

**ANÁLISIS DE LOS DIFERENTES  
PROTOCOLOS TERAPÉUTICOS EN LA  
OSTEONECROSIS MAXILAR INDUCIDA POR  
BIFOSFONATOS.**

*Elena Beatriz Bermúdez Bejarano  
Proyecto Fin de Master Oficial de Ciencias Odontológicas  
Facultad de Odontología  
Sevilla 2015*

***“Possunt quia posse videntur”***  
***Virgilio***

***“Gutta cavat lapidem, non vi sed saepe cadendo”***  
***Ovidio***

## AGRADECIMIENTOS

Tras haber dado por finalizada esta revisión y análisis exhaustivo del tema a investigar, que se corresponde con mi Proyecto Fin de Máster de Ciencias Odontológicas, he concluido un período de mi vida que no ha sido nada fácil para mí. Puesto que el espíritu de sacrificio y la fuerza de voluntad han sido las verdaderas protagonistas en esta etapa tan ardua, además de ciertas personas que me han ido acompañando en estos momentos.

Es por ello, que a través de este apartado, quiero agradecerles su especial consideración hacia mí, ya que sin ellos, no hubiera sido posible concluir este Proyecto Fin de Máster.

Al Dr. Daniel Torres Lagares, director de este Proyecto Fin de Master y catedrático de Cirugía Oral de la Universidad de Sevilla, por su dedicación y empeño en lograr mi crecimiento en el plano científico e intelectual así como de creer en la elaboración y desarrollo del objetivo de este trabajo, debido a su complejidad.

A mis padres, Juan Antonio y María Elena, por su incansable fuente de amor, confianza y motivación. Dado que, las lecciones que ellos me han impartido, son precisamente las de luchar por conseguir mis metas, de no ponerme límites y dar lo mejor de mí en todo lo que me proponga.

A mi hermana Miriam, que aunque las dos hemos elegido carreras de alta exigencia, siempre contamos la una con la otra. Nos aportamos ese toque de magia, que es lo que verdaderamente te impulsa a encontrar la inspiración para superar todos los obstáculos.

## ÍNDICE

**1. RESUMEN, 4**

**2. INTRODUCCIÓN, 6**

***2.1 BIFOSFONATOS, 8***

***2.2 QUIMIO-OSTEONECROSIS MAXILAR INDUCIDA POR BIFOSFONATOS, 13***

**3. OBJETIVOS, 40**

**4. MATERIALES Y MÉTODOS, 42**

**5. RESULTADOS, 48**

**6. DISCUSIÓN, 96**

**7. CONCLUSIONES, 110**

**8. BIBLIOGRAFÍA, 112**

# **1. RESUMEN**

## 1. RESUMEN

Los bifosfonatos son fármacos análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos, su mecanismo de acción se centra en crear un desequilibrio en la remodelación ósea normal. Es por ello, que propiciarán efectos secundarios a nivel oral y sistémico; el más importante: la Quimio-Osteonecrosis Maxilar.

De forma introductoria y para conocer mejor la Quimio-Osteonecrosis Maxilar (ONM), se expondrá brevemente el fármaco que la produce: los bifosfonatos; y una vez establecida, la semiología para su diagnóstico así como formas de tratamiento de los distintos estadios de ONM.

El objetivo primordial de este Proyecto Fin de Máster, es a través del estudio realizado en las diferentes alternativas terapéuticas, establecer si existe algún protocolo eficaz en el manejo de la ONM

Para llevarlo a cabo, se ha realizado una revisión bibliográfica en Pubmed, desde el año 2002 al 2015, sobre las distintas opciones terapéuticas, seleccionándose 60 artículos.

Tras la revisión realizada, se comparó cada alternativa agrupándose en siete protocolos con los resultados en las lesiones de ONM.

De estos siete protocolos, se ha establecido cual es el mejor o peor en base a los resultados obtenidos en las lesiones de ONM.

## **2. INTRODUCCIÓN**

## 2. INTRODUCCIÓN

Desde que se tuvo conocimiento de los bifosfonatos como fármaco para las enfermedades metabólicas óseas o hipercalcemias malignas, han sido muchos los estudios para probar su eficacia, pero debido a su mecanismo de acción, en 2003, Marx alerta de una complicación producida por este fármaco: la quimio-osteonecrosis maxilar.

La quimio-osteonecrosis maxilar, sería per se, una patología desconocida por aquel momento. Tras muchas investigaciones sobre la quimio-osteonecrosis, surgirían nuevos problemas, tales como los distintos estadios que englobaría y el tratamiento de los mismos.

Debido a esta nueva enfermedad, cualquier procedimiento odontológico o intervención quirúrgica oral, se había convertido en un reto para el especialista, es por ello que según los estudios realizados se llegaron a redactar unas guías clínicas, que sirvieran al clínico, a tomar la decisión más adecuada en cada momento. Son los documentos de consenso con recomendaciones para los pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos.

A lo largo del tiempo, los bifosfonatos y la osteonecrosis maxilar, han cogido relevancia en el tiempo, tanto es así, de querer buscar la terapia para favorecer la cicatrización de las heridas por el daño producido por el fármaco y por tanto reducir o eliminar la osteonecrosis maxilar.

Estas terapias han englobado muchas investigaciones al respecto y tras los hallazgos realizados, se han dividido: en el tratamiento médico (antibióticos, enjuagues de clorhexidina, antimicóticos,...) tratamiento quirúrgico (mínimo o agresivo) y terapias coadyuvantes (PRP, láser, BMP, PTH, ozonoterapia, oxigenoterapia,...). Dependiendo del estadio y necesidades de cada paciente.

Pero sin duda, hasta ahora la mejor arma contra la osteonecrosis maxilar es la prevención. Unido al seguimiento clínico y la información sobre la ONM al paciente, que serán de vital importancia para tratarla en estadios precoces y por consiguiente conseguir un mejor pronóstico en el manejo de la patología.

Para entender bien la osteonecrosis maxilar, es necesario realizar una breve monografía sobre el fármaco que produce esta enfermedad: los bifosfonatos.

Será de suma importancia proseguir con el desarrollo de las características que comprenden la ONM, sus distintos estadios y tratamientos.

Y para finalizar, las formas de combatir la ONM, tan controvertida en la actualidad.

## 2.1 BIFOSFONATOS

### 2.1.1 Definición

Los bifosfonatos, son un grupo de fármacos análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos, su misión se centra en crear un desequilibrio en la reabsorción ósea provocando la inhibición de la función y actividad osteoblástica y osteoclástica. Además también poseen efecto antiangiogénico, disminución en la respuesta inmune y retraso en la correcta cicatrización de los tejidos. (1,2)

### 2.1.2 Clasificación

La estructura común a todos los bifosfonatos está reflejada en la Figura 1

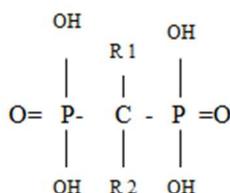


Figura 1. Configuración espacial química común a todos los bifosfonatos

Los bifosfonatos pueden clasificarse según su estructura química y vía de administración (3,4, 5, 6, 7, 8, 9).

#### ➤ Estructura química

Su estructura química tienen un núcleo común P-C-P, por tanto se clasifican en función de la cadena lateral unida al átomo de carbono, una con fijación a la hidroxiapatita y la otra determina la potencia del mineral óseo, es la que dicta la distinta actividad biológica y la mayor o menor potencia antiresortiva.

- Bifosfonatos no nitrogenados: Si la cadena lateral no tiene átomo de nitrógeno se llaman bifosfonatos no nitrogenados, inhiben el proceso del ATP, por la acumulación de análogos no hidrolizables de ATP. Actúan sobre la función y diferenciación osteoclástica, reprimiendo su actividad normal. Pueden ser administrados de forma oral o intravenosa. Son menos potentes que los bifosfonatos nitrogenados.
- Bifosfonatos nitrogenados o aminobifosfonatos: Si la cadena lateral está unida al átomo de nitrógeno se llaman aminobifosfonatos, inhiben la farnesil-pirofosfato-sintetasa (Vía del Mevalonato). Tienen efecto antitumoral y pueden inducir a la apoptosis osteoclástica, además de inhibir la función y diferenciación osteoclástica. Son los que se relacionan

comúnmente con la osteonecrosis maxilar. Pueden ser administrados de forma oral o intravenosa.

➤ *Vía de administración:* bifosfonatos orales o intravenosos

- Bifosfonatos orales: suelen estar indicados en osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad de Gaucher, osteopenia y osteogénesis imperfecta.
- Bifosfonatos intravenosos: suelen estar indicados en cáncer (pulmón, mama, cabeza, cuello, próstata, mieloma múltiple), hipercalcemias malignas y metástasis óseas.

La Tabla 1 resume la clasificación de los bifosfonatos, según si son nitrogenados o no o según su forma de administración: (Modificación y ampliación del esquema del consenso de la AAOMS 2009 (3))

|  | <u>NITROGENADOS:</u>   | <u>NO NITROGENADOS:</u>  |
|--|--|--|
| <p><b><u>BF ORALES</u></b></p> <p><b>Potencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alendronato: 1000</li> <li>- Risedronato: 5000</li> <li>- Ibandronato: 10.000                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etidronato: 1</li> <li>- Clodronato: 10</li> <li>- Tiludronato: 50</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Alendronato:</b><br/>Fosamax ® Adronat ®<br/>Fosavance ®</li> <li>✓ <b>Risedronato:</b><br/>Actonel ® Acrel ®<br/>Losentra ®</li> <li>✓ <b>Ibandronato:</b> Boniva®<br/>Bondronat ®</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Etidronato:</b> Didronel®<br/>Difosfen ® Osteum ®</li> <li>✓ <b>Clodronato:</b> Bonefos®<br/>Loron ® Ostac ®</li> <li>✓ <b>Tiludronato :</b> Skelid ®</li> </ul> |
| <p><b><u>BF INTRAVENOSOS</u></b></p> <p><b>Potencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pamidronato: 1000-5000</li> <li>- Zolendronato:10.000</li> <li>- Ibandronato: 10.000</li> <li>- Clodronato: 10</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Pamidronato:</b> Aredia®<br/>Linoten ® Pamifos ®</li> <li>✓ <b>Zolendronato:</b> Zometa ®<br/>Aclasta ®</li> <li>✓ <b>Ibandronato:</b> Bonviva®</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Clodronato:</b> Bonefos®</li> </ul>  |

Tabla 1. Clasificación de los Bifosfonatos Abreviaturas: BF (Bifosfonatos)

### 2.1.3 Mecanismo de acción

Presentan fijación selectiva al hueso por lo que disminuirán la actividad osteoblástica- osteoclastica e inhibirán el remodelado óseo. Esta fijación se producirá en el hueso donde haya mayor flujo sanguíneo y tenga mayor acción resortiva, es decir, donde haya más signos de actividad de remodelado. (10,11)

- Supresión del remodelado óseo normal: teniendo efectos directos en los osteoblastos y osteoclastos, que van provocar esa represión en el metabolismo óseo normal. Para entender el mecanismo de supresión de remodelado óseo en un paciente con bifosfonatos, primero hay que comprender el metabolismo óseo normal. A continuación, se muestra la Figura 2 que explica el metabolismo óseo normal y el metabolismo óseo con bifosfonatos.

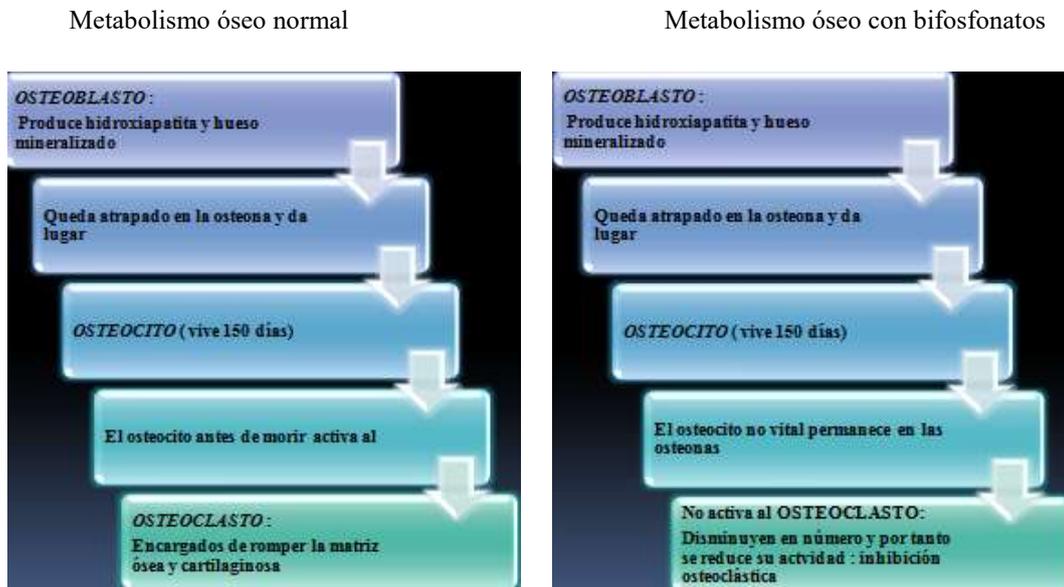


Figura 2. Esquema del metabolismo óseo normal y con Bifosfonatos

- Efectos en los osteoblastos: los bifosfonatos disminuyen RANKL (activador del receptor del factor nuclear del ligando Kappa-B), M-CSF (factor estimulante de la colonia de macrófagos) y aumentan la osteoprotegerina (OPG).
- Efectos en los osteoclastos: los bifosfonatos inhiben la diferenciación y función osteoclástica. Induciéndolos a la apoptosis en el caso de los bifosfonatos nitrogenados. (12)
- Disminución en la capacidad de respuesta en el sistema inmune

La disfunción del sistema inmune en pacientes con bifosfonatos, puede estar relacionada con:

- La propia fisiopatología del fármaco, ya que se han observado en estudios in Vitro en animales, como los macrófagos y monocitos son sensibilizados por bifosfonatos, aunque el mecanismo aún se desconoce y se necesitan más estudios para consolidar estos resultados. (13, 14). Además según algunos estudios, los aminobifosfonatos activan las células inmuno-moduladoras y células de la inmunidad innata ( $V\gamma 9V\delta 2$  T). Aunque se necesitan más estudios para corroborar estos resultados. ( 12,15,16)

- Si el paciente está inmunodeprimido de forma innata o adquirida (en tratamiento con fármacos inmunosupresores)
- Deterioro en la angiogénesis: Los bifosfonatos inhiben
  - La función osteoclástica, siendo el osteoclasto de estirpe hematopoyética y propuesto como célula angiogénica.
  - La función de algunas células endoteliales, entre las que destacan: VEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular), FGF2 (factor de crecimiento fibroblástico), IGF1 (factor de crecimiento insulínico), PI-3K/AKT/mTOR (señal intracelular importante en regular el ciclo celular, directamente relacionada con la quiescencia, proliferación, cáncer y longevidad), entre otras. Son células implicadas en la formación de la neo-angiogénesis. (10, 12)

La inhibición de la función osteoclástica y función de las células endoteliales, provocan la represión de nuevos vasos sanguíneos y por tanto un deterioro en la angiogénesis.

#### 2.1.4 Farmacocinética/ Farmacodinamia

Los bifosfonatos tienen una predilección ósea importante, es por ello que influyen directamente en la remodelación ósea.

- Absorción: Tienen una biodisponibilidad del 1-2% y es dosis-dependiente. La ingesta de alimentos, disminuyen su biodisponibilidad (en conjunción a Calcio, Aluminio, Magnesio e Hierro, considerablemente mayor), es por ello que se tiene que tomar en ayunas 30 minutos antes del desayuno con un volumen suficiente de agua. Son altamente solubles y con escasa lipofilia.
- Distribución: Semivida en plasma 30 minutos a 2 horas. Entre un 20-50% de dosis absorbida se fija en el hueso y el resto se elimina por orina. La cantidad fijada de bifosfonato en los huesos, será directamente proporcional a su remodelación ósea.
- Metabolismo: Debido a su estructura química, son moléculas muy estables por lo que resisten a la hidrólisis enzimática sin experimentar grandes cambios.
- Excreción: Excreción renal. La rápida desaparición de bifosfonato es debido al alto aclaramiento renal y a la captación por parte del tejido óseo. (1, 2)

## 2.1.5 Indicaciones/Contraindicaciones

### Indicaciones

- Hipercalcemias malignas, mielomas múltiples y cáncer (pulmón, mama, próstata, cabeza, cuello...)
- Disrupciones metabólicas óseas (osteogénesis imperfecta, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad de Gaucher, displasia fibrosa,...) (3, 4)

Contraindicaciones: Las contraindicaciones de los bifosfonatos se reflejan en la Tabla 2.

| BIFOSFONATO                       | CONTRAINDICACIONES   |
|-----------------------------------|--|
| ETIDRONATO ORAL ( <sup>1</sup> )  | -Hipersensibilidad o intolerancia a los bifosfonatos o al principio activo.<br>-Insuficiencia Renal Moderada-Severa<br>(Creatinina Sérica >5 mg/dl)<br>-Osteomalacia.  |
| ALENDRONATO ORAL ( <sup>1</sup> ) | - Hipersensibilidad o intolerancia a los bifosfonatos o al principio activo.<br>-Anormalidades esofágicas (estenosis, acalasia,...)<br>- Enfermedades del tracto Gastrointestinal activas o no controladas.<br>-Hipocalcemia.<br>-Imposibilidad de permanecer en posición sentada, erguida o en bipedestación al menos 30 minutos. |
| RISEDRONATO ORAL                  | - Hipersensibilidad o intolerancia a los bifosfonatos o al principio activo.<br>-Insuficiencia Renal Grave<br>(Aclaramiento de Creatinina < 30 ml/min)<br>-Hipocalcemia.<br>-Embarazo y lactancia  |
| CLODRONATO ORAL/INTRAVENOSO       | -Hipersensibilidad o intolerancia a los bifosfonatos o al principio activo.<br>-Tratamiento concomitante con otros bifosfonatos.<br>- Insuficiencia Renal Grave<br>(Aclaramiento de Creatinina < 30 ml/min)  |
| IBANDRONATO ORAL/INTRAVENOSO      | -Hipersensibilidad o intolerancia a los bifosfonatos o al principio activo.<br>- Anormalidades esofágicas (estenosis, acalasia,...)<br>-Hipocalcemia.<br>-Imposibilidad de permanecer en posición sentada, erguida o en bipedestación al menos 60 minutos.   |
| TILUDRONATO ORAL                  | -Hipersensibilidad o intolerancia a los bifosfonatos o al principio activo.<br>-Insuficiencia Renal Grave<br>(Aclaramiento de Creatinina < 30 ml/min)<br>-Pacientes con intolerancia a la lactosa o mala absorción de glucosa o galactosa, por tener excipientes de lactosa.   |
| ZOLENDRONATO INTRAVENOSO          | -Hipersensibilidad o intolerancia a los bifosfonatos o al principio activo.<br>-Lactancia  |
| PAMIDRONATO INTRAVENOSO           | -Hipersensibilidad o intolerancia a los bifosfonatos o al principio activo.<br>-Hipocalcemia<br>-Hipoparatiroidismo<br>-Deficiencia de la Vitamina D   |

