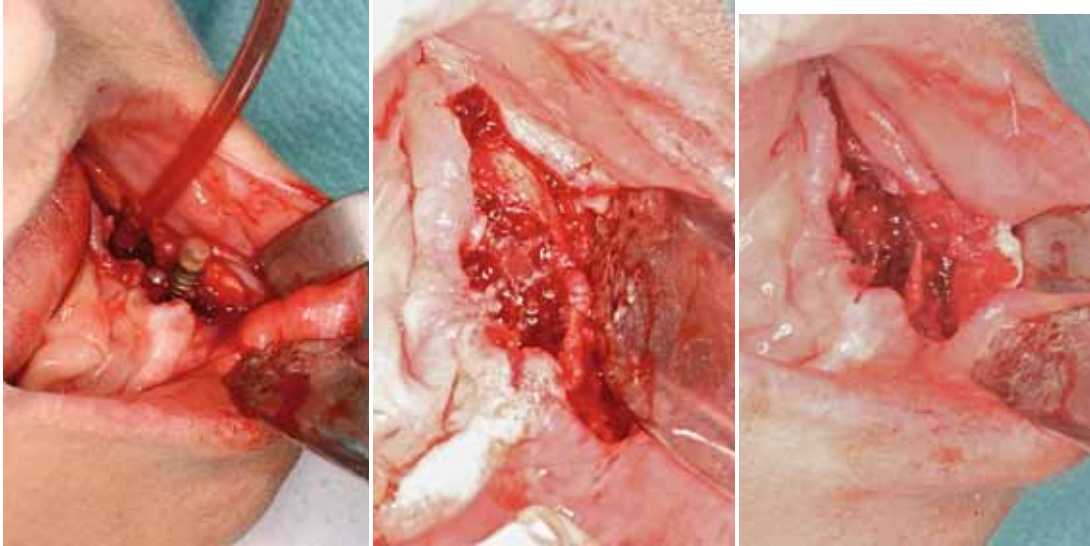
Uno de los casos de osteoquimionecrosis mandibular fue secundario a la colocación de implante dental en el tercre cuadrante, que originó un proceso de lisis ósea requiriendo legrado óseo y retirada de implante.



*Caso 1: Imagen con TC de osteolisis + secuestro óseo en relación a un implante dental.*



*TC 3D e imagen clínica inicial*



*Legrado óseo con retirada de material óseo sobreinfectado. Visualizamos en la primera fotografía el implante dental en la extracción del mismo, segunda fotografía material infeccioso en el lecho óseo, tercera fotografía material retirado.*



*Caso 2:OQN en línea milohioidea derecha.*

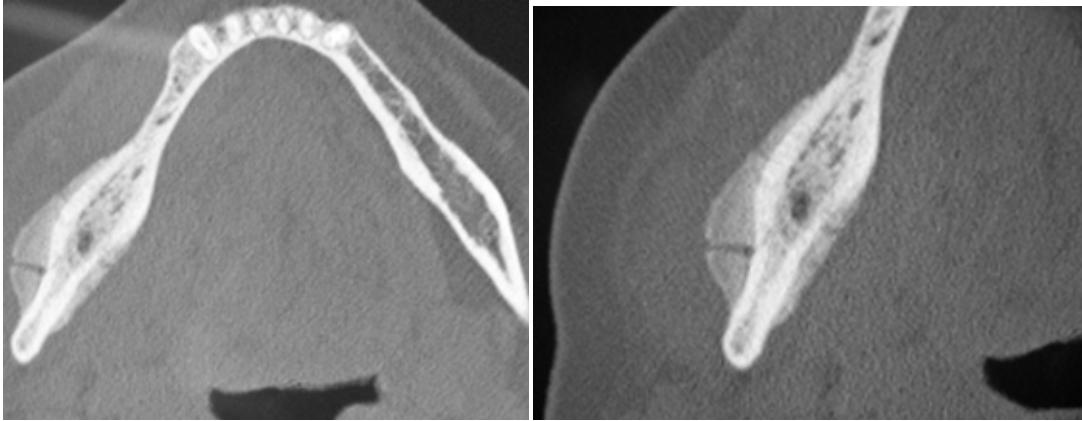


*Caso 3:Extensa afectación de cresta alveolar.*



*Caso 4: OQN moderada en trigono derecho, captación por gammagrafía ósea.*





*Caso 5: Esclerosis perióstica región trígono derecho, poco habitual en las OQN.*



*Caso 6: OQN extensa en cresta alveolar mandibular. Fístula cutánea con supuración.*