Tabla 2. Contraindicaciones de los Bifosfonatos

### 2.1.6 Efectos secundarios

- Complicaciones más frecuentes

La Tabla 3 resume las complicaciones o efectos secundarios que pueden tener los bifosfonatos con respecto a su forma de administración (4, 10, 17, 18, 19 ,20):

| BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS | COMPLICACIONES   |
|---------------------------|--|
| Bifosfonatos intravenosos | Síntomas de gripe, deterioro de la función renal, retraso en la cicatrización y osteonecrosis maxilar.               |
| Pamidronato               | De tipo digestivo : dispepsia, erosiones, úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágica .<br>De tipo ocular.   |
| Zoledronato               | De tipo ocular: conjuntivitis, uveítis, periescleritis y escleritis que suelen ser raros .<br>Fibrilación auricular. |

| BIFOSFONATOS ORALES | COMPLICACIONES  |
|---------------------|---|
| Alendronato         | Fractura atípica de la femoral, reacciones cutáneas ( urticaria y prurito) y ulceraciones orales. |
| Etidronato          | Osteomalacia.   |
| Risedronato         | Deficiente reparación en las microfracturas.  |

Tabla 3. Complicaciones más frecuentes de los Bifosfonatos

- Complicaciones raras: reacciones severas (síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) , hepatotoxicidad, fascitis necrotizante (21)

## 2.2 QUIMIO-OSTEONECROSIS MAXILAR INDUCIDA POR BIFOSFONATOS

### 2.2.1 Definición

Exposición de tejido óseo de localización maxilar o mandibular que persiste más de 8 semanas y está asociada a la administración de bifosfonatos y con la ausencia de radioterapia previa (3, 4)

### 2.2.2 Lugar de aparición y Epidemiología

Los maxilares son más susceptibles que cualquier parte del cuerpo ya que poseen un remodelado óseo y mayor vascularización en comparación a otras estructuras anatómicas. La tasa de recambio en los maxilares es 10 veces mayor que en los huesos largos y suelen tener predilección por zonas donde existen mayor tensión, mayor actividad resortiva y mayor vascularización, siendo más frecuente en zonas del hueso alveolar y periodonto. (7, 22, 23). La Tabla 4 refleja la epidemiología de la ONM

| BIFOSFONATOS ORALES  | BIFOSFONATOS INTRA VENOSOS  |
|--|---|
| Incidencia : 0,01-0,04%  | Incidencia: 0,8-12%   |
| Tiempo de administración largo : 3,3-10,2 años   | Tiempo de administración corta: 9,3-14,1 meses  |
| Asociado a antecedente quirúrgico en un 50%  | Asociado a antecedente quirúrgico en un 70%   |
| Presentación: mayoritariamente en mandíbula y sectores posteriores, tamaño menor de exposición y evolución favorable | Presentación: maxilar o mandíbula y en sectores posteriores, tamaño de mayor exposición y evolución desfavorable. |

Tabla 4. Epidemiología de ONM y modificación del esquema de Saad et al 2012, en conjunción a datos recogidos de Pichardo et al 2013

### 2.2.3 Etiopatogenia

Hoy en día se desconoce la etiopatogenia de la osteonecrosis maxilar, pero existen hipótesis que podrían explicar el desarrollo de la osteonecrosis en los maxilares.

- Inhibición osteoclástica en la remodelación ósea: Es el mecanismo de acción de los bifosfonatos por excelencia, ésta jugará un papel importante en la diferenciación osteoblástica- osteoclástica y por tanto en la curación y remodelación ósea. Si los osteoclastos son reprimidos por los bifosfonatos, su función y actividad no podrán llevarse a cabo, con lo que no habrá una homeostasis normal y ésta se encontrará inhibida. Además de una peor curación y cicatrización de los tejidos. Que se tendrá en cuenta en los procedimientos quirúrgicos sobre todo. (10, 11, 24, 25, 26)
- Inflamación/Infección: son factores de riesgo a tener en cuenta en la osteonecrosis y forman parte de la patogénesis de esta entidad tan consolidada, ya que son muchos estudios que afirman, que una infección puede desencadenar osteonecrosis maxilar. Esto es porque los dientes pueden sufrir infecciones bacterianas ya sea por caries, enfermedad periodontal u otros motivos y al estar separados por y no más de 2 mm de tejido conjuntivo periodontal, las infecciones tendrán más fácil acceso. Además recientes estudios han detectado un biofilm bacteriano en la osteonecrosis, entre las bacterias destacadas se encuentran: Actinomicces, Fusobacterium nucleatum, Eikenella Corrodens, entre otros. Estas bacterias pueden estar en consonancia con virus y hongos. Todas estas especies le otorgan a la osteonecrosis, una terapia más sofisticada para combatirla.

Hay que tener en cuenta que el biofilm está compuesto por una biocapa supragingival, la cual podrá eliminarse con el cepillo dental, profilaxis dental y antisépticos y por una biocapa subgingival, la cual podrá suprimirse por cirugía periodontal, RAR (Raspado Alisado Radicular) y antibióticos. Es por ello que será de gran importancia, el buen cuidado buco-dental para evitar proliferación bacteriana, infecciones y/o instauración de enfermedad periodontal, puesto que será uno de los factores de coproducción de osteonecrosis maxilar. (12, 26, 27, 28)

- Inhibición en la angiogénesis: la angiogénesis es un proceso que envuelve el crecimiento, migración y diferenciación de las células endoteliales de nuevos vasos sanguíneos. El desarrollo de nuevos vasos

sanguíneos se llevan a cabo mediante señales moleculares, entre las que destacan: VEGF, FGF2, IGF1, PI-3K/AKT/mTOR, entre otras. Además el VEGF (factor de crecimiento vascular y endotelial) que son como receptores en las células endoteliales, constituyen una de las células más importantes en la angiogénesis. Los bifosfonatos inhiben la función de las células endoteliales y los osteoclastos, estos últimos han sido propuestos como células angiogénicas, con lo que si la actividad de ambas es suprimida, sería lógico pensar que como consecuencia de su inhibición se produce el efecto anti-angiogénico. En la osteonecrosis existe una interrupción en el aporte vascular (necrosis vascular), por lo que no es de extrañar que la inhibición de la angiogénesis sea un factor contribuyente de la osteonecrosis maxilar. Ya que el no aporte vascular hacia los tejidos provocará una necrosis de la zona implicada, sin sangre, el tejido óseo se quedará sin nutrientes y por tanto se colapsa y se muere. (12, 31, 26, 29)

- Efecto modulador y disfuncional del sistema inmune: puede ser por tres razones fundamentales
  - Disfunción en el sistema inmune de forma innata: paciente inmunodeprimido.
  - Disfunción en el sistema inmune de forma adquirida: paciente en tratamiento con corticoides (inmunosupresores), que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis maxilar.
  - Propia fisiopatología del fármaco: tal y como se ha nombrado anteriormente, existen estudios in Vitro en animales donde los macrófagos y monocitos pueden ser sensibilizados por los bifosfonatos (12, 13, 14).

En la etiopatogenia de la osteonecrosis maxilar, la disfunción del sistema inmune puede ser un factor a tener en cuenta ya que, un sistema inmunodeprimido (ya sea de forma innata o adquirida) o por la propia fisiopatología del fármaco, según estudios en roedores con bifosfonatos y quimioterápicos que se someten a extracciones, pueden tener más probabilidad de mucosa ulcerada, curación diferida, exposición ósea, necrosis histológica e inflamación (4, 29-32).

Si el sistema inmune no funciona correctamente, no habrá una defensa bajo condiciones externas adversas.

- Toxicidad de los tejidos blandos: aunque el principal objetivo de los bifosfonatos es la reabsorción osteoclástica y la unión a la hidroxiapatita, la toxicidad de los tejidos blandos también ha sido investigada. Además de células osteoclásticas también afecta a células del epitelio oral, células cervicales y de la próstata. Por lo que, también sería posible que hubiera concentraciones de fármaco en las células del epitelio oral y que ésta sea otra desventaja a la hora de realizar determinados procedimientos que requieran manipulación de los tejidos blandos ( por ejemplo, las extracciones que engloban manipulación del tejido óseo y blando y es uno de los procedimientos más relacionados con la osteonecrosis maxilar) (4)

## 2.2.4 Factores de riesgo

- Bifosfonato: Los bifosfonatos, como factor de riesgo de ONM, se registrarán según tipo, duración, potencia y dosificación, en la Tabla 5 se refleja esta relación. (4, 32, 33)

| SEGÚN...     | BIFOSFONATO V3 RESULTADO   |
|--------------|--|
| TIPO         | BF IV : multiplican por siete la aparición de ONM tras la realización de cirugía dentoalveolar con respecto a los BF orales. |
| POTENCIA     | Los BF IV indicados en pacientes oncológicos (Pamidronato y Ac. Zolendrónico) son los más potentes → favorece ONM            |
| DURACIÓN     | A mayor duración en el tratamiento mayor riesgo de ONM<br>BF IV: pueden persistir hasta 10 años en sangre                    |
| DOSIFICACIÓN | A mayor dosis , más probabilidad de ONM  |

Tabla 5. Bifosfonato como Factor de Riesgo de ONM

- Factores de Riesgo Locales: Los factores de riesgo locales de desarrollo de ONM se reflejan en la Tabla 6. (4, 32, 33)

| FACTORES LOCALES   | TIPO DE BIFOSFONATO  |
|--|--|
| Acto quirúrgico :<br>(Exodoncias , implantes dentales, elevaciones de seno, cirugía periodontal...)    | Considerado el mayor factor de riesgo para desarrollar BRONJ<br>BF IV: cirugía oral contraindicada<br>BF ORAL : valorar riesgo-beneficio |
| Traumas producidos por prótesis  | Ajustar prótesis y redondear aristas para que no produzcan úlceras ( BF orales y BF IV)  |
| Enfermedad concomitante ( enfermedad periodontal, absceso periapical, infecciones) y mala higiene oral | Evitar su aparición o tratarlos, ya que puede agravar 7 veces la aparición de BRONJ( BF orales y BF IV)                                  |
| Anatómicos   | Aparecen más en mandíbula ( 73%) que en maxilar (22,5%)<br>Mayor asociación con bifosfonatos intravenosos                                |
| De Causa Espontánea  | Asociado a bifosfonatos orales e intravenosos.   |

Tabla 6. Factores de Riesgo Locales de ONM

- Factores Demográficos y sistémicos: Los factores demográficos y sistémicos de ONM se enumeran a continuación. (4, 33-44)
  - Pacientes con mieloma múltiple y cáncer.
  - Terapias coadyuvantes o concomitantes: corticoesteroides, terapia sustitutiva con estrógenos, inmunosupresores y antineoplásicos.
  - Edad (en mayores de 65 años el riesgo aumenta un 9%).
  - Raza (mayor en caucásicos).
  - Género: mayor en mujeres (osteoporosis y cáncer de mama).
  - Alcohol y tabaco.
  - Alteraciones metabólicas y endocrinas: DM, obesidad...
  - Quimioterapia/ Radioterapia.

- i. Deficiencia de la vitamina D (34, 35, 36).
- Factores genéticos: Los factores genéticos de ONM se enumeran a continuación.
  - a) Polimorfismos nucleótidos (SNPs), localizados en zonas de remodelados óseo, formaciones de colágeno y enfermedades metabólicas óseas.
  - b) Citocromo P450-2c (3,4, 36)

## 2.2.5 Diagnóstico y pruebas complementarias

- Diagnóstico: signos y síntomas.
- Pruebas complementarias: radiología, cultivo y antibiograma, biopsia y CTX.

### 1) Diagnóstico

#### ➤ Signos

- Tejido óseo expuesto de más de 8 semanas de evolución asociado a retardo en la cicatrización y no responde a tratamiento.
- Otros signos: fístula, supuración, cambios en la salud perioral y pérdida dientes.

#### ➤ Síntomas

- Dolor, “sensación de mandíbula pesada” y disestesia.

### 2) Pruebas complementarias

#### ➤ Radiología

- OPG (ortopantomografía) es la más utilizada pero solo podrá aportar información en estadios avanzados de la enfermedad y para ese entonces ya será visible clínicamente.
- RMN y TAC: aportan información diagnóstica pero no existe una correlación entre ellas en la extensibilidad de la misma, es por ello que se necesitan más estudios.
- El inconveniente que plantea la radiología es que aporta más información cuando la ONM está en estadios avanzados, salvo que exista un hallazgo radiológico inespecífico y se sospeche de ONM.

- #### ➤ Cultivo y antibiograma:
- para establecer el fármaco más adecuado en cada situación clínica, sería lógico, puesto que el paciente va a estar sometido a una antibioterapia prolongada.

- Biopsia: se realizará cuando exista sospecha de metástasis.
  - Estudio del CTx: el CTx es un biomarcador químico del metabolismo óseo, sus siglas en español significan telopéptido carboxi terminal de colágeno tipo I. El telopéptido C que se encuentra en el colágeno tipo I, es liberado durante la actividad osteoclástica, pudiéndose ser detectado en sangre y orina, por donde es excretado. Con lo que esta prueba sérica consistirá en la medición del péptido en sangre, de forma que la cantidad encontrada será directamente proporcional al nivel de remodelación osteoclástica. (45, 46) Aún se desconoce un biomarcador que pueda determinar con exactitud la actividad osteoclástica, el remodelado óseo y por tanto el riesgo de padecer osteonecrosis maxilar. Es por lo que se necesitan más estudios con distintos marcadores, con muestras más amplias y más a largo plazo.
- Cronograma del CTx

En la Tabla 7 siguiente se observa los estudios más importantes que investigan el CTX y su paso como biomarcador del remodelado óseo y osteonecrosis maxilar.

| AUTOR                       | CONCLUSIÓN  |
|-----------------------------|---|
| Migliorati et al 2005 (ADA) | La prevención de ONM será la mejor técnica en el manejo de esta complicación.   |
| Ruggiero et al 2006         | Una buena historia clínica con el examen oral correspondiente, será la única forma de diagnosticar de manera preventiva la ONM.               |
| Bagán et al 2007            | El panel de expertos recomiendan adoptar medidas preventivas para favorecer la no aparición de ONM.   |
| Edward et al 2008 (ADA)     | El seguimiento del paciente y su respectivo reconocimiento dental será fundamental para prevenir y diagnosticar la ONM.                       |
| Ruggiero et al 2009 (AAOMS) | La calidad de vida se verá potenciada por una buena prevención.   |
| Filleul et al 2010          | La prevención es el mejor tratamiento que puede tener la ONM.   |
| Hellstein et al 2011(ADA)   | Un adecuado programa de salud (motivación en la higiene oral y cuidado dental ) es la técnica más favorable para la no instauración de ONM.   |
| McLeod et al 2012           | Las instrucciones en la higiene oral deben ser incluidas como parte de la revisión oral , para minimizar el riesgo de futuras complicaciones. |
| Beninati et al 2013         | La prevención será imprescindible para evitar la progresión de ONM.   |
| AAOMS 2014                  | La evaluación dental continúa disminuirá el desarrollo y progresión de ONM.   |

Tabla 7. Cronograma del CTX

## 2.2.6 Tratamiento de la Quimio-Osteonecrosis Maxilar Inducida por Bifosfonatos

### - Objetivos que persigue el tratamiento de la osteonecrosis maxilar

- Priorización y apoyo a los pacientes oncológicos, estos pueden beneficiarse de la terapia antiresortiva por controlar los dolores óseos y reducir otras complicaciones óseas.
- Preservación de la calidad de vida de los pacientes:
  - Educación del paciente.
  - Control del dolor.
  - Control de la infección.
  - Prevención de la extensión de la lesión y desarrollo de nuevas áreas de osteonecrosis. (3, 4)

### - Prevención de la aparición de ONM

La prevención es el arma fundamental en esta enfermedad, por tanto para disminuir el riesgo de padecer osteonecrosis maxilar, será de obligado cumplimiento:

- Informar al paciente debidamente de las posibilidades que hay de desarrollar la enfermedad, estando más relacionado con la administración de bifosfonatos intravenosos en pacientes con cáncer que bifosfonatos orales. También suele aparecer tras procedimiento quirúrgico (en un 70% de las veces y en relación a bifosfonato intravenoso) o de forma espontánea (en un 25% y en relación a bifosfonato oral).
- Examen dental cuidadoso y exhaustivo: será fundamental para valorar el estado oral actual del paciente, puesto que la osteonecrosis puede aparecer bajo ciertos factores locales como infección, enfermedad periodontal, caries... También es necesario para detectar dientes con movilidad, presencia de restos radiculares, patología periapical y/o la inadecuada estabilidad de la prótesis. Si eliminamos los factores asociados a la misma, estamos contribuyendo a la no aparición de la patología.
- Exploraciones complementarias tales como radiografías (OPG, RM, TAC,...) estarán indicadas para un correcto reconocimiento dental.
- Seguimiento clínico del paciente: la exploración oral debe ser una constante en estos pacientes, para detectar a tiempo las posibles complicaciones futuras. Será de vital importancia el descubrimiento de posibles factores de riesgo que agraven su aparición así como el hallazgo de hueso expuesto necrótico incipiente, para evitar su evolución a estadios mayores. Los estadios menores de la enfermedad suelen tener buen pronóstico si se detectan a tiempo frente a estadios más avanzados que el pronóstico suele ser incierto.