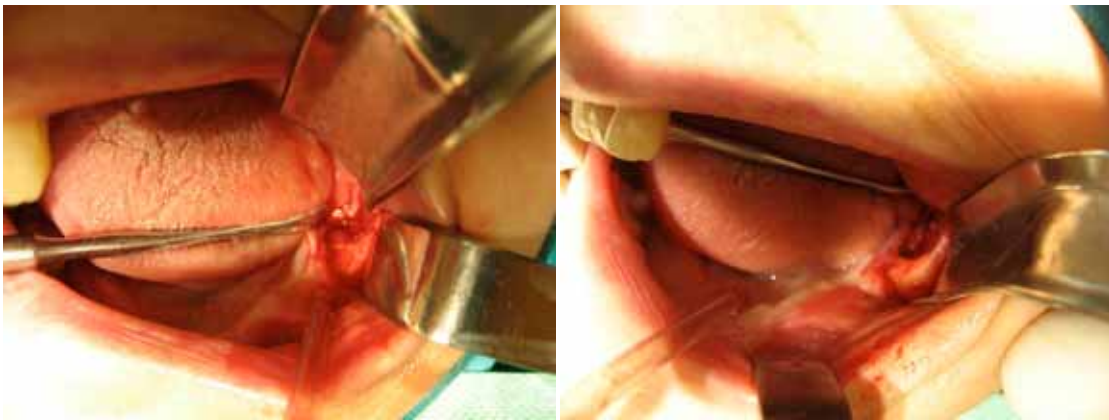


*Caso 7 y 8: OQN mandibulares extensa y moderada, respectivamente.*





*Caso 9: OQN mandibular, clínicamente sin exposición ósea. Incisión en mucosa.*



*Abordaje quirúrgico de lesión lítica ósea y legrado de la misma.*

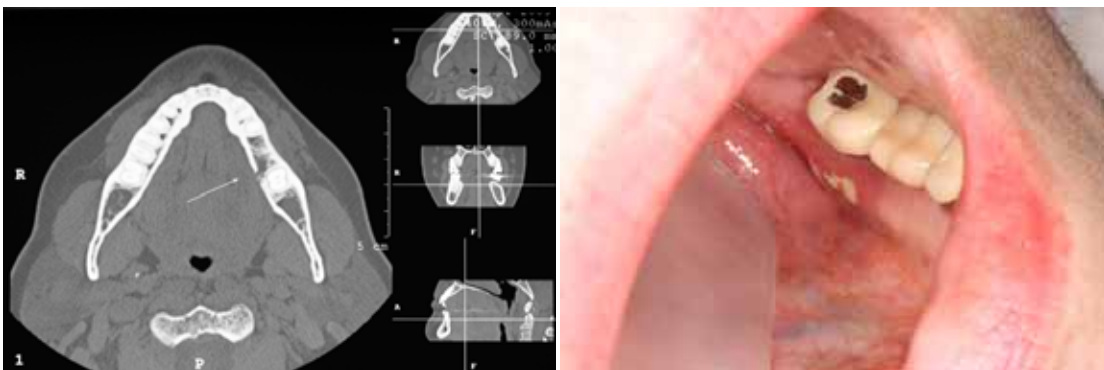




*Caso 10: Secuestro óseo en línea milohioidea derecha, en TC y ortopantomografía.*



*Secuestro óseo extraído.*



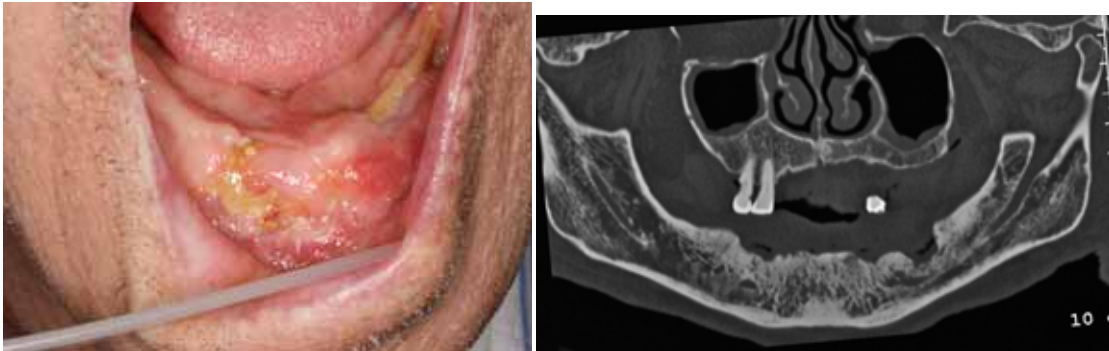
*Caso 11: Pérdida de continuidad de cortical ósea en TC, localizada en línea milohioidea izquierda.*



*Caso 12: legrado quirúrgico de lesión en trígono derecho. Derecha: control postoperatorio donde podemos observar dehiscencia de sutura.*



*Observamos que en un tiempo de evolución el mismo paciente presenta una reepitelización de la lesión en toda la superficie.*



*Caso 13: paciente con extensa exposición ósea, pero sin sintomatología infecciosa ni lesiones óseas activas evidentes en TC.*



*Realizamos enjuagues + tratamiento conservador. En unos meses el paciente continúa con la misma lesión, si evolución ni regresión. Continuamos con el mismo tratamiento.*



*Caso 14: OQN en trígono derecho.*



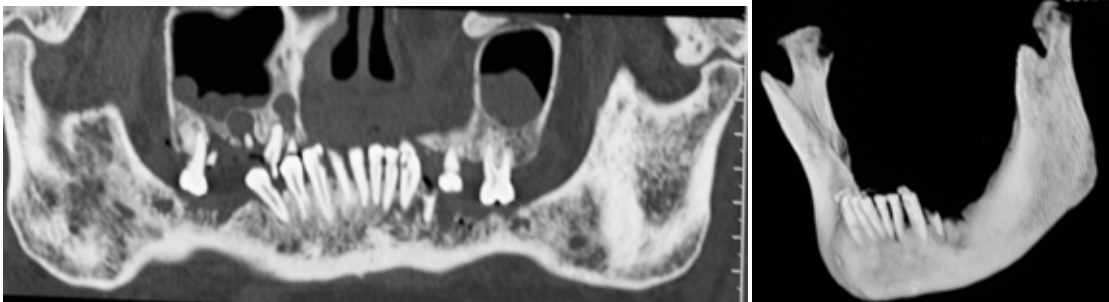
*Caso 15: OQN en alveolo de 37, observamos secuestro óseo.*



*Ortopantomografía después del legrado + exodoncia 36. Desaparición de la clínica y normalización de las pruebas radiológicas.*



*Caso 16: OQN tercer cuadrante*



*Observamos lesión lítica distal a resto radicular de 34. Imagen tridimensional.*



*Abordaje quirúrgico. Derecha: Imagen de la lesión una vez legrada y exodonciado el resto radicular de 34. Observamos buen aspecto de todo el hueso remanente.*





*Sutura final del legrado quirúrgico. Derecha: aspecto a la semana de la intervención tras reetirada de puntos de sutura.*



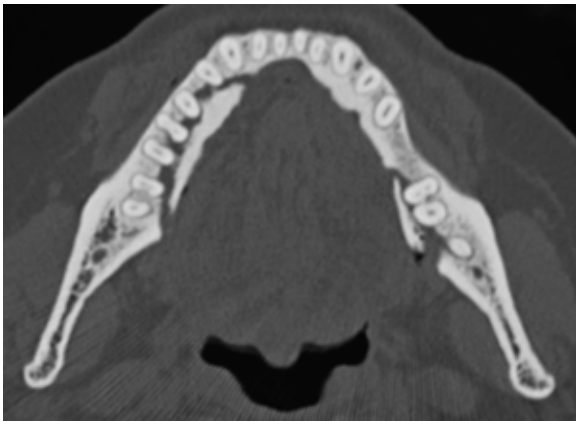
*Después de unas semanas observamos reepitelización por encima del lecho quirúrgico.*



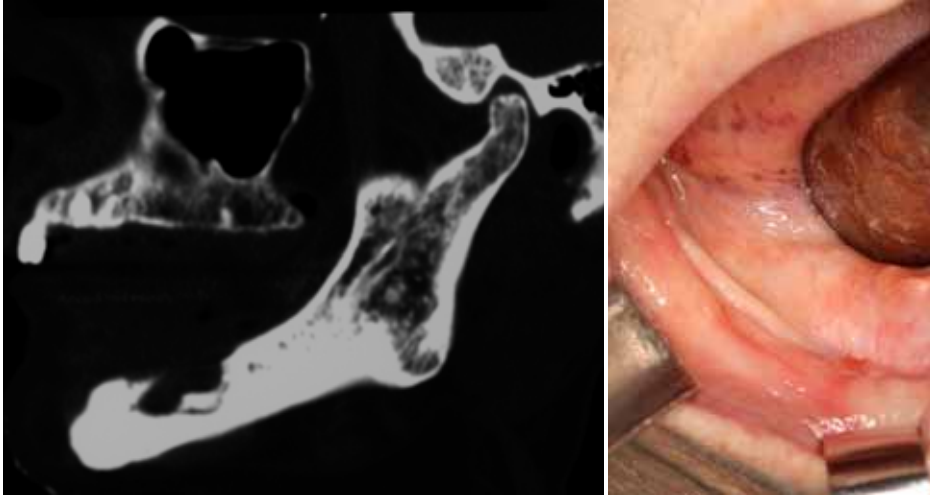
*Caso 17: Osteoquimionerosis en 3er cuadrante que empeora aumentando la exposición ósea tras unas semanas de seguimiento.*



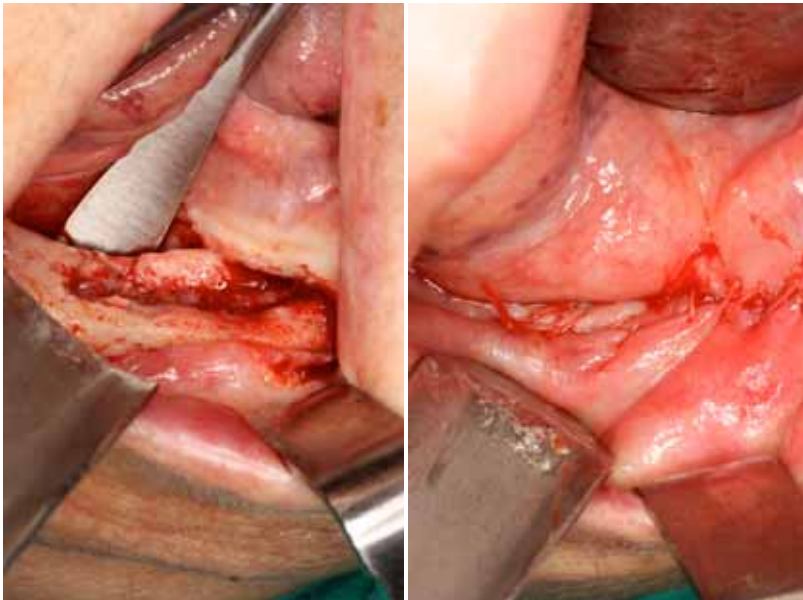
*Caso 18: Notable exposición ósea en líneas milohioidea derecha e izquierda.*



*Observamos secuestros óseos evidentes en cortical lingual mandibular bilateral.*



*Caso 19: Secuestro óseo en paciente ya tratada previamente con legrado óseo. Realizaremos secuestrectomía para evitar evolución de la lesión.*

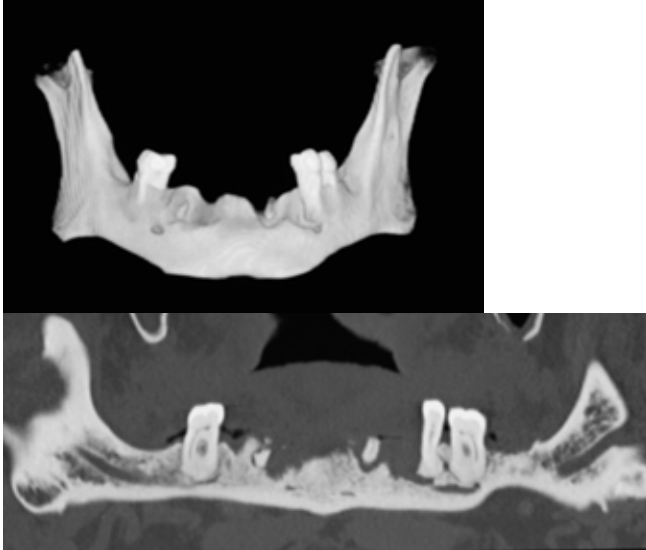


*Secuestrectomía + sutura del lecho quirúrgico.*



*Aspecto de la mandíbula tras unas semanas de evolución.*

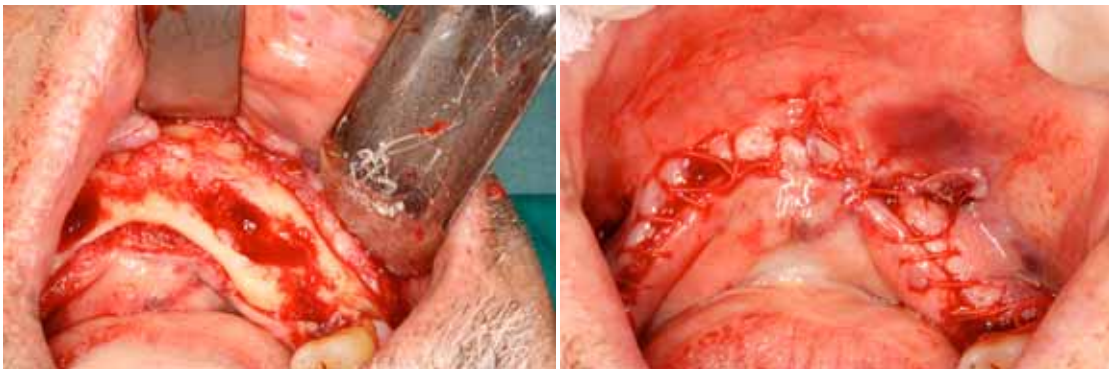




*Caso 20: Osteoquimionecrosis mandibular en región sinfisaria y parasinfisaria.*



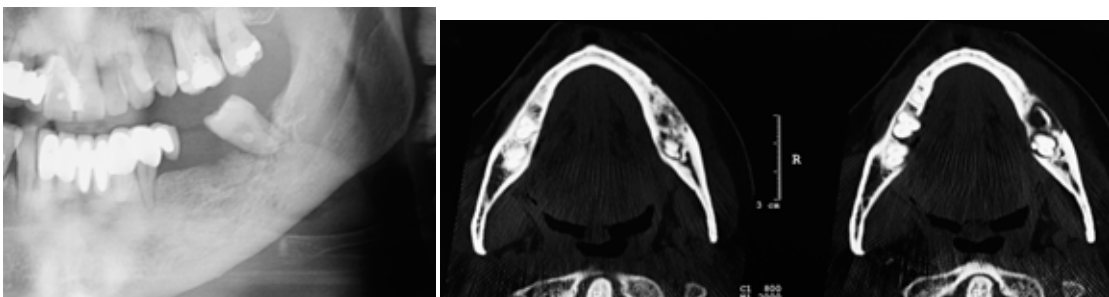
*Abordaje quirúrgico. Observamos material inflamatorio en cresta alveolar.*