- Motivación en el cuidado y en la higiene oral: la educación en las instrucciones de la higiene oral constituye una parte valiosa en el correcto seguimiento y monitorización del paciente, puesto que así los factores de riesgo los estamos disminuyendo y por consiguiente el desarrollo de la osteonecrosis maxilar. Los enjuagues de clorhexidina y las aplicaciones de flúor en consulta, han demostrado reducir la carga bacteriana, con lo que serán de gran ayuda. (4, 47, 48, 49)

La prevención será la clave para la no instauración o permitir la reducción en la progresión de las lesiones de ONM (50) a estadios más iniciales de la enfermedad y por ello que tenga mejor pronóstico en cuanto a la resolución de las lesiones, favorecer la curación y cicatrización de las heridas y aportar al paciente mejor calidad de vida.

**-Situaciones clínicas**

Con respecto al desarrollo o no de osteonecrosis maxilar en pacientes que están recibiendo bifosfonatos, existen dos situaciones clínicas:

- 1) No instauración de la ONM → Se seguirá la pauta de recomendación propuesta por la AAOMS, donde se registrarán por el tipo de bifosfonato administrado. En la Tabla 8 se reseña dicha pauta.

| BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS  | BIFOSFONATOS ORALES  |
|--|--|
| <p><b>Antes y durante los 3 primeros meses del tratamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Motivación e instrucciones de higiene oral para prevenir focos infecciosos.</li> <li>✓ Realizar tratamientos conservadores y exodonciar piezas con pronóstico incierto.</li> <li>✓ Corregir posibles traumas por prótesis( exostosis o epulis fissuratum )...</li> </ul> | <p><b>Antes del tratamiento :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mantener un buen estado de salud bucodental, se puede realizar cualquier tipo de tratamiento y los especialistas tienen hasta tres años para realizar cualquier tipo de cirugía.</li> </ul>   |
| <p><b>Durante el tratamiento :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cuidado bucodental desde una perspectiva conservadora.</li> <li>✓ La endodoncia será el tratamiento de elección ante dientes con pronóstico incierto.</li> <li>✓ Discontinua el fármaco si las condiciones sistémicas lo permiten.</li> </ul>  | <p><b>Durante el tratamiento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Menos de 4 años de tratamiento y sin factores de riesgo, pueden realizar cualquier tratamiento dental y quirúrgico.</li> <li>✓ Más o menos de 4 años de tratamiento y con factores de riesgo, se recomienda suspender el bifosfonato 2 meses antes de la cirugía , si las condiciones sistémicas lo permiten y restaurar el bifosfonato cuando exista una curación y cicatrización ósea total.</li> </ul> |
| <p><b>Después del tratamiento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Evitar cualquier tipo de cirugía.</li> <li>✓ Motivación en la higiene oral.</li> </ul>   | <p><b>Después del tratamiento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La cirugía será selectiva.</li> <li>✓ Motivación en la higiene oral.</li> </ul>  |

Tabla 8. Modificación y ampliación de la pauta propuesta por el consenso de la AAOMS 2009/ AAOMS 2014

- 2) Instauración de la ONM → Se seguirá la pauta de recomendación propuesta para los distintos estadios de ONM, en el consenso de la SECOM 2009, AAOMS 2009 y AAOMS 2014. (3, 4, 8)

## ESTADIOS DE ONM

Los estadios de ONM son los siguientes (4, 51-54)

- A) *En la categoría del riesgo*: No existe hueso necrótico expuesto, en pacientes quienes se encuentran en tratamiento con bifosfonatos intravenosos u orales. Se llaman así por lo tanto, como su nombre indica, que están en riesgo de padecer ONM, ya que se encuentran bajo la terapia farmacológica.
- B) *Estadio 0*: No existe hueso necrótico expuesto pero hay hallazgos radiológicos, hallazgos clínicos y síntomas inespecíficos, el tratamiento estará focalizado en eliminar los síntomas con lo que se administrarán analgésicos y antibióticos.

Los hallazgos inespecíficos que aparecen en la Tabla 9, pueden también aparecer en Estadios 1,2 y 3.

| SINTOMAS   | SIGNOS  | HALLAZGOS RADIOLOGICOS  |
|--|---|---|
| <b>Odontalgia de causa no odontógena.</b>  | <b>Perdida de dientes que no se explica con enf. Periodontal crónica.</b>             | <b>Pérdida de hueso alveolar o reabsorción, no atribuible a enf. Periodontal crónica.</b>                                 |
| <b>Dolor sordo en el cuerpo mandibular, irradiado hacia la ATM</b>                             | <b>Fistula periodontal/ periapical que no se asocia a necrosis pulpar por caries.</b> | <b>Cambios en la guía trabecular: tejido óseo denso y persistente hueso no remodelado en las extracciones alveolares.</b> |
| <b>Dolor de los senos maxilares, asociado a inflamación y al espesor de la pared del seno.</b> |   | <b>Regiones de osteoesclerosis en el hueso alveolar.</b>  |
| <b>Función neurosensorial alterada.</b>  |   | <b>Espesor/ oscurecimiento del ligamento periodontal</b>  |

Tabla 9.Hallazgos inespecíficos y Modificación- ampliación del consenso de la AAOMS 2009/ AAOMS 2014

- C) *Estadio 1*: Existe hueso necrótico expuesto, en pacientes con clínica asintomática y sin evidencia de infección. Estos pacientes pueden presentar los mismos hallazgos radiológicos que en Estadio 0, localizados en la región alveolar ósea.
- D) *Estadio 2*: Existe hueso expuesto necrótico y/o fistula intraoral, en pacientes con clínica sintomática (dolor) y evidencia de infección. . Estos pacientes pueden presentar los mismos hallazgos radiológicos que en Estadio 0, localizados en la región alveolar ósea.
- E) *Estadio 3*: Existe hueso expuesto y necrótico y/o fistula intraoral, con dolor e infección y una o más de las siguientes patologías:
- Hueso expuesto necrótico que se extiende a través de la región alveolar, por ejemplo: borde inferior y rama mandibular, seno maxilar y hueso zigomático.
  - Fracturas patológicas.

- Fístula extra-oral.
- Comunicación oro-nasal y oro-antral.
- Osteolisis que se extiende hacia el borde inferior de la mandíbula o suelo del seno maxilar.

## **ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN LOS DISTINTOS ESTADIOS DE ONM**

Las estrategias de tratamiento en los distintos estadios de ONM son los siguientes (4, 38-44)

*En la categoría del riesgo:* No requieren tratamiento farmacológico ni quirúrgico. Deberán ser informados del riesgo que tienen de padecer ONM, es por ello que la prevención será la mejor arma del éxito. La labor del clínico será instaurar y educar buenos hábitos en la salud buco-dental del paciente así como la motivación en la higiene oral.

*Estadio 0:* El tratamiento estará focalizado a mitigar y eliminar los síntomas producidos por la enfermedad, por consiguiente se administrarán analgésicos y antibióticos, para el control del dolor crónico y /o infección. Además se realizará un manejo conservador en los factores locales tales como las caries y enfermedad periodontal. La monitorización en este estadio es muy importante, dado a que el estadio 0 puede progresar a niveles más altos de la enfermedad.

*Estadio 1:* El tratamiento irá encaminado a:

- Buena historia clínica: anamnesis (enfermedad por la que está en terapia con bifosfonatos) y pruebas radiológicas (OPG).
- Si las condiciones sistémicas lo permiten: Suspender la terapia con bifosfonatos, si fuera posible por parte del clínico que lo prescribió.
- Realizar enjuagues con clorhexidina 0,12 % cada 12 horas durante 15 días.
- Monitorización del paciente y motivación en la higiene oral.
- No se indicará tratamiento quirúrgico.

*Estadio 2:* El tratamiento irá encaminado a:

- Buena historia clínica: anamnesis (enfermedad por la que está en terapia con bifosfonatos) y pruebas radiológicas ( OPG, TAC y/o RM ) y complementarias ( cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición ósea)
- Si las condiciones sistémicas lo permiten: Suspender la terapia con bifosfonatos, si fuera posible por parte del clínico que lo prescribió.
- Realizar enjuagues con clorhexidina 0,12 % cada 12 horas durante 15 días.
- Monitorización del paciente y motivación en la higiene oral.

- Control del dolor e infección: Analgesia y antibioterapia (Amoxicilina/Ac Clavulánico 2000/125 mgr cada 12h/15 días y en alérgicos, Levofloxacino 500 mgr/24 h/15 d) para disminuir los signos, síntomas e infección.
- Realizar desbridamiento superficial si existe una irritación evidente de los tejidos blandos en osteonecrosis refractarias, donde lo que se persigue es la reducción del biofilm bacteriano adherido a la superficie necrótica ósea. El desbridamiento sería coadyuvante a la terapia antibiótica.

*Estadio 3:* El tratamiento irá encaminado a:

- Buena historia clínica: anamnesis (enfermedad por la que está en terapia con bifosfonatos) y pruebas radiológicas ( OPG, TAC y/o RM ) y complementarias ( cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición ósea)
- Si las condiciones sistémicas lo permiten: Suspender la terapia con bifosfonatos, si fuera posible por parte del clínico que lo prescribió.
- Realizar enjuagues con clorhexidina 0,12 % cada 12 horas durante 15 días.
- Monitorización del paciente y motivación en la higiene oral.
- Control del dolor e infección: Analgesia y antibioterapia (Amoxicilina/Ac Clavulánico 2000/125 mgr cada 12h/15 días y en alérgicos, Levofloxacino 500 mgr/24 h/15 d) para disminuir los signos, síntomas e infección.
- Realizar desbridamiento profundo, eliminar secuestros óseos y dientes implicados y/o la resección maxilar o mandibular, en combinación con terapia antibiótica. La resección requiere una inmediata reconstrucción con placas y/ u obturadores. Se llevará a cabo para facilitar la correcta curación y cicatrización de los tejidos blandos y óseos.

A continuación la Tabla 10, resume los distintos estadios y tratamientos de ONM

| ESTADIOS   | TRATAMIENTO   |
|--|---|
| <b>En la categoría del riesgo: no existe hueso expuesto necrótico en pacientes en terapia con bifosfonatos</b>   | No tratamiento.<br>Monitorización del paciente.   |
| <b>Estadio 0: no existe hueso necrótico con hallazgos radiológicos, signos y síntomas inespecíficos.</b>   | Tratamiento sintomático: analgésicos y antibióticos   |
| <b>Estadio 1: existe hueso necrótico en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.</b>  | Enjuagues con Clorhexidina 0,12 %<br>Tratamiento sintomático: analgésicos y antibióticos<br>Monitorización del paciente.<br>No tratamiento quirúrgico.  |
| <b>Estadio 2: existe hueso necrótico en pacientes sintomáticos con evidencia de infección.</b>   | Enjuagues con Clorhexidina 0,112 %<br>Tratamiento sintomático: analgésicos y antibióticos.<br>Desbridamiento superficial para evitar irritación de los tejidos blandos y en osteonecrosis refractarias. |
| <b>Estadio 3: existe hueso necrótico en pacientes sintomáticos con evidencia de infección y una de las siguientes: fractura patológica, fistula extraoral, comunicación oro-nasal u oro-antral, osteolisis en borde mandibular o suelo del seno.</b> | Enjuagues con clorhexidina<br>Tratamiento sintomático: analgésicos y antibióticos.<br>Desbridamiento profundo para paliar la infección y dolor  |

Tabla 10. Estadios y Tratamientos de ONM, Ampliación del esquema del consenso de la AAOMS 2009/ AAOMS 2014

## 2.2.7 ¿COMO MANEJAR LA QUIMIO-OSTEONECROSIS MAXILAR?: DESGLOSE DE DECISIONES TERAPÉUTICAS.

### ➤ *1.Tratamiento Conservador: antisépticos, analgesia, antibioterapia y antifúngicos.*

- Uso de antisépticos en forma de enjuagues: La justificación de usar antisépticos (enjuagues o colutorios) es por poseer un alto espectro de acción frente a una gran variedad de bacterias, virus y hongos. Además de tener el objetivo de reducir, inhibir o modificar la biocapa supragingival, en conjunción a un vigoroso cepillado dental y profilaxis dental. El agente más utilizado es el gluconato de clorhexidina, del grupo de las biguanidas, con alto espectro antimicrobiano. El gluconato de clorhexidina es el más empujado, por su control químico del biofilm, en primer lugar por su alta sustantividad y en segundo lugar por la actividad antimicrobiana. En el tratamiento conservador de la osteonecrosis maxilar se utiliza el enjuague de clorhexidina al 0,12 % 2 veces al día y la lesión será irrigada por el profesional con el mismo producto una vez cada tres días. (55). Otros especialistas tal y como Bagán et al en 2007 recomienda el uso de irrigadores con clorhexidina al 0,12% cada 72 horas durante 4 semanas es mejor que la clorhexidina sola. (56). Se utilizarán en estadio 0, 1,2 y 3 de ONM.
- Uso de analgésicos: para mitigar el dolor crónico y que indicaremos solos o acompañados de los enjuagues en el estadio 1,2 y 3, cuando los signos y síntomas son evidentes (56) e incluso en el estadio 0, cuando existen signos y síntomas inespecíficos.  
Para paliar el dolor, los AINES, han demostrado ser útiles en el tratamiento del cáncer, además de estimular las terminaciones nerviosas libres de tejidos periósticos (De Conno et al 1993)  
Con el control del dolor crónico, estaremos favoreciendo la calidad de vida del paciente y por consiguiente estaremos cumpliendo una de las misiones más importantes en el manejo de ONM o que estén en riesgo de padecerla.
- Uso de antibióticos: La idea de prescribir un antibiótico es para evitar que se produzca la infección o que ésta progrese en el hueso necrótico expuesto (57), además se ha demostrado que existe un complejo bacteriano agrupado en una comunidad bacteriana o biofilm, existiendo bacterias que se han encontrado en cortes histológicos de la osteonecrosis, entre las que están los Actinomyces, Fusobacterium, Eikenella, Bacillus, Estafilococos, estreptococos y treponemas (58). Dentro del biofilm bacteriano de la ONM, una bacteria destaca: el Actinomyces, ya que presenta similitudes con respecto a la ONM: la mayoría de ONM, se desencadenan por manipulación dental invasiva, igual que la infección por Actnomyces, ambas tienen predilección por células de la cavidad oral y requieren terapia prolongada con betalactámicos, además se han observado en cortes histológicos de ONM, la invasión del Actinomyces (59-63). Sin embargo, el Actnomyces tiene escaso reconocimiento en ONM por su dificultad de aislamiento microbiológico (una vez aislado atribución secundaria en el biofilm) y no se

suelen realizar biopsia a pacientes con bifosfonatos por motivos obvios. Por lo que existe controversia, se desconoce si esta bacteria juega un papel primario (co-productor de ONM) o secundario (coloniza el hueso necrótico una vez instaurado) (61,64).

La infección bacteriana enmascarada en el hueso necrótico de la ONM, puede resultar de la combinación de dos mecanismos, de dentro a fuera (necrosis de la matriz) y de fuera a dentro (colonización por el biofilm bacteriano del hueso necrótico expuesto) (65, 66).

Además esta infección bacteriana, parece ser esencial en contribuir al agravamiento del ONM (Kumar et al 2010), ya que es un biofilm bacteriano que está alojado de forma crónica en el hueso necrótico, que causan destrucción ósea a través de mecanismos directos e indirectos tales como daño directo a la matriz ósea por sustancias bacterianas, interacción y estimulación bacteriana a células óseas con mediadores inflamatorios que provocan la inhibición y reabsorción ósea y finalmente la vía por la cual invaden las bacterias a los osteoblastos resultando un perjuicio en el proceso de remodelación óseo (67).

La terapia antibiótica, estaría indicada para pacientes con evidencia de infección local (signos y síntomas) así como para evitar instauración y/o progresión de las lesiones de ONM (3, 65, 68-70). Puede ir acompañada de tratamiento quirúrgico mínimo invasivo o tratamiento quirúrgico invasivo (18, 71). La duración de la antibioterapia, no está bien definida, existiendo mucha disparidad de opiniones al respecto, aunque se sugiere que sea entre 7-15 días de forma prolongada (18, 56, 72). Lo ideal sería realizar un antibiograma para prescribir el fármaco más adecuado para el paciente pero en caso de no ser posible, la mayoría de especialistas, suelen prescribir amoxicilina 875/ 125 mg clavulánico o en alérgicos clindamicina 300 mgr cada 8 horas durante 7 días (55) por tener espectro bacteriano alto, obteniendo buenos resultados.

- Uso de antifúngicos: En algún corte histológico de ONM se ha encontrado proliferación de especies de *Cándida*, puesto que el hueso expuesto es más susceptible a la colonización de estos organismos orales saprofitos, que aparecen bajo condiciones de bajada de defensas y cuando se altera la flora normal. Además se ha demostrado que determinados bifosfonatos como alendronato (Fosamax), tienen como efecto secundario que puede inducir al sobre-crecimiento de *Cándida*. El estudio más actual que se conoce de infecciones fúngicas, es el estudio de Sedghizadeh et al en 2012, el cual realizó investigaciones microbiológicas y encontró 18 casos de osteonecrosis maxilar por bifosfonato intravenosos, donde entre otras especies hallaron infección fúngica de la exposición ósea, de las cuales la naturaleza del agente fúngico se desconoce. (58, 73).

En muchos casos, el desbridamiento quirúrgico de hueso necrótico puede ser contraproducente en estadios iniciales con lesiones pequeñas, por eso la tendencia es retrasar el manejo quirúrgico de ONM como primera opción de tratamiento y considerar medidas conservadoras (18,55, 56, 74), las cuales, serán el primer paso para evitar la progresión de la enfermedad y reducir la posibilidad de la infección en la exposición ósea (18). Siendo bastante defendida esta terapia y obteniendo resultados prometedores en reducir la carga bacteriana

(3, 68). La mayoría de los clínicos están de acuerdo con la terapia conservadora ya que permite reducir los síntomas y disminuir las complicaciones posteriores (como las infecciones, entre otras,...) (75).