*Retirada del material inflamatorio y sutura de la lesión.*



*Aspecto tras la retirada de sutura. Observamos cicatrización no completa. Derecha: tras unas semanas de seguimiento observamos cicatrización total de la lesión.*



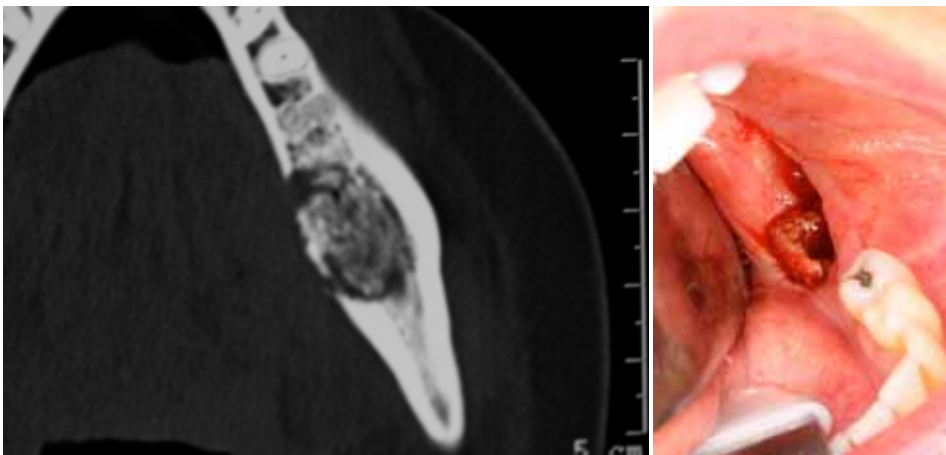
*Caso 21: Osteoquimionerosis en tercer cuadrante, observamos en TC secuestro óseo.*



*Legrado óseo quirúrgico*



*Lesión con exéresis de todo el material inflamatorio. Sutura de la lesión.*

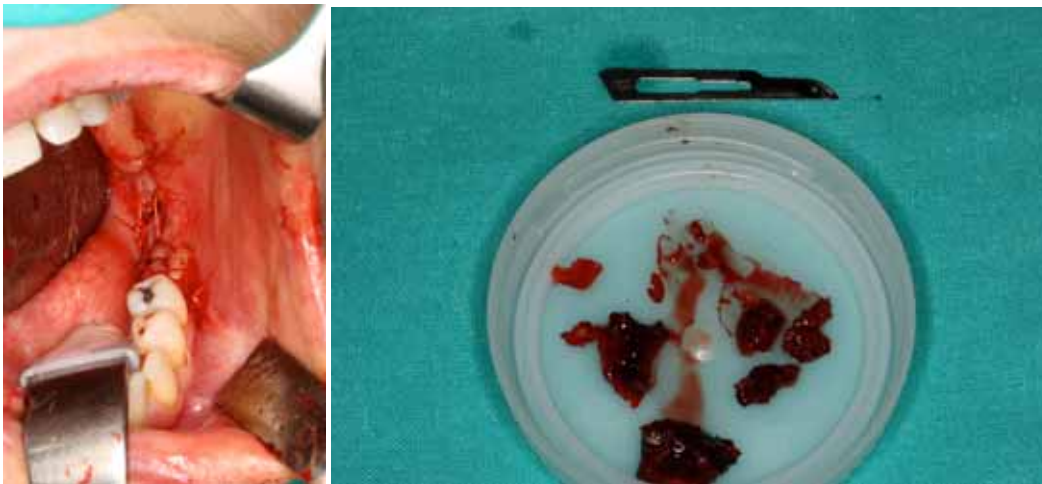




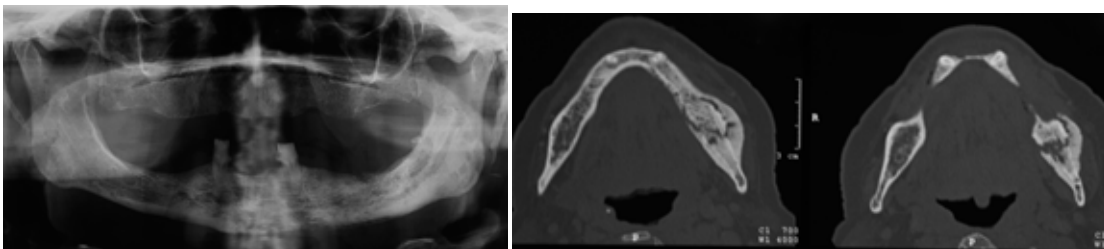
Caso 22: Exposición ósea en tercer cuadrante. Observamos secuestro óseo mandibular en formación.



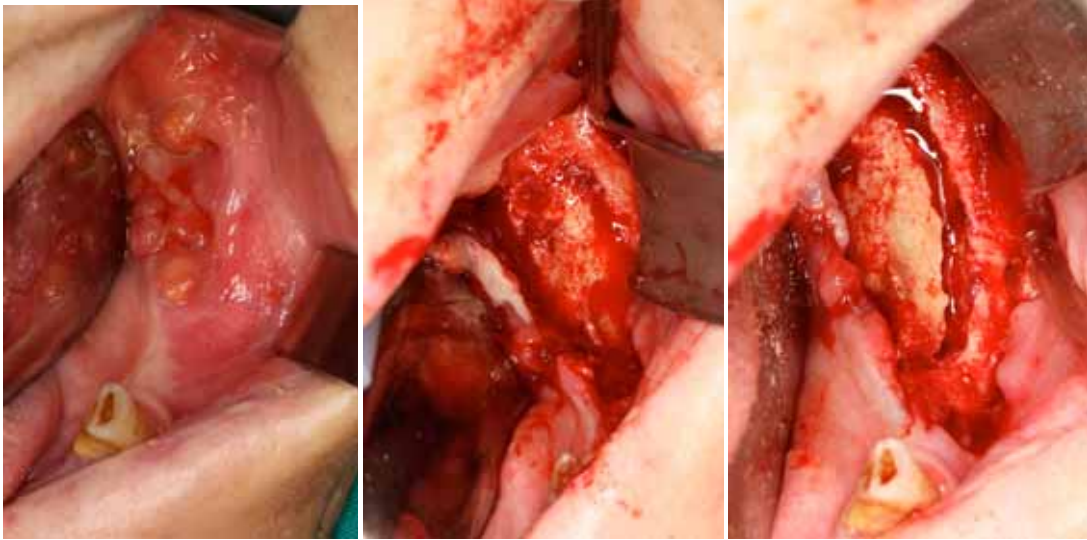
Legrado óseo con exéresis de secuestro. Observamos mandíbula con visualización de hueso sano.