Además, los pacientes con ONM tienen resultados inciertos y variables en la cirugía, por tanto, muchos autores prefieren el manejo conservador (irrigaciones continuas, enjuagues, analgesia y antibioterapia) frente al manejo quirúrgico (33, 76-78).

La terapia conservadora de forma aislada se indicará sobre todo en el estadio 0 y como coadyuvante en estadio 1, 2 y 3. Obteniendo según los estudios, buenos resultados, aunque si es cierto, que en estadios más avanzados, se necesitará de tratamiento quirúrgico y medidas coadyuvantes al respecto. Habrá siempre que valorar el riesgo-beneficio que podemos conseguir con el tratamiento de la ONM y según el estado anímico del paciente y su patología de base, consultar la toma de decisión con su médico especialista y llevar a cabo la decisión más correcta para cada caso.

A rasgos generales, la mayoría de autores defienden el tratamiento conservador, constituyendo para muchos el primer paso para combatir la osteonecrosis maxilar, dejando la resección quirúrgica en casos de avanzada ONM (20, 70). Aunque para llegar a conclusiones más firmes, es necesario realizar más estudios clínicos, con mayor tamaño muestral y de mayor tiempo de duración.

➤ **2.Tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo**

✓ **Intervención local: con colgajo quirúrgico o sin colgajo quirúrgico.**

**a. Intervención local: con colgajo quirúrgico o sin colgajo quirúrgico.**

**Con colgajo quirúrgico:** hay algunos estudios que lo definen con éxito en conjunción a injertos óseos vascularizados tras resección mandibular por ONM (79) otras medidas coadyuvantes como las BMPs (Proteínas Morfogenéticas)(80) o que lo utiliza para exponer el hueso necrótico en su totalidad y esto permite su remoción y la posterior curación y cicatrización de la herida, este procedimiento se haría bajo anestesia local o general dependiendo del hueso que se necesite remover (57, 81), algunos clínicos lo utilizan para reconstruir el defecto posterior a una resección quirúrgica de hueso necrótico, obteniendo buenos resultados (82, 83) y otros especialistas que lo evitan debido a que puede provocar mayor exposición ósea, empeoramiento de los síntomas y posibles fracturas patológicas (Hupp et al 2010). Por tanto no existe unidad de consenso en realizar intervenciones quirúrgicas con colgajos en pacientes con ONM. Obteniendo disparidad en los resultados encontrados en la literatura con poco tamaño muestral y corto seguimiento clínico, es por ello que se necesitan más estudios para llegar a conclusiones más firmes.

**Sin colgajo quirúrgico**

### ➤ **Curetaje de las lesiones o desbridamiento del área expuesta**

Consiste en la eliminación del hueso necrótico expuesto a través de instrumentos quirúrgicos (curetas óseas), pudiendo resultar dificultoso obtener los márgenes de la cirugía con hueso sano viable, sangrado normal y con baja influencia de los bifosfonatos. El desbridamiento se realizará en la zona anterior de menos de un centímetro y en la zona posterior de menos de 0,5 cm. Se corresponde con el tratamiento quirúrgico del Estadio 2 (32)

Según el estudio de 14 de pacientes de Pires et al de 2005, los síntomas pueden ser aliviados con el uso de terapia antibiótica, medidas de higiene oral, enjuagues de clorhexidina al 0,12% y solución de potasio yodado al 2%, y en los casos de persistencia de exposición de hueso necrótico se realiza desbridamiento quirúrgico, de los cuales el 15 % de los pacientes presentan resolución del dolor después del tratamiento y solo el 21 % demuestran una resolución completa del hueso expuesto necrótico.

Por lo que en caso de ONM refractarias, el tratamiento de elección suele ser el desbridamiento quirúrgico, aunque cada caso habrá que individualizarlo. Existen autores a favor de esta técnica (84, 85) y otros en contra (76, 86, 87) alegando empeoramiento de los síntomas y que dicha técnica es dificultosa dado que el efecto de los bifosfonatos es global sobre el hueso y por consiguiente será complicado dejar márgenes de seguridad (5, 88) por lo tanto será difícil conseguir un cierre de la herida por primera intención. Hay algunos cínicos que utilizan medidas coadyuvantes tales como el láser (53), PRP (89), obteniendo resultados óptimos.

Según la literatura encontrada, podríamos concluir, que existen diferentes resultados en cuanto a esta técnica, algunos especialistas están a favor y otros en contra. La mayoría de estudios la utilizan como primera medida quirúrgica en ONM que no cede con tratamiento conservador. Por lo que se necesitaran más estudios, con mayores muestras y de mayor tiempo de duración.

### ➤ **Recontorneado**

Con fresa redonda montada en pieza de mano, se recontorneará el hueso expuesto para evitar irritación de los tejidos blandos y se alisará los bordes afilados óseos, irrigando posteriormente con clorhexidina y utilizando enjuagues de clorhexidina por parte del paciente. Se podrá realizar en el Estadio 1,2 y 3. (3)

### ➤ **Remoción del secuestro óseo o secuestrectomía**

El secuestro óseo es un trozo de hueso desvitalizado que se separa del proceso alveolar durante la osteonecrosis. La remoción de los secuestrados debe llevarse con cautela sin exponer hueso no necrótico. Se llevará a cabo la extracción de dientes junto con el secuestro óseo, si éstos están implicados, para evitar la infección de los mismos o de tejido adyacente así como la irritación de los tejidos blandos (3, 68). La dificultad que plantea la remoción del secuestro óseo es decidir cuánto debo de eliminar (90), las guías francesas lo ven altamente dificultoso en decidir cómo determinar los límites de la remoción ósea, ya que los bifosfonatos se administran de forma sistémica con lo que todos los márgenes óseos estarán afectados junto con el sangrado del hueso adyacente expuesto que puede ser delimitado por la ONM (72). Una señal que puede indicarnos el margen óseo “sano”, es el sangrado normal en el hueso, que nos indicaría que tiene suficiente potencia para la cicatrización, aunque esto no siempre es así y en muchos casos no nos puede servir como regla de oro (82, 91). También el uso de la lámpara de Wood después de la prescripción de tetraciclina (250 mg 4 veces al día durante 3 días) o doxiciclina (100 mg 2 veces al día durante 10 días) ha sido sugerido como una técnica para detectar la extensión de la osteonecrosis y delinear la resección de los márgenes con éxito e incluso para el desbridamiento quirúrgico (92).

La técnica más común dentro de la terapia quirúrgica mínimamente invasiva, es la remoción del secuestro óseo sintomático con la mínima injuria sobre los tejidos blandos (3,74, 93)

### ➤ **Cirugía ósea por ultrasonidos (piezosurgery)**

La aplicación del ultrasonido quirúrgico obtiene una ponderosa cavitación debido a la vibración que desempeña alrededor de la osteonecrosis envuelta por las tres especies fundamentales del biofilm bacteriano (*Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas aeruginosa*). La disrupción de este complejo bacteriano puede deberse a la vibración del ultrasonido, aunque se necesitan más estudios para corroborar esta hipótesis. Y por consiguiente favorecer la revascularización y curación de las heridas. (94)

El piezosurgery ha sido desarrollado como herramienta para tratar quirúrgicamente la ONM, ayudados de una terapia médica. Aunque se necesitan más estudios experimentales para llegar a conclusiones más firmes. (66)

En el estadio 1 y 2 de ONM: terapia conservadora con el objetivo de prevenir la progresión de las lesiones y limitar las complicaciones relacionadas con las infecciones crónicas (3). En el Estadio 2, si procede se realizará el desbridamiento conservador del secuestro óseo, aunque con variabilidad en su efectividad según los estudios clínicos, irá encaminada a erradicar el hueso expuesto necrótico, las áreas necróticas constituirán un material extraño en el organismo y serán una fuente de irritación de tejidos blandos, los cuales deberán removerse o ser recontorneados sin exposición ósea adicional.

### ***3. Tratamiento quirúrgico invasivo: resección segmentaria o resección marginal.***

Consiste en la resección y cirugía reconstructiva mediante el uso de un injerto pediculado y vascularizado, injertos óseos (32) y/o colocación de placa u obturador si son necesarias. Suele indicarse cuando existen largas secciones de arcada afectada que pueden coexistir con fractura patológica (Estadio 3 de ONM) y se realiza con el objetivo de remover el hueso necrótico y adyacente al mismo (3, 68)

La resección mandibular se refiere específicamente a:

- **Resecciones marginales** (resección del alveolo sin pérdida de la continuidad mandibular). En la resección marginal, deberá acompañarse de examen clínico y radiográfico para identificar el hueso necrótico que estará aislado en el alveolo mandibular.
- **Resecciones segmentarias** (la continuidad de la mandíbula se pierde y debe ser reconstruida por placas). En la resección segmentaria irá regida por la extensión de hueso necrótico en la mandíbula o cuando existe una fistula oro-cutánea, en el caso del maxilar se realizarían maxilectomías parciales, además se prescribirá profilaxis antibiótica.

El criterio exitoso de ambos tratamientos se basará en el cierre de la mucosa oral, aceptable curación radiográfica en 12 meses y mantener bajo control la infección. (95). Que este parámetro puede ser obtenido dejando buenos márgenes de seguridad de hueso sano, con la dificultad que eso conlleva.

El problema de la resección radical es la reconstrucción del defecto, las opciones que existen son la colocación inmediata o diferida de placas fijas reemplazando tejidos blandos o reconstrucción inmediata o diferida por injertos óseos (83, 90). Cuando es considerada como opción terapéutica más acertada, Marx considera tres elementos: el grado de la infección secundaria, el contenido de tejidos blandos

perdidos y las indicaciones médicas para la cirugía (84). La mayoría de reconstrucciones se hacen de forma inmediata y se realizan de forma diferida si existe una infección secundaria, no existe tejido blando local suficiente, no hay un colgajo libre microvascularizado disponible o cuando las condiciones médicas provocan que la reconstrucción sea inapropiada.

Las opciones para la reconstrucción de los tejidos blandos son: el pectoral (el colgajo miocutáneo), el trapecio o el músculo esternocleidomastoideo (84) y las alternativas para la reconstrucción ósea son el injerto óseo cortical o esponjoso o colgajos óseos microvasculares, son autoinjertos y aunque no se han observado problemas, hay que tener cuidado en este tipo de pacientes, considerando también otras opciones terapéuticas (5, 83).

Es una de las técnicas quirúrgicas más controvertidas, la cual deberá ser planteada y justificada, en estadios avanzados de ONM en pacientes oncológicos, con multitud de secuestros óseos bien definidos, los cuales deberán ser seguidos clínicamente a lo largo del tiempo, si este tratamiento se lleva a cabo (20). Aunque se han realizado pocos estudios con pocas muestras, describiendo una exitosa reconstrucción con hueso vascularizado (79). Es por ello que se necesitan más estudios con más muestras y mayor duración, para establecer un consenso definitivo.

Para concluir que: existen clínicos (93) que presentan mejores resultados con defectos orales menor de un 1 cm y propugnan por ello realizan mínima intervención quirúrgica (57) y si la enfermedad es sintomática y progresiva se ofrece un tratamiento quirúrgico más extenso tal y como el desbridamiento quirúrgico. Un tratamiento quirúrgico más agresivo se reservaría para pacientes con lesiones más grandes, aunque habrá que elegir bien el caso, puesto que Badros et al en 2006, informó que pacientes con mieloma múltiple que padecen ONM, podrían tener serias complicaciones y obtener defectos óseos de mayor longitud. (5, 86, 96). Otros no encuentran diferencias entre el tratamiento conservador y quirúrgico (84, 87) y concluyen que la clave está en seleccionar apropiadamente el paciente. Y muchos de los clínicos están de acuerdo con realizar un tratamiento conservador en la mayoría de pacientes y dejar la cirugía para casos refractarios o donde no pueda resolverse sólo con tratamiento conservador (83, 86, 97, 98).

En el estadio 3: la resección segmentaria de la mandíbula o maxilectomía y la reconstrucción están indicadas, según el estudio de Beninati et al de 2013, 5 pacientes fueron destinados a resección de la mandíbula, uno murió por complicaciones quirúrgicas, 2 se curaron y otros 2 rechazaron la cirugía y tuvieron un tratamiento conservador con fracturas patológicas de la mandíbula.

Una de las razones primordiales por la cual nos planteamos realizar una resección quirúrgica de ONM en este tipo de pacientes, es porque el objetivo que persigue el tratamiento de ONM, debe ir en base a los

resultados que podemos obtener con la misma y a la calidad de vida que le damos al paciente, si la cirugía finalmente se llevara a cabo. Sin embargo el estudio de Bedogni et al de 2001, demuestra que una selección razonada del paciente y la intervención pueden permitir buenos resultados y por consiguiente mejorar la calidad de vida del paciente.

#### **4. Medidas coadyuvantes:**

##### **a. Plasma Rico en Plaquetas (PRP):**

Corresponde a un gel derivado del centrifugado de la sangre del propio paciente, que al ser activado por cloruro cálcico y trombina, libera alfa granulados, que contienen un cóctel de factores de crecimiento ( PDEGF, PDGF, PDAF, TGF-b 1 Y 2, VEGF, EGF, IGF- 1, PF-4) que favorecen la osteogénesis (99), promueven la regeneración tisular y ósea (100), mejora la angiogénesis (101, 102), actividad antimicrobiana (103), favorece la curación ósea deficiente (104), posee propiedades antiinflamatorias (105) y promueve la integración ósea con injertos, sustitutos óseos o implantes (106). ¿Por qué emplear PRP en pacientes con bifosfonatos a los que se vayan a someter a cirugía oral? La Figura 3 reseña las propiedades de PRP frente al mecanismo de acción de los bifosfonatos.

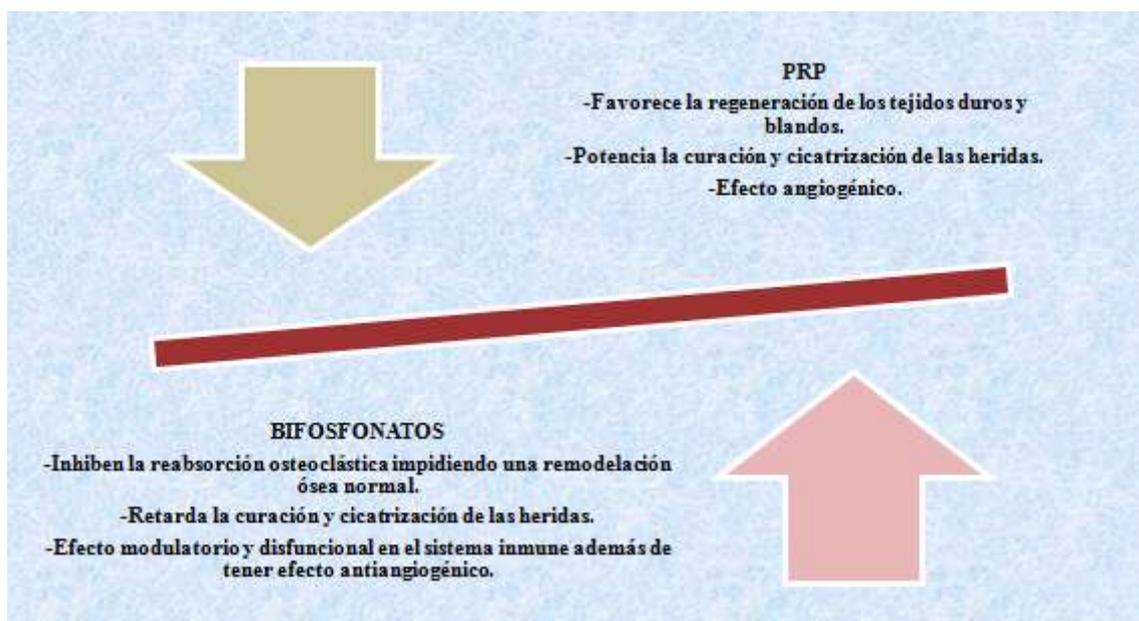


Figura 3. PRP en pacientes con Bifosfonatos

- Estudios de PRP y bifosfonatos:
  - ❖ Tras los estudios analizados, el PRP puede ser de gran ayuda a la hora de restituir la homeostasis normal, en un medio oral y sistémico distorsionado por los bifosfonatos. (107)
  - ❖ El PRP puede reducir la aparición de ONM en pacientes o animales que requieran exodoncias y estén bajo el tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos. (108)
  - ❖ Puede promover la angiogénesis y cicatrización de los sitios de hueso expuesto y/ o necróticos. (109)

- ❖ Contribuir junto a la resección ósea, a la mejora de las ONM refractarias. (110)