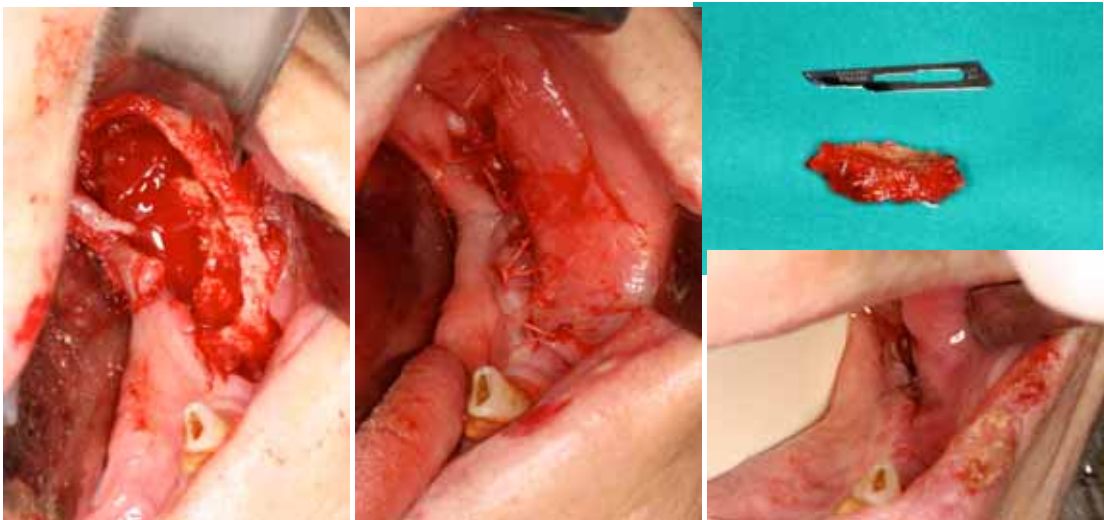
Sutura. Derecha: material retirado. Hueso afectado + granulomas inflamatorios.



Caso 22: OQN tercer cuadrante con secuestro óseo en formación.



*Realización de legrado óseo con retirada de sequestro óseo.*



*Finalización del legrado óseo + sutura. Derecha: material óseo removido. Observamos pequeña dehiscencia de sutura en seguimiento inmediato.*

## Discusión

La osteoquimionecrosis es una enfermedad iatrogénica causada por los bifosfonatos.

La primera publicación en la literatura científica es del año 2003, por Marx y Miglioratti, que describieron los primeros casos y la causalidad con los bifosfonatos **(3)**.

Los pacientes son tratados con bifosfonatos por diferentes patologías; entre ellas podemos enumerar las metástasis óseas por cáncer de mama, metástasis óseas por cáncer de próstata, mieloma múltiple, osteoporosis o artritis reumatoide.**(1,2,35)**

Los bifosfonatos actúan provocando la apoptosis de los osteoclastos durante la reabsorción del bifosfonato, que está en el hueso. La apoptosis de los osteoclastos **(13)** provoca la inactividad de osteoblastos y la consecuente disminución de actividad del recambio óseo **(36)**.

En estudios realizados con ratas, se ha hallado divergencia de conclusiones según la publicación. Así pues, en los estudios realizados en Wuhan, China, se ha hallado en ratas de laboratorio a las que se administró alendronato disminución del número de osteoclastos en relación al grupo control. En tejidos blandos, en cambio, no se observó disminución del número de vasos microvasculares **(13)**. En cambio, también se han publicado documentos que relacionan la etiopatogenia con los tejidos blandos y la angiogénesis, y poniendo en duda la relación con la apoptosis de osteoclastos en estudios con ratas.**(37)**

La alteración del metabolismo de recambio óseo puede provocar, en ciertas situaciones, la necrosis del hueso alveolar por sobreinfección en zonas de extracciones dentales recientes o de roce por alimentos o protésico **(2)**. La necrosis del hueso se acompaña comúnmente de exposición ósea y otros signos de infección, llamándose así osteoquimionecrosis.

Hemos estudiado una serie de 49 pacientes realizando el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las lesiones de osteoquimionecrosis.

Las lesiones las hemos encontrado en nuestra serie en cresta alveolar en la mayoría de los casos, al igual que la mayoría de series publicadas; podemos atribuir la localización mayoritaria de las lesiones a que uno de los factores desencadenantes de la osteoquimionecrosis son las extracciones dentales **(6,21)**.

También hemos hallado lesiones en la línea milohioidea como es habitual en otras series publicadas, posiblemente por ser una zona de fácil agresión por alimentos o prótesis dentales.(16)

La tercera localización típica de aparición de la enfermedad, los torus mandibulares, no se ha presentado en ningún caso en nuestra serie.(16)

Casos aparte son localizaciones excepcionales como la afectación de la base de cráneo por afectaciones inicialmente en maxilar en pacientes con afectación por mieloma múltiple (38).

El porcentaje de pacientes con **exodoncias** previas a la aparición de osteoquimionerosis es alta, y en nuestra serie ha sido del 77,5%, muy similar a muchas otras series publicadas (5,6) , aunque hay publicaciones de series en donde el porcentaje de exodoncias previas es mucho menor, alrededor del 40% (39).

Hay otros factores de riesgo para el desarrollo de osteoquimionerosis como la presencia de implantes dentales (40), el uso de prótesis dentales mucosoportadas o la administración de corticoesteroides (41,42) y antiangiogénicos (42).

La aparición de osteoquimionerosis en pacientes que tienen **implantes** dentales está todavía en estudio y parece que hay un aumento del fracaso de implantes en pacientes que toman bifosfonatos, pero la relación exacta está todavía por determinar (32). Parece más evidente en series largas de casos como la de Grant BT. en Nueva York, que los bifosfonatos orales no tengan impacto en el éxito de los implantes como sí lo tienen los bifosfonatos endovenosos (43).

También se ha descrito en un caso en Hong Kong la colocación de implantes dentales en un injerto óseo microvascularizado en un paciente con resección mandibular, con éxito en la supervivencia de los implantes.(14)

En nuestra serie hay un paciente afectado por osteoquimionerosis tras colocación de implantes dentales que fue tratado con exéresis del mismo + legrado mandibular.

Hay unanimidad en que en pacientes con tratamiento endovenoso con bifosfonatos la colocación de implantes está contraindicado (40).