A continuación la Tabla 11 resume los estudios más actuales de PRP en pacientes con bifosfonatos (89, 111-118)

| Autores                    | Materiales y Métodos   | Resultados / Conclusiones  |
|----------------------------|--|--|
| Martins et al 2007         | 3 pacientes oncológicos con BF IV y con ONM.<br>Tratamiento: desbridamiento quirúrgico + PRP<br>Seguimiento : 6-8 meses.   | El desbridamiento quirúrgico unido a PRP tienen un resultado positivo ya que se <u>resuelven las lesiones.</u>   |
| Lee et al 2007             | 2 pacientes osteoporóticas que toman BF O , una con una comunicación orosinusal secundaria a implantes y la otra con ONM.<br>Tratamiento: cierre con colgajo palatino y desbridamiento de las lesiones + PRP<br>Seguimiento: 6-9 meses.                      | El PRP, con o sin HBO, puede <u>estimular la angiogénesis</u> , permitiendo la remisión de ONM. Son necesarios más estudios.   |
| Adornato et al 2007        | 12 pacientes oncológicos con BF IV que presentan ulceración en TB y ONM refractaria.<br>Tratamiento : conservador quirúrgico + PRP+ Atb tópico+ Mb reabsorbible<br>Seguimiento: 6 meses.   | La resección marginal de ONM + PRP , muestra resultados favorables, ya que 10 pacientes muestran la <u>completa curación de los tejidos blandos.</u>   |
| Cetiner et al 2009         | 1 paciente oncológico (MM) con BF IV que presenta ONM post-exodoncia .<br>Tratamiento: desbridamiento quirúrgico +PRP.<br>Seguimiento: 6 meses.  | El desbridamiento quirúrgico de ONM +PRP proporciona la <u>completa curación de la mucosa oral y hueso alveolar en el sitio de la cirugía.</u>   |
| Autores                    | Materiales y Métodos   | Resultados / Conclusiones  |
| Martins et al 2011         | 25 pacientes oncológicos con BF IV con ONM refractaria .<br>Tratamiento : resección ósea + PRP<br>Seguimiento : 3-6 meses .  | En ONM refractarias, la combinación de resección ósea y PRP, constituyen una terapia efectiva en la mayoría de los pacientes, experimentando una <u>completa curación</u> en 20 de ellos.    |
| Bocanegra-Pérez et al 2012 | 8 pacientes oncológicos y con osteoporosis con BF IV y BF O con ONM refractarias.<br>Tratamiento: conservador quirúrgico + PRP.<br>Seguimiento: 14 meses.  | La combinación de tratamiento quirúrgico conservador y PRP, obtienen <u>resultados prometedores.</u> Más estudios son necesarios con muestra más amplias.                                    |
| Mozzatti et al 2012        | 32 pacientes oncológicos con BF IV con ONM.<br>Tratamiento: conservador quirúrgico + PRP.<br>Seguimiento: 48-50 meses.   | El PRP mejora el proceso de curación y <u>reduce la inflamación post- cirugía . mejora la regeneración ósea y tisular y promueve la vascularización.</u>                                     |
| Coviello et al 2012        | 7 pacientes oncológicos ( MM) con BF IV con ONM.<br>Tratamiento: desbridamiento quirúrgico y secuestrectomía + PRP<br>Seguimiento: 3 meses.  | El desbridamiento de hueso necrótico y PRP parece tener resultados prometedores en ONM refractarias. Ya que el PRP <u>favorece la curación de las heridas y disminuye el hueso expuesto.</u> |
| Martins et al 2012         | 22 pacientes oncológicos con BF IV con ONM.<br>Tratamiento :<br>-Terapia farmacológica( n=3) → CHX + Atb<br>- Terapia quirúrgica ( n= 5) → osteotomía y secuestrectomía.<br>- Terapia farmacológica y quirúrgica, PRP y LPT ( n= 14)<br>-Seguimiento: 1 mes. | <u>La terapia farmacológica, quirúrgica , colocación de PRP y laser, mejora significativamente la curación de ONM.</u>   |

Tabla 11. Estudios con PRP en pacientes con Bifosfonatos

\* Abreviaturas: BF IV (Bifosfonato Intravenoso), BF O (Bifosfonato Intraoral), TB (Tejidos Blandos), Atb (Antibiótico), Mb (Membrana), MM (Mieloma Múltiple), CHX (Clorhexidina), LPT (Láser)

| Autores             | Materiales y Métodos  | Resultados/ Conclusiones   |
|---------------------|---|--|
| Mozzatti et al 2012 | <p>176 pacientes oncológicos con BF IV que necesitan extracciones dentales. ( total: 542 exodoncias)</p> <p>Tratamiento :</p> <p>-Grupo estudio: 91 PRP</p> <p>- Grupo control : 85 no PRP</p> <p>-Seguimiento: 65 meses.</p>                           | <p><u>El PRP restaura la homeostasis osteoblástica/ osteoclástica</u>. Por lo tanto disminuirá el riesgo de padecer ONM.</p> |
| Scoletta et al 2013 | <p>63 pacientes oncológicos con BF IV que necesitan exodoncias.</p> <p>Tratamiento:</p> <p>PRP+ Sutura+ Atb sistémico+ Higiene dental.</p> <p>Total: 202 extracciones dentales.</p> <p>Seguimiento: 4 meses.</p>  | <p><u>El PRP estimula la curación del alveolo post-exodoncia</u> .Este protocolo da buenos resultados.</p>                   |
| Pelaz et al 2014    | <p>9 pacientes con osteoporosis con BF O y con ONM refractaria.</p> <p>Tratamiento :</p> <p>-Grupo A: PRP+ Atb</p> <p>-Grupo B: teriparatida</p> <p>-Seguimiento: 12-24 meses.</p>  | <p><u>El PRP muestra mejores resultados que la teriparatida en ONM refractarias</u></p>                                      |
| Longo et al 2014    | <p>72 pacientes oncológicos con BF IV con ONM</p> <p>Tratamiento:</p> <p>-Tratamiento no quirúrgico: 23</p> <p>- Tratamiento quirúrgico ( depende del estadio de ONM): 15</p> <p>-Tratamiento quirúrgico+ PRP: 34</p> <p>- Seguimiento: 4-94 meses.</p> | <p>Con PRP se obtiene mejoras en la curación. <u>Son necesarios más estudios v muestras más amplias.</u></p>                 |

Tabla 11 (continuación). Estudios en PRP en pacientes con Bifosfonatos

\* Abreviaturas: BF IV (Bifosfonato Intravenoso), BF O (Bifosfonato Intraoral), Atb (Antibiótico)

### **b.Oxigenoterapia:**

Modalidad terapéutica que se fundamenta en la obtención de presiones parciales de oxígeno elevadas al respirar oxígeno puro en el interior de una cámara hiperbárica, a una presión superior a la atmosférica. De modo que, se tratan diversas patologías, a altas presiones entre 2 y 3 ATA (Atmósferas Absolutas), dándose en intervalos cortos y utilizando el oxígeno a una dosis farmacológica regulada según el efecto terapéutico, duración de la sesión, frecuencia y número de las exposiciones. Se clasifica según si es monoplasa (llega a los 2 ATA y el método de presurización es el oxígeno) y multiplaza (llega a los 6 ATA y el método de presurización es por aire comprimido). El mecanismo de acción es a través del efecto volumétrico (al aumentar la presión ambiental) y el efecto solométrico (al aumentar la presión parcial de oxígeno que el paciente respira).

- Oxigenoterapia y osteonecrosis maxilar. ¿Por qué emplearla?:

La osteonecrosis maxilar está caracterizada por la exposición de hueso expuesto necrótico de más de 6-8 semanas de evolución, unida a la administración de bifosfonato y sin radioterapia previa. Alrededor de esa exposición ósea, los tejidos blandos estarán irritados con poca predisposición a la curación y cicatrización, además de una reducción en el aporte vascular y una inhibición en el metabolismo óseo normal, provocado por el mecanismo de acción del fármaco.

Debido a las propiedades que tiene la oxigenoterapia, según lo que propugnan algunos autores, ésta puede garantizar la difusión de oxígeno en los tejidos y en la sangre, estimular la proliferación celular y curación de los tejidos blandos, potenciar la cicatrización y favorecer la angiogénesis, por lo que estaríamos frenando de alguna forma la osteonecrosis. (119)

La oxigenoterapia es conocida desde hace más de 60 años, pero solo utilizada con propiedad hace 25. Desde sus comienzos, han demostrado que puede estimular la angiogénesis y revertir la fibroplasia en condiciones hipovasculares e hipóxicas de osteoradionecrosis y en la actinomicosis (Hunt et al 1975, Knighton et al 1981, Morrisch et al 1981, Epstein et al 1987, Marx et al 1994, Stoore et al 1999). Además de incrementar el gradiente de oxígeno en los tejidos blandos de la herida, el cual estimula la cicatrización. (Choeu et al 2006).

Se utiliza como coadyuvante en la secuestrectomía / terapias quirúrgicas o terapias conservadoras para el manejo de la ONM, en las cuales se han obtenido buenos resultados en muchos estudios realizados, también en conjunción a otras medidas terapéuticas tales como el PRP (169) obteniendo resultados satisfactorios, mostrando curación de las heridas y mejoras en el dolor de larga duración, pero para tratar de forma solitaria el manejo de ONM, esta modalidad terapéutica no está soportada por el momento (3, 4) y crea controversia.

Recientes estudios in Vitro, han observado una acción reparativa en ONM, además de estimular la angiogénesis y tener efecto sobre los osteoblastos (120). Además, según la revisión de Fliefel de 2015 sobre diferentes alternativas terapéuticas en la ONM, llega a la conclusión después de estudiar la literatura, que el HBO (oxígeno hiperbárico) incrementa la curación de las heridas, reduce el edema e inflamación, moviliza las células mesenquimales y modera la supresión del remodelado óseo, ya que favorece la angiogénesis y el nivel de concentración de oxígeno. (121)

Pese a todos estos estudios, es un tratamiento que ha estado estudiándose y sigue en investigación (3, 4, 5, 38,74, 86, 111,122-126).

Es por ello que se necesitarían más estudios multicéntricos con muestras más amplias y de larga duración, que vislumbren y demuestren el verdadero efecto de la misma.

- Estudios con oxigenoterapia y osteonecrosis: La Tabla 12 resume algunos de los estudios clínicos más importantes, llevados a cabo en pacientes, a los que se le tratan con oxígeno hiperbárico y con antibiótico, PRP o discontinuación de bifosfonato. Obteniendo buenos resultados. (111, 125-128)

### **c. Bioestimulación por láser y terapia fotodinámica (PTD)**

**Bioestimulación por láser:** La luz del láser con longitud de onda infrarroja corresponde con el espectro de absorción de los componentes de la cadena respiratoria, incrementando el metabolismo celular bajo condiciones de estrés, la energía del fotón es convertida en energía química formando ATP, incrementando las células de calcio, estimulando así la duplicación de ADN. El láser desarrolla una vaporización gradual del hueso necrótico óseo de la arcada, provocando curación de los tejidos blandos, regeneración en los tejidos óseos y favorece la futura revascularización (129), aunque el mecanismo de acción aún no está del todo claro (115, 130, 131).

Además tiene propiedades antibacterianas que reducen el componente microbiano, por tanto disminuirán la sintomatología de los pacientes así como favorecer su calidad de vida.

| AUTORES               | MATERIAL Y MÉTODOS  | CONCLUSIONES  |
|-----------------------|---|---|
| Shimura et al 2006    | 1 paciente de 60 años con mieloma múltiple en tratamiento con BF que tiene ONM inicial tratada con HBO+ claritromicina, 1 año de seguimiento.                                   | HBO+ antibiótico son técnicas efectivas para los estadios iniciales de ONM.   |
| Lee et al 2007        | 2 casos clínicos, una de ellas de 84 años con comunicación oro-antral secundaria a implantes ,en tratamiento con BF, es tratada con HBO+PRP. 14 meses de seguimiento.           | HBO+PRP consiguen la remisión de los síntomas.  |
| Freiberger et al 2007 | 16 pacientes 43-78 años en tratamiento con BF con ONM, son tratados con HBO, 3 años de seguimiento.   | El 87,5 % de los pacientes mejoran el estadio de ONM, sin embargo el resultado es mejor si suspende el BF.                            |
| Chiu et al 2010       | 12 pacientes 69,7 a. con BF orales y terapia con esteroides prolongada. De los cuales:<br>Estadio I ONM:3, Estadio II ONM:5, Estadio III ONM:4<br>Tto: Desbridamiento + Ab+ HBO | BSRONJ (BRONJ con esteroides) manejo más dificultoso que BRONJ.<br>La terapia muestra buenos resultados.                              |
| Freiberger et al 2012 | 46 pacientes 66,1 a.<br>Grupo caso: cirugía + AB +HBO<br>Grupo control : cirugía  | Se experimenta curación completa en 14/25 pac en el grupo caso y 7/21 en el control.<br>Decrece el dolor más rápido en el grupo caso. |
| Vescovi et al 2014    | 63 pacientes con Estadio I ONM con BF oral/ IV.<br>Tto: desbridamiento, profilaxis Ab, láser Er:YAG Y HBO   | La estrategia de tto combinado proporciona una mejora en la curación y cicatrización de las lesiones.                                 |

Tabla 12. Estudios de HBO en pacientes con Bifosfonatos

\* Abreviaturas: HBO: oxígeno hiperbárico. PRP: Plasma rico en plaquetas.BF: Bifosfonato.ONM: Osteonecrosis maxilar

Según su potencia, el láser puede ser de:

Baja potencia (LLLT): con efecto fotoquímico, que conlleva propiedades analgésicas (producción de sustancias algiogénicas), antiinflamatorias (se normaliza la pared vascular al aumentar la actividad fagocitaria y disminuir el edema) y bioestimulante (aumenta ATP, actividad mitótica y estimula la regeneración vasculo-nerviosa, el tejido de granulación y síntesis de proteínas). Ejemplos: láser de Helio-Neón, Arseniuro de Galio (As-Ga) y As-Ga-Al.

Alta potencia: con efecto fototérmico, dependiendo la temperatura que adquiera el tejido diana pudiendo ir de hipertermia transitoria (menos temperatura) a carbonización (máxima temperatura) (115, 132). Ejemplos: láser de Argón, Diodo, láser de YAG-Neodimio (Nd: YAG), láser Erbium-Yag (Er:YAG) y láser de CO<sub>2</sub>.

Debido a todas las propiedades que tienen, el láser representa una buena elección de tratamiento quirúrgico no invasivo en conjunción a otras técnicas tales como la conservadora o tratamiento quirúrgico para combatir eficazmente la ONM. (128). Además en estudios in Vitro, en células afectadas por los bifosfonatos, recientemente están demostrando un efecto positivo del láser de baja intensidad en los queratinocitos orales, fibroblastos orales, células endoteliales y osteoblastos (133, 134), así como mejorar la curación de los tejidos afectados por ONM (135).

A continuación la Tabla 13 resume los estudios encontrados en la literatura de asociación de láser al tratamiento quirúrgico o médico y los resultados que obtienen en el manejo de la osteonecrosis maxilar. (65,89, 119, 129, 136, 137)

| AUTOR                 | MATERIALES Y MÉTODOS  | CONCLUSIONES  |
|-----------------------|---|---|
| Vescovi et al 2006    | 26 pacientes oncológicos o osteoporóticos con BF y ONM.<br>2 grupos: G1: TM+TQ , G2 : TM+TQ+LLLT( Nd: Yag)  | En el segundo grupo se obtiene un 64,3 % de éxito en la terapia combinada de TM+TQ+LLLT (Nd: Yag)   |
| Migliorati et al 2007 | 1 paciente oncológicos con BF y ONM ( Estadio 0) que se trata con laser de diodo.   | El láser de diodo ayuda a combatir el dolor y disminuir la infección bacteriana.  |
| Vescovi et al 2008    | 28 pacientes con ONM<br>4 grupos: G1: 8 TM, G2: 6TM+TQ,G3:TM+LLT (Nd:YAG), G4: TM+TQ+LLT  | De los 14 pacientes tratados con LLT, 9 sin signos ni síntomas y 3 mejoran la sintomatología.   |
| Ruggiero 09           | 49 pacientes con ONM<br>3grupos: G1: 19 TQ conservadora, G2: 20 TQ radical, G3:LLT( Er:YAG)   | G1: mejoran la sintomatología.<br>G2: no mejoran sintomatología<br>G3: total remisión de síntomas.  |
| Vescovi et al 2010    | 55 pacientes oncológicos o osteoporóticos con BF y ONM que se tratan con LLLT .<br>4 grupos: G1: 13 ONM con TM, G2: 17 ONM con TM+LLLT, G3: 13 ONM con TQ, G4: 12 ONM con TQ+LLLT | La técnica con LLLT puede considerarse tan efectiva como el tratamiento médico.   |
| Atlay et al 2011      | 20 pacientes oncológicos con BF y ONM que se tratan con Nd:Yag.<br>2 grupos: G1: TQ y G2: Nd-Yag  | El láser es una beneficiosa alternativa para el tratamiento de ONM.   |
| Romeo et al 2011      | 12 pacientes oncológicos o osteoporóticos, de los cuales 7 ONM se tratan con diodo doble.   | El LLLT puede ser una posible técnica en el tratamiento del dolor de ONM. Pocas muestras.   |
| AUTOR                 | MATERIALES Y MÉTODOS  | CONCLUSIONES  |
| Manfredi et al 2011   | 25 pacientes oncológicos o osteoporóticos con BF y ONM que se tratan con Nd: Yag.<br>2grupos : G1: TM y G2: TM+LLLT   | Obtienen un 45% de los pacientes con curación en la mucosa y sostienen que es recomendable como técnica en ONM.                           |
| Vescovi et al 2012    | 190 pacientes oncológicos o osteoporóticos con BF y ONM que se tratan con Er-Yag<br>3grupos: G1: TM, G2: TM+LLLT, G3: TQ+LLLT   | La técnica conservadora con Er-Yag mejora sustancialmente la ONM  |
| Vescovi et al 2012    | 151 pacientes oncológicos y osteoporóticos con BF y ONM.<br>3 grupos: G1 : TM , G2: TQ y G3: láser ( Nd:YAG)  | En términos de mejoras clínica con TM.<br>En términos de curación y mejora de ONM: el láser es una buena opción terapéutica junto con TQ. |
| Martins et al 2012    | 22 pacientes oncológicos y osteoporóticos con BF y ONM.<br>3 grupos: G1: 3 TM, G2: 5 TQ, T3: 14 TM+TQ+LLLT+PRP  | La terapia farmacológica, quirúrgica , colocación de PRP y laser, mejora significativamente la curación de ONM.                           |

Tabla 13. Estudios de Láser en pacientes con Bifosfonatos

\*Abreviaturas:TM: Tratamiento Médico TQ: Tratamiento Quirúrgico LLLT: Láser de baja potencia. BF: Bifosfonato. ONM: osteonecrosis maxilar.

**Terapia Fotodinámica (PTD):** se administra un agente fotosensibilizante (azul de metileno, azul de toluidina, oxígeno,...) y se estimula mediante una longitud de onda, esto formará radicales libres que dependiendo de la dosis puede inducir el crecimiento osteoblástico o efecto citotóxico. Además de tener propiedades

antimicrobianas y promover la curación de las heridas por favorecer la granulación secundaria y formación del recubrimiento de la mucosa (130).

- Terapia fotodinámica y osteonecrosis maxilar:

Pocos artículos existen que relacionen la terapia fotodinámica y osteonecrosis maxilar, ya que es un tratamiento bastante novedoso en odontología y cirugía.