Hemos podido observar como se cumple en tiempo umbral de toma de bifosfonatos para que puedan presentarse lesiones (4,44). Para los bifosfonatos orales, no hemos observado casos de aparición más reciente de 3 años de toma del fármaco, y para los bifosfonatos endovenosos no tenemos casos de menos de 6 meses de toma de bifosfonatos. Existen artículos que describen aparición de lesiones con cortos tiempos de administración del fármaco (45,46), pero creemos que también podría verse involucrado la administración de

otros fármacos especialmente en los pacientes oncológicos como los antiangiogénicos o corticoesteroides **(47)**.

Podríamos pensar que la edad de los pacientes es un factor para la curación o mortalidad de los pacientes. Contrariamente, los pacientes fallecidos y los curados tienen la misma media de edad, 68 años, mientras que los pacientes en seguimiento son como promedio unos años más jóvenes, 63,8 años. La media de edad en otras series como en la de Junquera L. en Oviedo **(26)**, aunque con menos pacientes, 21, es similar: 65,1, o de Boonyapakorn en Berlín **(39)**, 65 años.

Para diagnosticar la afectación de OQN en los maxilares hemos utilizado la manifestación clínica del paciente, ortopantomografía **(48,49)** y tomografía computarizada **(49)**.

Se pueden observar lesiones líticas, escleróticas, fracturas patológicas, secuestros óseos o fístulas orosinusales **(50)**.

Existen autores que comentan la posibilidad de detectar lesiones tempranas con resonancia magnética nuclear **(51)**.

También está publicada la utilización del PET-TC con hipercaptación en zonas de osteonecrosis **(52)**.

La distribución de patologías de las que se han tratado los pacientes varía de manera muy llamativa en las diferentes series publicadas; así pues, en nuestra serie de pacientes publicados la patología principal de toma de bifosfonatos ha sido el cáncer de mama con metástasis óseas, con 32 pacientes, seguida por la osteoporosis con 11 pacientes, el mieloma múltiple con 4 pacientes y la artritis reumatoide con 4 casos. En otros estudios realizados en el estado Español la patología predominante son las enfermedades oncológicas **(26)** y podemos encontrar otras series **(22,41)** en las que, como la nuestra, existe una presencia importante de pacientes con osteoporosis. Es razonable poder explicar esta diferencia epidemiológica dado que los diferentes centros hospitalarios tienen una incidencia diferente de las patologías en sus servicios según la especialización de los mismos.

Dada la diferencia de patologías en las diferentes series publicadas, también la distribución de tipos de bifosfonato es diferente en las mismas. **(41)**

En nuestra serie de pacientes, en la que hay una parte importante de pacientes con osteoporosis, existe una mayor prevalencia también de alendronato y menor de zoledronato. También la resolución de la enfermedad en las diferentes series puede ser diferente debido a que una mayor proporción de pacientes con alendronato resuelven su patología con curación (5 de 8 en nuestra serie, 62,5%), en comparación con los pacientes



que toman zoledronato (13 de 29 en nuestra serie, 44,8%), excluyendo los pacientes de éxitus.

Podemos observar como por sexos se reparte la patología, de tal manera que el cáncer de mama se presenta sólo en mujeres en la mayoría de las series, el cáncer de próstata obviamente es exclusivo del género masculino, y el mieloma múltiple y artritis reumatoide tienen una distribución prácticamente al 50%. La osteoporosis se presenta en un 90% en mujeres y en un 10% en varones **(2)**.

La **prevención** con la revisión y cuidado bucodental en los pacientes que deben iniciar el tratamiento con bifosfonatos endovenosos es fundamental para disminuir la incidencia de osteoquimionecrosis **(16,26)**.

La participación y conocimientos, por lo tanto, de los dentistas, es fundamental para la correcta prevención de estos pacientes **(53)**.

La prevención activa para evitar la aparición de osteoquimionecrosis es fundamental en los pacientes tratados con zoledronato. En los pacientes en tratamiento con alendronato, la incidencia es mucho menor: 1/100000 **(54)**. De tal manera, en estos pacientes el impacto de la prevención será mucho menos relevante que en los pacientes en tratamiento con zoledronato.

En nuestro centro hemos iniciado una línea de prevención en pacientes oncológicos que empiezan en tratamiento con zoledronato. Se trata de la derivación de pacientes a nuestro servicio y la consecuente evaluación para proceder a extracción de dientes que a corto o medio plazo podrían generar algún problema bucodental y evitar así la extracción de los mismos cuando el paciente está inmerso en el tratamiento con bifosfonatos.

La clínica en los pacientes con osteoquimionecrosis es similar a los datos publicados:

El síntoma más importante es la exposición ósea (81,6%), levemente inferior que en otras series **(41)** (93,9%).

El segundo síntoma más frecuente es el dolor (61,2%), en comparación con el 78,8% de otros estudios **(41)**

En nuestra serie hay una **mortalidad** del **20,4%**, fundamentalmente debida a la fatal evolución de los pacientes oncológicos a medio plazo. Esta tasa es similar a la acontecida en otras series **(55)**. La tasa de **curación** es de un **40,8%** de todos los pacientes, el 51,2% de los pacientes si excluimos los pacientes fallecidos.

Es común como síntoma de la enfermedad la presencia de **parestesia del nervio dentario** inferior que se ha producido en un **14%** de los pacientes. En la literatura se describe la parestesia del nervio dentario como un signo que puede ser precoz (**2, 56**), pero en nuestra serie lo hemos hallado principalmente en pacientes con una lesión macroscópica más avanzada que llega a involucrar el canal dentario en su perímetro de afectación.

Es muy raro pensar que los pacientes que el nervio dentario se ha visto afectado pueda recuperar la sensibilidad, dado que en la mayoría de los casos se aprecian lesiones macroscópicas que obligan a realizar el tratamiento de legrado óseo. Con los legrados óseos en estos pacientes es lógico pensar que la limpieza quirúrgica incluya el sector de hueso por el que pasa el nervio, con lo que la lesión permanezca de manera definitiva.

Hemos observado centros donde se ha utilizado la oxigenoterapia hiperbárica para tratamiento de las lesiones por osteoquimionecrosis (**57**). Los principios por los cuales mejoran los pacientes con osteoradionecrosis no son los mismos que los pacientes afectados de osteoquimionecrosis, y son pocos los artículos que apoyan esta vía de tratamiento.

Los **legrados óseos** son fundamentales en los pacientes indicados para la curación de las lesiones; 13 de los 20 pacientes curados han sido sometidos a legrado óseo previamente, 14 si incluimos la paciente tratada con hemimandibulectomía. Algunas veces es necesario repetir el legrado óseo, hecho que es común en pacientes tratados en otros centros (**55**). Otras series indican con la misma rotundidad la importancia del legrado óseo en la curación de las lesiones (**58**).

En nuestro estudio especificamos la importancia de realizar el legrado de manera extensa y asegurando los bordes, aunque en la serie de Oviedo (**26**) tienen resultados satisfactorios mediante “legrados óseos conservadores”.

Pensamos que el hecho de realizar tratamientos con legrados conservadores puede favorecer el que algunos pacientes puedan presentar recidiva de la infección ósea por haber dejado tejido óseo infectado remanente. (**59**)

En otros centros como el de Parma, en el grupo de Manfredi M. han usado la técnica con YAG-láser para asistirse en los legrados quirúrgicos (**60**), técnica con la cual no tenemos experiencia en este tipo de pacientes.

Anteriormente se había dudado de la efectividad del legrado óseo (**61**) y se había postulado incluso que era un factor para que avanzara la enfermedad, y tanto nuestro estudio como los realizados en otros centros apoyan firmemente la actitud quirúrgica en pacientes seleccionados (**22,62**).

Hay series de pacientes publicados con muestras de pacientes notablemente menores que la nuestra y con más casos de fractura patológica **(63)**. Deberíamos contrastar si es por un diferente manejo de las lesiones o por una derivación de los pacientes a los centros en un estado más avanzado **(64)**. No hemos necesitado aplicar técnicas más sofisticadas de reconstrucción mandibular para los pacientes más severos que una hemimandibulectomía en una fractura patológica; en otras series han utilizado técnicas de mayor morbilidad como la reconstrucción microquirúrgica **(59,65,66)** o la del colgajo pectoral **(67)** o la reconstrucción con músculo milohioideo**(22)**. Podríamos plantear la morbilidad que provocan estos colgajos en tejidos ya afectados ya que, por otra parte, la afectación por osteoquimionecrosis no afecta directamente los tejidos blandos, así como sí lo hace la osteoradionecrosis.

La evidencia de que la reconstrucción microquirúrgica es una cirugía candidata en estos pacientes es dudosa en algunas series **(22)** aunque hay otras publicaciones que la respaldan con un alto índice de éxito **(59,65,66)**.

No se han detectado tampoco problemas en la zona dadora del colgajo microquirúrgico **(66)** en 7 pacientes con reconstrucción microquirúrgica en la serie de Nocini.

Este estudio se basa fundamentalmente en la verificación de la hipótesis de que los tratamientos quirúrgicos de legrado mandibular en casos seleccionados están indicados en los pacientes con osteoquimionecrosis mandibular. Se han publicado en los últimos años diferentes estudios **(22,62)** que apuntan en la misma dirección, series de 142 pacientes en donde se ha realizado tratamiento quirúrgico en el 86% de ellos **(22)**, con lo que, junto con nuestros resultados obtenidos, podemos verificar la correcta dirección con la que se propuso el estudio.

Los legrados se deben realizar asegurando la buena visibilidad para no dejar hueso afecto ni espículas óseas **(62)**.

Es de suponer que tras el progresivo conocimiento de la enfermedad, la incidencia de la misma pueda disminuir los próximos años debido al fuerte impacto que está recibiendo el mundo de la odontología y de la cirugía maxilofacial; las extracciones contraindicadas por desconocimiento del profesional han sido un factor clave para la incidencia de la enfermedad.

# Conclusiones

1- El tratamiento quirúrgico mediante legrados óseos están indicados en los pacientes seleccionados con osteoquimionecrosis mandibular por bifosfonatos.

2- La evolución de las lesiones es satisfactoria y tiene un notable índice de curación.

3- La resolución de la exposición ósea mandibular en las lesiones por osteoquimionecrosis no es el objetivo principal del tratamiento. El objetivo principal de tratamiento es eliminar el tejido óseo infectado y consecuentemente la supuración, dolor y signos de infección del hueso remanente.

4- El tratamiento quirúrgico por legrado óseo en lesiones mandibulares delimitadas es satisfactorio en estos pacientes. En resecciones más complejas están tomando cada vez más protagonismo las reconstrucciones microquirúrgicas.

5- Es frecuente repetir el tratamiento quirúrgico en algunos pacientes para evitar recidivas importantes de la osteoquimionecrosis.

6- Los pacientes en tratamiento con bifosfonatos endovenosos tienen lesiones por osteoquimionecrosis con una evolución más lenta y más agresiva en comparación con los pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales.

7-El zoledronato o ácido zoledrónico es el fármaco que más osteoquimionecrosis causa.

8-El alendronato o ácido alendrónico es el fármaco más conocido y con más impacto en la sociedad por su indicación para el tratamiento de la osteoporosis, pero la incidencia de osteoquimionecrosis así como su gravedad es mucho menor.

9-La edad de los pacientes no es un factor de riesgo para la diferente evolución de las lesiones: curados, en seguimiento o fallecidos.

10-La distribución de los pacientes por sexos o patologías de base depende del centro hospitalario donde se estudie, con una gran variabilidad entre ellos.

# Bibliografía

1. Kuijpers SC, de Jong E, Hamdy NA, van Merkesteyn JP. Initial results of the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with bisphosphonates. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011 Jan;39(1):65-8.
2. Lee J. Complication related to bisphosphonate therapy: osteonecrosis of the jaw. *J Infus Nurs.* 2009 Nov-Dec;32(6):330-5.
3. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, Kousteni S, Raghavan S. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Feb;1218:62-79.
4. Robert E. Marx, DDS. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the jaws.
5. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, Cortet B. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine.* 2008 Jan;75(1):34-40.
6. Fleisher KE, Glickman RS. Risk factors for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Apr;69(4):959.
7. Beaumont T, Leadbeater M. Treatment and care of patients with metastatic breast cancer. *Nurs Stand.* 2011 Jun 8-14;25(40):49-56.
8. Gupta AD, Lewis S, Shute R. Patients living with cancer - the role of rehabilitation. *Aust Fam Physician.* 2010 Nov;39(11):844-6.
9. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB. Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer.* 2008 Dec 15;113(12):3450-8.
10. Guruge S, Maheu C, Zanchetta MS. Social support for breast cancer management