La justificación y objetivo del estudio de Rugani et al en 2013, fue repasar la teoría y estudios que engloban la bioestimulación por láser y realizar un protocolo quirúrgico con terapia fotodinámica sobre 12 pacientes que tienen ONM, ya que sobre ésta técnica poco se había hablado e investigado, además de estudiar su efectividad.

Los materiales y métodos fueron: 5 pacientes con estadio 0 y 7 pacientes en estadio 2, la terapia fotodinámica fue aplicada 2 veces en la semana en un intervalo de dos semanas. Después de estas dos semanas, en un 75% de los casos se encuentran reducción de los síntomas.

Es por ello que el clínico llega a la conclusión que puede servir para manejar la ONM en estadios iniciales o como terapia coadyuvante, ya que se experimentan buenos resultados.

Son necesarios más estudios, con muestras mayores y de larga duración para establecer una unidad de consenso sobre esta nueva terapia tan novedosa.

**d.Ozonoterapia:** el ozono es un gas natural producido por el aire atmosférico, cuya fórmula es O<sub>3</sub>. Su aspecto físico es de gas azul con olor fuerte, formado a través del oxígeno por una chispa eléctrica. Tiene propiedades antimicrobianas y de curación de las heridas. Se aplica en infiltraciones (intramuscular, intradiscal, subcutánea, paravertebral e intraarticular) en hemotransfusión, con bolsa de plástico o campana de cristal, en cremas, por insuflación rectal, etc...

- Estudios con ozonoterapia y ONM:

El papel del ozono para tratar la ONM, ha sido evaluado en estudios clínicos y preclínicos porque el ozono puede inducir a la reparación de los tejidos en las lesiones de osteonecrosis, puede permitir a la curación de la mucosa. Este tratamiento no sólo reduce el infiltrado inflamatorio, sino que según algunos autores, obtiene una completa resolución de las manifestaciones destructivas del hueso. El ozono ha demostrado mejoras en el tratamiento médico y quirúrgico cuando ha sido administrado como gas antes y después de procedimientos dentales quirúrgicos en pacientes con mieloma múltiple que estaban en tratamiento con bifosfonatos y habían desarrollado ONM (138-141). También, lo utilizan en lesiones de ONM menor de 2,5 cm refractarias, que no curan tras ciclos de antibióticos, utilizando 10 aplicaciones tópicas de ozono liberados en una suspensión de aceite por 10 minutos, los resultados obtenidos fueron muy prometedores ya

que se observó la completa resolución de los tejidos entre 3-10 aplicaciones y la tolerabilidad de este tratamiento (48).

No obstante se necesitan más estudios con más muestras y con mayor duración en el tiempo.

***e. Proteínas Morfogenéticas (BMP):*** son una familia de proteínas que son a su vez factores de crecimiento con capacidad de inducir: la proliferación y diferenciación mesenquimal en condroblastos, osteoblastos y osteoclastos, producción y maduración de cartílago y matriz ósea, promover la vascularidad tisular y tener propiedades osteoinductoras.

- Estudios con BMP y ONM:

Estudios en animales: En el estudio de Gerard et al de 2014 (142), se investigan 9 perros beagles que se dividen en tres grupos (G1: 15 mL de una solución salina intravenosa, G2: 2,5 mg de ácido zolendrónico intravenoso, G3: 5 mg de ácido zolendrónico intravenoso), 45 días después se realizan extracciones en los primeros molares y segundos premolares mandibulares. En el G1 no colocan nada y el G2 y G3 colocan BMPs. Se prescribieron tetraciclinas intravenosas 5 y 12 días después. 15 días después de la extracción se sacrificaron. Los resultados obtenidos fueron: que el ácido zolendrónico inhibe la curación y remodelación en las extracciones y que la combinación de BMP y esponja de colágeno reabsorbible parece tener efecto de anulación en la inhibición de la remodelación ósea que contrarresta el ácido zolendrónico y rellena el hueso después de las extracciones. Se necesitan más estudios.

Estudios en humanos: En el estudio de Cicciu en 2012 (143), incluyen 20 pacientes con lesiones de ONM. Todos los pacientes son tratados con terapia antibiótica, enjuagues de clorhexidina 0,12% previo a la cirugía, remoción del hueso necrótico, colocación de BMPs en dosis de 1,5 mg/mL (total 6 mg) en una membrana de colágeno reabsorbible y suturado con Vicryl. Los resultados fueron que todos los pacientes exhiben curación de las lesiones y formación ósea radiográfica a los 3-4 meses.

Por tanto, las BMPs constituyen una elección idónea como terapia adyuvante en el manejo de ONM. No obstante, son necesarios más estudios y con muestra mayor de pacientes, para corroborar estos resultados.

***f. Teriparatida:*** hormona proteica secretada por la glándula paratiroides que actúa en el metabolismo cálcico y del fósforo. Tiene la propiedad de promover la aposición de colágeno en los tejidos blandos, suprimir la reabsorción por promover la aposición ósea y favorecer la curación de las heridas (144)

Por mejorar la conectividad trabecular e incrementar el espesor cortical, corrigiendo los defectos microarquitecturales, se ha comparado con los bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis, pero tienen alto coste y supone una inyección diaria para el paciente, que muchas veces no es bien aceptada. La teriparatida ha sido propuesta en el manejo de ONM por favorecer la curación (53, 144, 145) pero se ha observado que es un

tratamiento limitado a dos años porque en estudios preliminares en humanos muestran el riesgo de osteosarcoma por larga exposición a la teriparatida, por esta razón no será recomendada en pacientes con metástasis (146-148).

Para el tratamiento de las osteoporosis, la paratohormona se clasifica en:

- Fracción activa, que tiene un fragmento N-terminal recombinante humano de la hormona paratiroidea, es un agente anabólico óseo que incrementa la masa ósea al estimular la remodelación ósea, se prescribe para disminuir la incidencia de las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis.
- La molécula intacta: PTH, parecida a la hormona completa natural. (117)
- Estudios de teriparatida y ONM:

Harper et al 2007: El empleo de PTH tópico a baja dosis ha demostrado resolver la ONM que habían fracasado con otros tratamientos en tres casos aislados.

Cheung et al 2010: un caso de una mujer de 88 años con bifosfonatos orales y ONM que no responde a tratamiento, después de iniciar el tratamiento con teriparatida 20 µg/ día, después de 6 semanas de tratamiento se observó una resolución de la clínica.

Kwon et al 2012: 6 pacientes con bifosfonatos orales y ONM que fueron tratados con teriparatida y mostraron recubrimiento espontáneo de uno de los pacientes después de tres meses de tratamiento, los otros cinco obtuvieron los mismos resultados cuando la terapia fue combinada con tratamiento médico y quirúrgico. (149)

Pelaz et al 2014: compara PRP con teriparatida (20 µg/ día con inyección subcutánea) para el tratamiento de la ONM, obteniendo mejores resultados con PRP. (117)

Existen muy pocos estudios en la literatura y la mayoría con buenos resultados, que avalen los efectos que puede tener la teriparatida para el manejo de ONM. La mayoría de estudios son de bifosfonatos orales (alendronato). Dado a que la teriparatida no se puede indicar en pacientes oncológicos por estimular a las metástasis o peligro de osteosarcoma en terapias prolongadas, son preferibles otras medidas coadyuvantes.

Por tanto en las terapias coadyuvantes: Se necesitan más estudios con más pacientes y de mayor tiempo de seguimiento para llegar a resultados consistentes y considerar estas terapias como una alternativa más en el tratamiento de ONM. Hasta ahora la mayoría de estudios han obtenido prometedores resultados que potencian el uso de las mismas.

# **3. OBJETIVOS**

### **3. OBJETIVOS**

El objetivo de este Proyecto Fin de Máster, es realizar una revisión de las diferentes alternativas terapéuticas frente a la ONM y responder a la siguiente pregunta: ¿Existe algún protocolo eficaz para combatir la osteonecrosis maxilar de forma exitosa?

# **4. MATERIAL Y MÉTODO**

## 4. MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1 Protocolo y registro

Para realizar este Proyecto Fin de Master, se ha seguido los ítems de las guías PRISMA del año 2010, las cuales también se aplican a las revisiones sistemáticas y metaanálisis.

### 4.2 Criterios de elegibilidad y de exclusión

Los criterios de inclusión de este Proyecto Fin de Master son:

- Publicaciones académicas, ensayos clínicos, serie de casos, estudios prospectivos y retrospectivos, casos clínicos y revisiones bibliográficas, que puedan contener además estudios transversales, cohorte y casos-controles.
- Publicaciones en inglés que confirmen el diagnóstico de osteonecrosis maxilar, establecido por la definición de la AAOMS y ASBMR (American Society of Bone and Mineral Research).
- Estudios en humanos y animales.
- Se eligen artículos cuyos participantes con edad y género coincidan con el diagnóstico clínico y/o radiológico de osteonecrosis maxilar, de acuerdo con la definición propuesta con anterioridad.
- Se tendrá en cuenta los factores de riesgo proclives al desarrollo de osteonecrosis maxilar, así como en su establecimiento, el tratamiento elegido y el resultado del mismo.

Los criterios de exclusión fueron:

- Artículos que no cumplan los criterios de elegibilidad, las fuentes de información y la búsqueda anteriormente citadas.
- Artículos no relacionados con el tema a investigar.
- Artículos exentos de abstract.
- Artículos con autor anónimo.
- Serie de casos clínicos con menos de cinco pacientes, cartas al editor, opiniones de expertos y tesis doctorales.

### 4.3 Fuentes de información

Se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed y en las distintas revistas de impacto en el mundo de la odontología, que data desde el año 2002, el año en que se describió por primera vez la osteonecrosis maxilar a Septiembre de 2015. Todas las publicaciones identificadas en la búsqueda bibliográfica fueron recuperadas de revistas online, así como completándose con una verificación manual de todas las citas bibliográficas de los artículos que aparecen en la bibliografía, extrayendo los de mayor interés que sigan la línea de búsqueda que persigue este Proyecto Fin de Master.

#### 4.4 Búsqueda

Las búsquedas de datos electrónicas se realizó con:

“Osteonecrosis jaw AND surgical approach”

“Osteonecrosis jaw AND laser therapy”

“Osteonecrosis jaw AND hyperbaric oxygen”

“Osteonecrosis jaw AND prp”

“Antibiotic prophylaxis AND osteonecrosis”

“Biphosphonates AND osteonecrosis AND dental management”

“Osteonecrosis jaw AND protocol bisphosphonates”

“Osteonecrosis jaw AND conservative protocol”

“Osteonecrosis jaw AND surgical protocol”

Los resultados de las búsquedas fueron combinados y los artículos duplicados fueron excluidos. Todas las citas recogidas fueron examinadas por los criterios anteriormente nombrados.

#### 4.5 Selección de los estudios

Los términos seleccionados del apartado anterior, fueron colocados en Pubmed cada uno de ellos, devolviendo los siguientes resultados:

“Osteonecrosis jaw AND surgical approach” (n= 61)

“Osteonecrosis jaw AND laser therapy” (n= 31)

“Osteonecrosis jaw AND hyperbaric oxygen” (n= 34)

“Osteonecrosis jaw AND prp” (n=9)

“Antibiotic prophylaxis AND osteonecrosis” (n= 31)

“Biphosphonates AND osteonecrosis AND dental management” (n= 133).

“Osteonecrosis jaw AND protocol bisphosphonates”, (n= 55)

“Osteonecrosis jaw AND conservative protocol” (n= 12)

“Osteonecrosis jaw AND surgical protocol” (n= 44)

De los cuales se seleccionaron, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos:

“Osteonecrosis jaw AND surgical approach” (n= 21)

“Osteonecrosis jaw AND laser therapy” (n= 21)

“Osteonecrosis jaw AND hyperbaric oxygen” (n= 14)

“Osteonecrosis jaw AND prp” (n=8)

“Antibiotic prophylaxis AND osteonecrosis” (n= 13)

“Biphosphonates AND osteonecrosis AND dental management” (n= 36).

“Osteonecrosis jaw AND protocol bisphosphonates” (n= 23)

“Osteonecrosis jaw AND conservative protocol” (n = 9)

“Osteonecrosis jaw AND surgical protocol” (n = 25)

#### 4.6 Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Para valorar la validez del sesgo de cada artículo, se ha utilizado una tabla en la cual define las categorías recogidas de la A a la G. Cada una analiza un dato importante a recoger dentro del artículo. Tabla 14

- Letra A: Representa el tamaño muestral del estudio así como si existen grupo que puedan compararse entre sí. Se clasifican en 0: no existe/no mencionado/no claro, 1: reportado pero no confirmado y 2: reportado y confirmado.
- Letra B: Si existen métodos de ocultación de asignación al azar. Se clasifican en 0: claramente inadecuado, 1: posiblemente adecuado y 2: adecuado claramente.
- Letra C: Clara definición de criterios de inclusión y exclusión. Se clasifican en 0: no y 1: sí.
- Letra D: En el seguimiento, si existen razones específicas en el retiro o abandono de los participantes. Se clasifican en 0: no/ no mencionado/ no claro y 1: sí/ no retirado o no abandonado.
- Letra E: Grupos experimentales y control en el estudio de base para factores pronósticos importantes. Se clasifican en 0: no, 1: no claro/ posiblemente no comparable por 1 o más factores de riesgo, 2: adecuado claramente.
- Letra F: Presencia de enmascaramiento. Se clasifican en 0: no, 1: no claro/no completo y 2: sí.
- Letra G: Análisis estadístico apropiado. Se clasifican en 0: no, 1: no claro/ posiblemente no es el mejor método aplicado y 2: sí.

Para estimar el sesgo, se ha empleado los datos recogidos en esta tabla, por lo que si existen:

- Dos o tres ceros → Riesgo Bajo

- Cuatro ceros → Riesgo Medio

-Más de cuatro ceros → Riesgo Alto y por consiguiente el artículo será excluido.

#### 4.7 Síntesis de los resultados

Se examinaron las siguientes variables: diseño del estudio, número de pacientes, edad promedio, bifosfonato (tipo, ruta y duración), localización de ONM (mandíbula, maxilar o ambas arcadas), causa primaria de la terapia

con bifosfonatos, factores de riesgo de ONM (desencadenantes y contribuyentes), resolución de las lesiones de ONM y complicaciones posteriores (de las lesiones de ONM o a nivel sistémico).

La utilidad de las publicaciones aceptadas fueron evaluadas, basándose en una modificación de AAOMS y ASBMR, mencionado por 12 parámetros que diagnostican ONM: diseño del estudio, número de pacientes, edad promedio, tipo, ruta y administración del bifosfonato, localización de ONM, causa de la terapia con bifosfonatos, factor desencadenante y factores de riesgo de osteonecrosis, tratamiento de ONM y el resultado obtenido con el mismo. Dependiendo de la información recopilada en cada artículo, la calidad de cada publicación fue clasificada como buena (10-12 variables), moderada (5-9 variables) o pobre (1-4 variables).

#### 4.8 Análisis adicionales

Tras haber recopilado por alternativa terapéutica todas las variables anteriormente mencionadas, posteriormente se recogieron parámetros forman parte del enfoque clínico de cada opción terapéutica:

- En el Tratamiento Conservador, se recopiló el tipo de enjuagues/irrigantes/geles, antifúngicos, analgésicos, antibióticos y discontinuación de la terapia.
  
- En el Tratamiento Quirúrgico Mínimamente Invasivo, se recopiló el tipo de Tratamiento Conservador, la alternativa terapéutica quirúrgica mínimamente invasiva y si ésta se acompañaba de Medida Coadyuvante o no.
  
- En el Tratamiento Quirúrgico Invasivo, se recopiló el tipo de Tratamiento Conservador, la alternativa terapéutica quirúrgica invasiva y si ésta se acompañaba de Medida Coadyuvante o no.

Todos estos datos se agruparon en siete protocolos, estudiándose también los resultados obtenidos en las lesiones de ONM.

Los siete protocolos son los siguientes:

Protocolo 1: Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico.

Protocolo 2: Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo y sin medidas coadyuvantes.

Protocolo 3: Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo y medidas coadyuvantes.

Protocolo 4: Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico invasivo y sin medidas coadyuvantes.

Protocolo 5: Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico invasivo y medidas coadyuvantes.

Protocolo 6: Medidas Coadyuvantes, seguimiento clínico y radiológico.

Protocolo 7: Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico y medidas coadyuvantes.

Con respecto al tipo de lesión de ONM, se encontró diversos sinónimos en los artículos seleccionados, es por ello que para simplificar las lesiones encontradas, se les ha proporcionado un nombre global a las mismas, elaborando así la Tabla 14 con lo sinónimos hallados en los artículos incluidos, con la misión de que sea más fácil establecer cuál es el mejor o peor protocolo de los siete propuestos, en base a los resultados obtenidos con las lesiones de ONM. A continuación la tabla de las lesiones de ONM.

| RESULTADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS LESIONES DE ONM | SINÓNIMOS   |
|---|---|
| Curación Completa                                   | Curación Completa   |
| Curación Parcial                                    | Lesión con Remisión<br>Lesión Estable<br>Curación Parcial<br>Lesión con Mejoras<br>Lesión no Recurrente/Lesión sin Recurrencia<br>Lesión con Moderada Mejoría |
| Lesiones que Empeoran                               | Lesiones Recurrentes<br>Lesiones No Controladas<br>Lesión que Empeora<br>Lesión Progresiva<br>Lesión sin Éxito<br>Lesión que No Curan/No modifican            |

Tabla 14. Resultados en el tratamiento de las lesiones de ONM

En los protocolos se establecerá el enfoque clínico, el resultado de las lesiones de ONM y los estadios de ONM en los que se puede utilizar dicho protocolo.

# **5. RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Selección de estudios

Los resultados de la literatura están presentes, acorde con la guía de declaración PRISMA del año 2010. La búsqueda inicial en Pubmed devolvió 410 resultados y 181 en la verificación manual de las citas bibliográficas recogidas de los artículos seleccionados.

Se realizó un diagrama de flujo (Figura 4), para mostrar los resultados obtenidos en cuanto al tratamiento de osteonecrosis maxilar, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión mencionados, además de excluir artículos que: se trate de revisiones bibliográficas, casos clínicos que no tengan un mínimo de cinco pacientes, sean estudios en laboratorio o en animales y que no responda al objetivo que se pretende investigar.

#### DIAGRAMA DE FLUJO

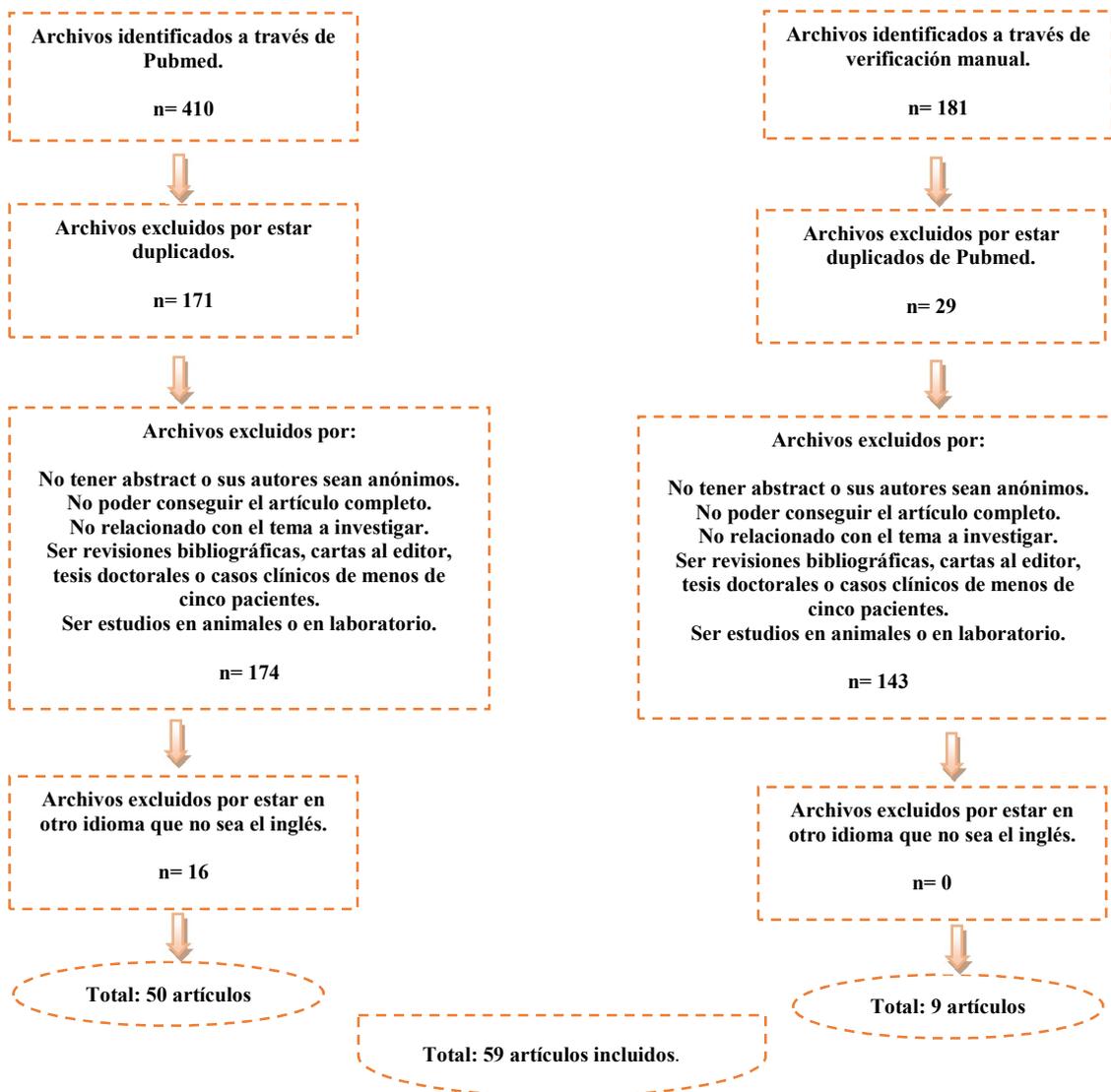


Figura 4. Diagrama de flujo

## 5.2 Evaluación del sesgo

Se muestra la evaluación del sesgo de la bibliografía seleccionada en la Tabla 15

|                                     | A(0-2) | B(0-2) | C(0-2) | D(0-2) | E(0-2) | F(0-2) | G(0-2) | Estimación del Riesgo |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------------|
| Longobardi 2007 <sup>91</sup>       | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 0      | Bajo                  |
| Van De Wyngeart 2008 <sup>77</sup>  | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 2      | Bajo                  |
| Stanton 2009 <sup>85</sup>          | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 0      | Bajo                  |
| Junquera 2009 <sup>152</sup>        | 1      | 0      | 0      | 1      | 1      | 0      | 1      | Bajo                  |
| Alons 2009 <sup>150</sup>           | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 0      | Bajo                  |
| Saussez 2009 <sup>93</sup>          | 1      | 0      | 0      | 1      | 1      | 0      | 2      | Bajo                  |
| Epstein 2010 <sup>153</sup>         | 1      | 0      | 0      | 1      | 1      | 0      | 0      | Medio                 |
| Stockman 2010 <sup>154</sup>        | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 1      | Bajo                  |
| Williamson 2010 <sup>57</sup>       | 1      | 0      | 0      | 1      | 1      | 0      | 0      | Medio                 |
| Hoefert 2011 <sup>155</sup>         | 2      | 0      | 0      | 1      | 2      | 0      | 1      | Bajo                  |
| Mücke 2011 <sup>156</sup>           | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 2      | Bajo                  |
| Jabbour 2012 <sup>157</sup>         | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 1      | Bajo                  |
| Wutzi 2012 <sup>151</sup>           | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 2      | Bajo                  |
| Thumbigere-Math 2012 <sup>158</sup> | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 2      | Bajo                  |
| Lerman 2013 <sup>159</sup>          | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 0      | Bajo                  |
| Beninati 2013 <sup>50</sup>         | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 0      | Bajo                  |
| Holzinger 2013 <sup>160</sup>       | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 0      | 2      | Bajo                  |
| Anavi-Lev 2013 <sup>62</sup>        | 1      | 0      | 0      | 1      | 1      | 0      | 2      | Bajo                  |
| Kos 2010 <sup>161</sup>             | 2      | 0      | 0      | 1      | 2      | 0      | 2      | Bajo                  |

|                                   |   |   |   |   |   |   |   |       |
|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|-------|
| Vescovi<br>2011 <sup>49</sup>     | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | Bajo  |
| Ferlito<br>2011 <sup>162</sup>    | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | Bajo  |
| Ferlito<br>2012 <sup>163</sup>    | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | Bajo  |
| Schubert<br>2012 <sup>164</sup>   | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |
| Melea<br>2014 <sup>131</sup>      | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | Bajo  |
| Rugani<br>2014 <sup>165</sup>     | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |
| Badros<br>2006 <sup>96</sup>      | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | Bajo  |
| Nocini<br>2009 <sup>166</sup>     | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | Medio |
| Markose<br>2009 <sup>81</sup>     | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | Bajo  |
| Seth<br>2010 <sup>79</sup>        | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | Medio |
| Bedogni<br>2011 <sup>54</sup>     | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | Bajo  |
| Hanasono<br>2013 <sup>167</sup>   | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | Medio |
| Blus<br>2013 <sup>96</sup>        | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | Bajo  |
| Kwon<br>2012 <sup>149</sup>       | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | Bajo  |
| Schafer<br>2012 <sup>148</sup>    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | Bajo  |
| Kim<br>2014 <sup>168</sup>        | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | Bajo  |
| Pelaz<br>2014 <sup>117</sup>      | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |
| Cicciu<br>2012 <sup>143</sup>     | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | Bajo  |
| Freiberger<br>2007 <sup>126</sup> | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | Bajo  |
| Vescovi<br>2014 <sup>128</sup>    | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | Bajo  |
| Agrillo<br>2007 <sup>139</sup>    | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | Medio |
| Ripamonti<br>2011 <sup>48</sup>   | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | Bajo  |
| Agrillo<br>2012 <sup>141</sup>    | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | Bajo  |
| Martins<br>2011 <sup>89</sup>     | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |

|  |   |   |   |   |   |   |   |       |
|--|---|---|---|---|---|---|---|-------|
| Mozzatti<br>2012 <sup>109</sup>            | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |
| Bocanegra-<br>Pérez<br>2012 <sup>113</sup> | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |
| Scoletta<br>2013 <sup>116</sup>            | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | Bajo  |
| Longo<br>2014 <sup>118</sup>               | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | Bajo  |
| Pelaz<br>2014 <sup>117</sup>               | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |
| Vescovi<br>2007 <sup>169</sup>             | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |
| Stübinger<br>2009 <sup>170</sup>           | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | Medio |
| Angiero<br>2009 <sup>171</sup>             | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |
| Vescovi<br>2010 <sup>136</sup>             | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | Bajo  |
| Atalay<br>2011 <sup>137</sup>              | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | Bajo  |
| Manfredi<br>2011 <sup>172</sup>            | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |
| Vescovi<br>2012 <sup>119</sup>             | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | Bajo  |
| Martins<br>2012 <sup>115</sup>             | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | Bajo  |
| Vescovi<br>2012 <sup>129</sup>             | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | Bajo  |
| Vescovi<br>2013 <sup>132</sup>             | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | Medio |
| Rugani<br>2013 <sup>130</sup>              | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | Medio |
| Vescovi<br>2015 <sup>173</sup>             | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | Bajo  |

Tabla 15. Evaluación del sesgo

### 5.3 Características de los estudios

Finalmente fueron incluidos 59 artículos, de los cuales 21 son serie de casos (Anavi-Lev 2013 <sup>62</sup>, Junquera 2009 <sup>152</sup>, Longobardi 2007 <sup>91</sup>, Jabbour 2012 <sup>157</sup>, Epstein 2010 <sup>153</sup>, Ferlito 2012 <sup>163</sup>, Vescovi 2007 <sup>169</sup>, Rugani 2013 <sup>130</sup>, Martins 2011 <sup>89</sup>, Agrillo 2007 <sup>139</sup>, Freiburger 2007 <sup>126</sup>, Kwon 2012 <sup>149</sup>, Hanasono 2013 <sup>167</sup>, Nocini 2009 <sup>166</sup>, Blus 2013 <sup>66</sup>, Vescovi 2012 <sup>129</sup>, Vescovi 2013 <sup>132</sup>, Pelaz 2014 <sup>117</sup>, Rugani 2014 <sup>165</sup>, Vescovi 2015 <sup>173</sup> y Ciccio 2012 <sup>143</sup>), 23 son estudios retrospectivos (Thumbigere- Math 2012 <sup>158</sup>, Saussez 2009 <sup>93</sup>, Alons 2009 <sup>150</sup>, Stanton 2009 <sup>85</sup>, Lerman 2013 <sup>159</sup>, Hoefert 2011 <sup>155</sup>, Vescovi 2011 <sup>49</sup>, Kos 2010 <sup>161</sup>, Melea 2014 <sup>131</sup>, Vescovi 2012 <sup>119</sup>, Ferlito 2011 <sup>162</sup>, Angiero 2009 <sup>171</sup>, Vescovi 2014 <sup>128</sup>, Atalay 2011 <sup>137</sup>, Vescovi 2010 <sup>136</sup>, Martins 2012 <sup>115</sup>, Mozzati 2012 <sup>109</sup>, Agrillo 2012 <sup>141</sup>, Kim 2014 <sup>168</sup>, Seth 2010 <sup>79</sup>, Badros 2006 <sup>96</sup>, Manfredi 2011 <sup>172</sup> y Longo 2014 <sup>118</sup>) 11

son estudios prospectivos (Holzinger 2013 <sup>160</sup>, Beninati 2013 <sup>50</sup>, Williamson 2010 <sup>57</sup>, Wutzl 2012 <sup>151</sup>, Mücke 2011 <sup>156</sup>, Stockman 2010 <sup>154</sup>, Schubert 2012 <sup>164</sup>, Bocanegra-Pérez 2012 <sup>113</sup>, Bedogni 2011 <sup>54</sup>, Scoletta 2013 <sup>116</sup>, Markose 2009 <sup>81</sup>), 2 son ensayos clínicos (Ripamonti 2011 <sup>48</sup>, Schafer 2012 <sup>148</sup>) y 2 casos clínicos de más de cinco pacientes (Van Den Wyngaert 2009 <sup>77</sup>, Stübinger 2009 <sup>170</sup>).

Las abreviaturas empleadas en las tablas horizontales que se muestran a continuación son las siguientes:

\*BF: Bifosfonato, BF IV: Bifosfonato Intravenoso, BF O: Bifosfonato Oral, ONM: Osteonecrosis Maxilar, NR: No Reseñado Ac. Zolend. Ac. Zolendrónico, Pam: Pamidronato, Alen: Alendronato, Rised: Risedronato, Clo: Clodronato, Iban: Ibandronato, Md: Mandíbula, Max: Maxilar, Ca: Cáncer.

A continuación, de la Tabla 16 a la 24, se presenta la evidencia ordenada cronológicamente en un análisis inicial de recolección de variables, comentadas en el apartado de la síntesis de los resultados. Estas tablas están agrupadas por alternativas terapéuticas del manejo de la ONM.

Las alternativas terapéuticas se asocian por protocolos en la Tabla 25 a la 31.

Finalmente se elabora la Tabla 32 y 33, donde aparece el resultado global de las lesiones de ONM por protocolo y de la Tabla 34 a la 37 se muestra el resultado de las lesiones de ONM en base al estadio y protocolo.













































































Tabla 32. Resultados globales de las lesiones de ONM por protocolo y estadio.

| PROTOCOLOS  | RESULTADOS Y ESTADIOS ONM   |
|-------------|---|
| PROTOCOLO 1 | <p>TOTAL LESIONES : 30</p> <p>Estadio 1 (9 lesiones) : Curación Parcial (4/9) , Empeoran (4/9), NR (1/9)</p> <p>Estadio 2 (19 lesiones): Curación Completa (5/19) Curación Parcial (10/19), Empeoran (3/19), NR (1/19)</p> <p>Estadio 3 (2 lesiones): Curación Completa (1), Empeoran (1)</p> |
| PROTOCOLO 2 | <p>TOTAL LESIONES: 37</p> <p>Estadio 1 (14 lesiones): Curación Parcial (8/14), Empeoran (6/14)</p> <p>Estadio 2 (18 lesiones): Curación Parcial (16/18), Empeoran (2/18)</p> <p>Estadio 3 (5 lesiones): Curación Parcial (5)</p>  |
| PROTOCOLO 3 | <p>TOTAL LESIONES: 75</p> <p>Estadio 1 (4 lesiones): Curación Completa (2), Empeoran (1), NR (1)</p> <p>Estadio 2 (65 lesiones): Curación Completa (42), Curación Parcial (18), Empeoran (4), NR (1)</p> <p>Estadio 3 (6 lesiones): Curación Completa (4), Curación Parcial (1), NR (1)</p>   |
| PROTOCOLO 4 | <p>Los autores no reseñan resolución de las lesiones de ONM en relación a los Estadios de ONM de AAOMS</p>  |
| PROTOCOLO 5 | <p>TOTAL LESIONES: 13</p> <p>Estadio 0 (2 lesiones): Curación Completa (2)</p> <p>Estadio 2 (8 lesiones): Curación Completa (7), Empeoran (1)</p> <p>Estadio 3 (3): Curación Completa (2), Empeoran (1)</p>   |
| PROTOCOLO 6 | <p>Los autores no reseñan resolución de las lesiones de ONM en relación a los Estadios de ONM de AAOMS</p>  |
| PROTOCOLO 7 | <p>TOTAL LESIONES: 26</p> <p>Estadio 1 (3 lesiones): Curación Completa (1), Empeoran (1), NR (1)</p> <p>Estadio 2 (21 lesiones): Curación Completa (15), Curación Parcial (3), Empeoran (2), NR (1)</p> <p>Estadio 3 (2 lesiones): Curación Completa (1), Empeoran (1)</p>                    |

Tabla 33. Resultados globales de las lesiones de ONM por protocolo

| <b>PROTOCOLOS</b> | <b>TOTAL LESIONES ONM</b> | <b>RESULTADOS LESIONES ONM</b>  | <b>SUMA GLOBAL</b>  | <b>PORCENTAJES DE LA SUMA GLOBAL</b>  |
|-------------------|---------------------------|---|---|---|
| Protocolo 1       | 30 lesiones ONM           | Curación Completa: 6<br>Curación Parcial: 14<br>Empeoran: 8<br>No Reseñan : 2 | Curación (Parcial y Completa): 20<br>Empeoran: 8<br>No Reseñan:2  | Curación (Parcial y Completa): 66,66 %<br>Empeoran: 26,66 %<br>No Reseñan: 6,66 % |
| Protocolo 2       | 37 lesiones ONM           | Curación Completa: 29<br>Curación Parcial: 0<br>Empeoran: 8<br>No Reseñan: 0  | Curación (Parcial y Completa): 29<br>Empeoran: 8<br>No Reseñan: 0 | Curación (Parcial y Completa): 78,37 %<br>Empeoran: 21,62 %<br>No Reseñan: 0 %    |
| Protocolo 3       | 75 lesiones ONM           | Curación Completa: 48<br>Curación Parcial: 19<br>Empeoran: 5<br>No Reseñan: 3 | Curación (Parcial y Completa): 67<br>Empeoran: 5<br>No Reseñan: 3 | Curación (Parcial y Completa): 89,33 %<br>Empeoran: 6,66 %<br>No Reseñan: 4 %     |
| Protocolo 4       | Lesiones no Reseñadas     | Lesiones no Reseñadas   | Lesiones no Reseñadas   | Lesiones no Reseñadas   |
| Protocolo 5       | 13 lesiones ONM           | Curación Completa: 11<br>Curación Parcial: 0<br>Empeoran: 2<br>No Reseñan: 0  | Curación (Parcial y Completa): 11<br>Empeoran: 2<br>No Reseñan: 0 | Curación (Parcial y Completa): 84,61 %<br>Empeoran: 15,38 %<br>No Reseñan: 0 %    |
| Protocolo 6       | Lesiones no Reseñadas     | Lesiones no Reseñadas   | Lesiones no Reseñadas   | Lesiones no Reseñadas   |
| Protocolo 7       | 26 lesiones ONM           | Curación Completa: 17<br>Curación Parcial: 3<br>Empeoran: 4<br>No Reseñan: 2  | Curación (Parcial y Completa): 20<br>Empeoran: 4<br>No Reseñan: 2 | Curación (Parcial y Completa): 76,92 %<br>Empeoran: 15,38 %<br>No Reseñan: 7,69 % |