- among Portuguese-speaking immigrant women. *Can J Nurs Res*. 2011 Dec;43(4):48-66.
11. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5 Suppl):61-70.
12. Syversen U, Halse JI. Bisphosphonate treatment of osteoporosis and other skeletal diseases. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011 Feb 4;131(3):244-7.
13. Xiong H, Wei L, Hu Y, Zhang C, Peng B. Effect of alendronate on alveolar bone resorption and angiogenesis in rats with experimental periapical lesions. *Int Endod J*. 2010 Jun;43(6):485-91.
14. Tong AC, Leung TM, Cheung PT. Management of massive osteolysis of the mandible: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Feb;109(2):238-41.
15. Palma E, Correia JD, Oliveira BL, Gano L, Santos IC, Santos I. <sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>-labeled pamidronate and alendronate for bone imaging. *Dalton Trans*. 2011 Mar 28;40(12):2787-96.
16. Lo JC, O'Ryan F, Yang J, Hararah MK, Gonzalez JR, Gordon N, Silver P, Ansfield A, Wang B, Go AS. Oral health considerations in older women receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Geriatr Soc*. 2011 May;59(5):916-22.
17. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Feb;1218:47-54.
18. C. Navarro-Vila, F.Garcia-Marin, S.Ochandiano. *Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial*. Ed. Arán Ediciones SL. 2004.
19. Wynn RL. Fosamax and osteonecrosis of the jaw--important questions and answers. *Gen Dent*. 2008 May-Jun;56(4):315-7.
20. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *ochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5:CD003188.
21. Cafro AM, Barbarano L, Nosari AM, D'Avanzo G, Nichelatti M, Bibas M, Gaglioti D, Taroni A, Riva F, Morra E, Andriani A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to

zoledronic acid. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008 Apr;8(2):111-6.

22. Eckardt AM, Lemound J, Lindhorst D, Rana M, Gellrich NC. Surgical Management of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw in Oncologic Patients: A Challenging Problem. *Anticancer Res*. 2011 Jun;31(6):2313-8

23. Parks RM, Lakshmanan R, Winterbottom L. Comprehensive geriatric assessment for older women with early breast cancer – a systematic review of literature. *World J Surg Oncol*. 2012 May 17;10(1):88.

24. Eylert MF, Persad R. Management of prostate cancer. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2012 Feb;73(2):95-9.

25. Peate I. Br . Advanced prostate cancer: treatment and patient-centred care. *J Nurs*. 2012 Feb 23-Mar 7;21(4):S24-30.

26. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol*. 2009 Nov-Dec;30(6):390-5.

27. Henk H, Teitelbaum A, Kaura S. Evaluation of the clinical benefit of long-term (beyond 2 years) treatment of skeletal-related events in advanced cancers with zoledronic acid. *Curr Med Res Opin*. 2012 Apr 27.

28. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2011 Aug;23(3):455-64.

29. Jedrusik-Pawłowska M, Niedzielska I, Bogucki R, Kajewski B. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in mandibular osteoradionecrosis shown by thermography monitoring. *Med Sci Monit*. 2010 Feb;16(2):MT1-8.

30. Wehrhan F, Hyckel P, Guentsch A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw is linked to suppressed TGF $\beta$ 1-signaling and increased Galectin-3 expression: a histological study on biopsies. *J Transl Med*. 2011 Jul 4;9:102.

31. Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *J Mich Dent Assoc*. 2011 Jul;93(7):28-37.

32. Martin DC, O'Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, Lo JC. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar;68(3):508-14.
33. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Oct;110(4):509-16.
34. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Feb 13.
35. Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Chikte UM, Bouckaert M, Lemmer J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *SADJ.* 2011 Feb;66(1):30-2.
36. Allen MR. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology.* 2011 Jan;99(1):8-17. Epub 2011 Jan 27.
37. Huja SS, Fernandez SA, Phillips C, Li Y. Zoledronic acid decreases bone formation without causing osteocyte death in mice. *Arch Oral Biol.* 2009 Sep;54(9):851-6.
38. Phillips JM, Thibodeaux JD, Nathan C. Skull base osteomyelitis and bisphosphonate use in multiple myeloma: report of two cases and literature review. *Laryngoscope.* 2010;120 Suppl 4:S175.
39. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008 Sep;44(9):857-69.
40. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jul;68(7):1662-6.
41. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011 Jun 13.



42. Li LH, Wu XB, Chen WM, Chen JX, Wu Y, Chen SL. Osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates in multiple myeloma: report of four cases and literature review. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008 Nov 18;88(42):2986-7.
43. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Feb;66(2):223-30.
44. Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*. 2009 Feb;31(2):202-6.
45. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102:433-41
46. Takagi Y, Sumi Y, Harada A. Osteonecrosis associated with short-term oral administration of bisphosphonate. *J Prosthet Dent*. 2009 May;101(5):289-92.
47. Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg*. 2009 Jul 8.
48. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis*. 2009 Jan;15(1):88-92.
49. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:1567-75.
50. Gill SB, Valencia MP, Sabino ML, Heideman GM, Michel MA. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible and maxilla: clinical and imaging features. *J Comput Assist Tomogr*. 2009 May-Jun;33(3):449-54.
51. Krishnan A, Arslanoglu A, Yildirm N, Silbergleit R, Aygun N. Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with emphasis on early magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2009 Mar-Apr;33(2):298-304.

52. Ho L, Quan V, Henderson R. Zoledronate-related osteonecrosis of the mandible. Clin Nucl Med. 2008 Jan;33(1):68-70.
53. Statz TA, Guthmiller JM, Humbert LA, Johnson GK. Intravenous bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. J Periodontol. 2007 Nov;78(11):2203-8.
54. Bertoldo F. Bisphosphonates and osteonecrosis of the mandible/maxilla in osteoporosis: no reason to panic. Aging Clin Exp Res. 2008 Feb;20(1):87-90.
55. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. Support Care Cancer. 2009 Jul 17.
56. Otto S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg. 2009 Mar;67(3):589-92.
57. Antonini F, Pereira CC, Parente EV, Azambuja FG. Management of osteonecrosis of the jaws in patients with history of bisphosphonates therapy. J Craniofac Surg. 2010 Nov;21(6):1962-6.
58. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009 May;67(5 Suppl):85-95.
59. Mücke T, Haarmann S, Wolff KD, Hölzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. J Craniomaxillofac Surg. 2009 Jul;37(5):291-7.
60. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011 Mar;40(3):277-84.
61. Diego R, D'Orto O, Pagani D. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103:e1-e5

62. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, Hemprich A. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Feb;111(2):153-63.
63. McLeod NM. Oral bisphosphonates and dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jun;67(6):1355.
64. Kyrgidis A, Vahtsevanos K. Increased risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients wearing dentures could be attributable to impaired mucosal cell wound healing. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jun;67(6):1355-6.
65. Seth R, Futran ND, Alam DS, Knott PD. Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Laryngoscope.* 2010 Nov;120(11):2165-71.
66. Nocini PF, Saia G, Bettini G, Ragazzo M, Blandamura S, Chiarini L, Bedogni A. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Apr;35(4):373-9.