Tabla 34. Protocolos y resultados de las lesiones de ONM en base al Estadio 0 de ONM

| <b>PROTOCOLOS</b> | <b>TOTAL LESIONES ONM</b> | <b>RESULTADOS LESIONES ONM DEL ESTADIO 0</b>              |
|-------------------|---------------------------|---|
| Protocolo 1       | 30 lesiones ONM           | No hay lesiones del Estadio 0                             |
| Protocolo 2       | 37 lesiones ONM           | No hay lesiones del Estadio 0                             |
| Protocolo 3       | 75 lesiones ONM           | No hay lesiones del Estadio 0                             |
| Protocolo 4       | Lesiones no Reseñadas     | Lesiones no Reseñadas                                     |
| Protocolo 5       | 13 lesiones ONM           | 2 lesiones de ONM en el Estadio 0<br>Curación Completa: 2 |
| Protocolo 6       | Lesiones no Reseñadas     | Lesiones no Reseñadas                                     |
| Protocolo 7       | 26 lesiones ONM           | No hay lesiones del Estadio 0                             |

Tabla 35. Protocolos y resultados de las lesiones de ONM en base al Estadio 1 de ONM

| <b>PROTOCOLOS</b> | <b>TOTAL LESIONES ONM</b> | <b>RESULTADOS LESIONES ONM DEL ESTADIO 0</b>  |
|-------------------|---------------------------|---|
| Protocolo 1       | 30 lesiones ONM           | 9 lesiones de ONM en el Estadio 1:<br>Curación Parcial:4<br>Empeoran:4<br>No Reseñados:1    |
| Protocolo 2       | 37 lesiones ONM           | 14 lesiones de ONM en el Estadio 1:<br>Curación Parcial: 8<br>Empeoran: 6                   |
| Protocolo 3       | 75 lesiones ONM           | 4 lesiones de ONM en el Estadio 1:<br>Curación Completa:2<br>Empeoran: 1<br>No Reseñados: 1 |
| Protocolo 4       | Lesiones no Reseñadas     | Lesiones no Reseñadas   |
| Protocolo 5       | 13 lesiones ONM           | No hay lesiones del Estadio 1   |
| Protocolo 6       | Lesiones no Reseñadas     | Lesiones no Reseñadas   |
| Protocolo 7       | 26 lesiones ONM           | 3 lesiones de ONM en el Estadio 1<br>Curación Completa: 1<br>Empeoran: 1<br>No Reseñadas: 1 |

Tabla 36. Protocolos y resultados de las lesiones de ONM en base al Estadio 2 de ONM

| <b>PROTOCOLOS</b> | <b>TOTAL LESIONES ONM</b> | <b>RESULTADOS LESIONES ONM DEL ESTADIO 0</b>   |
|-------------------|---------------------------|--|
| Protocolo 1       | 30 lesiones ONM           | 19 lesiones de ONM en el Estadio 2:<br>Curación Completa: 5<br>Curación Parcial:10<br>Empeoran: 3<br>No Reseñados:1    |
| Protocolo 2       | 37 lesiones ONM           | 18 lesiones de ONM en el Estadio 2:<br>Curación Parcial: 16<br>Empeoran: 2   |
| Protocolo 3       | 75 lesiones ONM           | 65 lesiones de ONM en el Estadio 2:<br>Curación Completa: 42<br>Curación Parcial: 18<br>Empeoran: 4<br>No Reseñados: 1 |
| Protocolo 4       | Lesiones no Reseñadas     | Lesiones no Reseñadas  |
| Protocolo 5       | 13 lesiones ONM           | 8 lesiones de ONM en el Estadio 2:<br>Curación Completa: 7<br>Empeoran:1   |
| Protocolo 6       | Lesiones no Reseñadas     | Lesiones no Reseñadas  |
| Protocolo 7       | 26 lesiones ONM           | 21 lesiones de ONM en el Estadio 2<br>Curación Completa: 15<br>Curación Parcial: 3<br>Empeoran: 2<br>No Reseñadas: 1   |

Tabla 37. Protocolos y resultados de las lesiones de ONM en base al Estadio 3 de ONM

| <b>PROTOCOLOS</b> | <b>TOTAL LESIONES ONM</b> | <b>RESULTADOS LESIONES ONM DEL ESTADIO 0</b>   |
|-------------------|---------------------------|--|
| Protocolo 1       | 30 lesiones ONM           | 2 lesiones de ONM en el Estadio 3:<br>Curación Completa: 1<br>Empeoran: 1                            |
| Protocolo 2       | 37 lesiones ONM           | 5 lesiones de ONM en el Estadio 3:<br>Curación Parcial: 5  |
| Protocolo 3       | 75 lesiones ONM           | 6 lesiones de ONM en el Estadio 3:<br>Curación Completa: 4<br>Curación Parcial: 1<br>No Reseñados: 1 |
| Protocolo 4       | Lesiones no Reseñadas     | Lesiones no Reseñadas  |
| Protocolo 5       | 13 lesiones ONM           | 3 lesiones de ONM en el Estadio 3:<br>Curación Completa: 2<br>Empeoran:1                             |
| Protocolo 6       | Lesiones no Reseñadas     | Lesiones no Reseñadas  |
| Protocolo 7       | 26 lesiones ONM           | 2 lesiones de ONM en el Estadio 3:<br>Curación Completa: 1<br>Empeoran: 1                            |

# 6. DISCUSIÓN

## 6. DISCUSIÓN

El objetivo de este Proyecto Fin de Máster es responder a la pregunta, si existe algún protocolo eficaz contra la osteonecrosis maxilar, para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Pubmed sobre las distintas alternativas terapéuticas que existen y en base a la bibliografía obtenida, se ha elaborado unos criterios de inclusión y exclusión, para elaborar, estudiar y agrupar las diferentes opciones observadas en los 59 artículos seleccionados. Por lo que tras este trabajo, se pueden resumir en siete protocolos obtenidos.

Existiendo mucha heterogeneidad entre las técnicas reseñadas y gran controversia en el protocolo más adecuado, obteniendo resultados dispares en el manejo eficaz de la osteonecrosis maxilar.

A rasgos generales, según el estadio de osteonecrosis, si es un estadio inicial, hay clínicos que apuestan por un manejo conservador tales como enjuagues de clorhexidina, analgesia, antimicóticos y antibioterapia. Por consiguiente, si encontramos un estadio más avanzado de la enfermedad, hay especialistas que postulan por cirugía mínimamente invasiva (secuestrectomía, curetaje, desbridamiento quirúrgico, alisado de bordes afilados o recontorneado óseo) o cirugía invasiva (resección segmentaria o marginal del hueso necrótico, cierre de los tejidos blandos a través de colgajos libres y/o colocación de placas de titanio con tornillos) dependiendo de la gravedad del caso. Tanto en el tratamiento médico, como en cirugía mínimamente invasiva o cirugía invasiva, se le pueden añadir medidas coadyuvantes tales como PRP (Plasma Rico en Plaquetas), BMP (Proteínas Morfogenéticas), teriparatida, oxigenoterapia, ozonoterapia, láser y terapias fotodinámicas) que favorecen la curación de los tejidos óseos.

No solo influye la terapia de la ONM, además también tendremos que tener en cuenta los distintos factores de riesgo que potencian la aparición de ONM o en el caso en el que esté instaurada, ésta se agrave. Estos factores de riesgo, jugarán uno de los papeles fundamentales en la ONM y estos son: según el bifosfonato (duración, dosis, tipo y potencia), factores locales, sistémicos y demográficos.

En base a los resultados de las lesiones de osteonecrosis maxilar en los siete protocolos, se puede hacer una estimación de que protocolo obtendrá mejores o peores resultados, por lo que será necesario discutir sobre los mismos y discernir cuáles serán los más eficaces o por el contrario cuáles serán los menos eficaces.

A continuación se va a discutir los objetivos de cada protocolo, así como los resultados obtenidos con los mismos y el estadio en el que se indica.

### **PROTOCOLO 1**

#### **Objetivos del Protocolo 1**

- Control de Signos/Síntomas a través de la vigilancia de la infección y el dolor, si estos aparecen se prescribirán enjuagues y tratamiento farmacológico (analgésico, antibióticos y antifúngicos).

- Seguimiento clínico y radiológico, para que no se agrave la ONM.

### Resultados obtenidos con el Protocolo 1

- De forma global, los resultados obtenidos en el Protocolo 1 son: de 30 lesiones de ONM tratadas con este protocolo, veinte obtienen curación, ya sea parcial o completa, ocho empeoran y 2 no es reseñada su resolución. Por lo que las lesiones de ONM tratadas con el Protocolo 1, se corresponderían con un 66,66 % de curación, un 26,66 % de empeoramiento y un 6,66 % en las que no es reseñada su resolución.

El tratamiento farmacológico, suele ser la primera opción terapéutica para combatir la ONM, encontrándose buenos resultados (55, 56, 60, 74) por ello estos datos recogidos, están en consonancia con la literatura, dado que el tratamiento farmacológico como única opción del manejo de ONM, solo es posible en estadios iniciales de ONM (estadio 0 y 1 inicial), por lo que si se realiza en estadios avanzados (estadios 2 y 3) no se obtendrán los resultados esperados. Ya que en estadios avanzados, el tratamiento conservador deberá acompañarse de terapia quirúrgica y el empleo o no de medidas coadyuvantes (4). Entonces este resultado, tiene explicación, dado que existe una mezcla de estadios de ONM. (93, 152, 153)

La terapia conservadora, tiene muchos seguidores, debido a que con ella, ayudamos a reducir y controlar signos/ síntomas y disminuir la aparición de complicaciones posteriores (75,150), por lo que estaremos promoviendo y preservando la calidad de vida del paciente, que sin duda alguna es el primer objetivo que persigue el manejo de la ONM (3,4).

La ventaja que obtiene esta técnica sobre el resto, es que no se procede a realizar una intervención quirúrgica, por lo que los tejidos no se someterán a ninguna injuria, que dado el mecanismo del fármaco, es de efectividad controvertida y resultados inciertos.

- Si relacionamos los resultados de las 30 lesiones de ONM en base su estadio y tratadas con el Protocolo 1, se podría clasificar de la siguiente forma:
  - En el Estadio 0, no hay lesiones tratadas con el Protocolo 1, por lo que no es valorable.
  - En el Estadio 1, existen 9 lesiones de ONM de las cuales cuatro curan completamente, cuatro empeoran y una no es reseñada su resolución. Por lo que hay un 44,44 % que curan completamente, un 44,44 % que empeoran y un 11,11 % que no es reseñada su resolución.
  - En el Estadio 2, existen 19 lesiones del Estadio 2 de ONM, de las cuales cinco curan completamente, diez curan parcialmente, tres empeoran y una no es reseñada su resolución. Por lo que hay un 26,31 % que cura completamente, un 52,63 % que cura parcialmente, 15,78 % que empeora y un 5,26 % que no es reseñada su resolución.
  - En el Estadio 3, existen 2 lesiones de ONM, de las cuales una cura completamente y una empeora. Por lo que hay un 50 % que cura completamente y un 50 % que empeora.

Según estos resultados las lesiones tratadas con el Protocolo 1, obtendría mayor porcentaje de curación completa en el Estadio 3, que correspondería al 50 %, pero dado que solo son dos lesiones de ONM, no será muy representativo, es por ello que de forma descendente y secuencial, el estadio que le seguiría sería el Estadio 1 con un 44,44 % con 9 lesiones de ONM. Se puede observar que las lesiones tratadas con el Protocolo 1, obtendrían empeoramiento en el Estadio 3, que correspondería al 50 %, pero tal y como he comentado anteriormente, son solo dos lesiones de ONM, no será muy representativo y de formas descendente y secuencial, le seguiría el Estadio 1 con 44,44 % con 9 lesiones de ONM.

Por lo que el Protocolo 1, en mayor porcentaje de las lesiones cura completamente las lesiones del Estadio 1 y 3 de ONM y para empeorar las lesiones del Estadio 1 y 3 de ONM.

## **PROTOCOLO 2**

### **Objetivos del Protocolo 2**

- Reducir el biofilm bacteriano que existe en el secuestro óseo o hueso necrótico, el cual puede desembocar en una infección secundaria, provocar recurrencias o agravar el proceso de ONM, es por ello que se prescriben enjuagues y terapia farmacológica (analgésicos, antibióticos y antifúngicos).
- Eliminar en la medida de lo posible el hueso necrótico, el secuestro producido o aliviar bordes irritantes, mediante redondeado/ recontorneado de bordes, desbridamiento o secuestrectomía con o sin dientes implicados.
- Seguimiento clínico y radiológico, para no que no se agrave la ONM.

### **Resultados obtenidos con el Protocolo 2**

- De forma global, los resultados obtenidos en el Protocolo 2 son: de 37 lesiones de ONM tratadas con este protocolo, veintinueve curan, ya sean parcial o completamente, ocho empeoran y cero no son reseñadas en su resolución. Por lo que las lesiones de ONM tratadas con el Protocolo 2, se corresponderían con un 78,37 % de curación, un 21,62 % de empeoramiento y un 0 % en las que no es reseñada su resolución.

Estos hallazgos, constituyen un resultado alentador en el manejo de ONM y de acuerdo con los estudios encontrados en la literatura (152, 154, 155), las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas suelen tener mejor pronóstico que las invasivas y más aún en estadios precoces de la enfermedad.

Dentro de las terapias quirúrgicas mínimamente invasivas o conservadoras, se encuentran una amplia gama de posibilidades, las cuales irán ascendiendo en orden de que la lesión de ONM vaya agravándose.

Por tanto, en orden ascendente, de la terapia quirúrgica conservadora menor a la mayor sería: aliviar bordes y recontorneado óseo para evitar úlceras en los tejidos blandos, remoción de secuestros móviles, curetaje y desbridamiento óseo y secuestrectomía con exodoncia de dientes implicados. Todas tendrán que realizarse con el mínimo trauma, ya que aunque sean mínimamente invasivas, el fármaco posee un mecanismo de acción que puede dificultar la correcta curación y cicatrización de las heridas.

Las dos técnicas conservadoras que destacan por excelencia en los datos registrados, son el desbridamiento y la secuestrectomía con o sin dientes implicados. Ambas son las que más se emplean en la literatura recopilada y además plantean un problema común y es que si el fármaco tiene efecto a nivel sistémico, que porción puedo curetear o remover para que garantice la re-vascularización del hueso necrótico y obtenga una curación y cicatrización adecuada de los tejidos óseos y blandos, en otras palabras la dificultad para obtener márgenes de seguridad. Es por ello, que el desbridamiento tiene controversia en los estudios realizados, existiendo clínicos a favor (84, 85) y otros en contra (76, 86, 87). En cuanto a la secuestrectomía, si se realiza por consecuencia de un secuestro sintomático y con el mínimo perjuicio a los tejidos, es una técnica muy común para combatir la ONM en estadios 2 y 3 inicial (3, 74, 93).

- Si relacionamos los resultados de las 37 lesiones de ONM en base su estadio y tratadas con el Protocolo 2, se podría clasificar de la siguiente forma:
  - En el Estadio 0, no hay lesiones tratadas con el Protocolo 2, por lo que no es valorable.
  - En el Estadio 1, existen 14 lesiones del Estadio 1 de ONM, de las cuales ocho curan parcialmente y seis empeoran. Por lo que hay un 57,14 % que curan parcialmente y 42,85 % que empeoran.
  - En el Estadio 2, existen 18 lesiones del Estadio 2 de ONM, de las cuales dieciséis curan completamente y dos empeoran. Por lo que hay un 88,88 % que cura completamente y 11,11 % que empeora.
  - En el Estadio 3, existen 5 lesiones de ONM, de las cuales cinco curan completamente. Por lo que hay una curación completa del 100 %.

Según estos resultados las lesiones tratadas con el Protocolo 2, obtendría mayor porcentaje de curación completa en el Estadio 3, que correspondería al 100 %, pero dado que solo son cinco lesiones de ONM, no será muy representativo, es por ello que de forma descendente y secuencial, el estadio que le seguiría sería el Estadio 2 con un 88,88 % con 18 lesiones de ONM. Se puede observar que las lesiones tratadas con el Protocolo 2, obtendrían empeoramiento en el Estadio 1, que correspondería al 42,85 %.

Por lo que el Protocolo 2, en mayor porcentaje de las lesiones cura completamente en el Estadio 2 y 3 de ONM y para empeorar las lesiones del Estadio 1 de ONM.

### **PROTOCOLO 3**

#### **Objetivos del Protocolo 3:**

- Reducir el biofilm bacteriano que existe en el secuestro óseo o hueso necrótico, el cual puede desembocar en una infección secundaria, provocar recurrencias o agravar el proceso de ONM, es por ello que se prescriben enjuagues y terapia farmacológica (analgésicos, antibióticos y antifúngicos).
- Eliminar en la medida de lo posible el hueso necrótico, el secuestro producido o aliviar bordes irritantes, mediante redondeado/ recontorneado de bordes, desbridamiento o secuestrectomía con o sin dientes implicados.
- Promover la curación y cicatrización de los tejidos blandos y óseos, mediante las medidas coadyuvantes.
- Seguimiento clínico y radiológico, para no que no se agrave la ONM.

### Resultados obtenidos con el Protocolo 3:

- De forma global, los resultados obtenidos en el Protocolo 3 son: de 75 lesiones de ONM tratadas con este protocolo, sesenta y siete curan, ya sean parcial o completamente, cinco empeoran y tres no son reseñadas en su resolución. Por lo que las lesiones de ONM tratadas con el Protocolo 3, se corresponderían con un 89,33 % de curación, un 6,66 % de empeoramiento y un 4 % en las que no es reseñada su resolución.

Estos resultados son muy prometedores (150, 174-176) y si los comparamos con el Protocolo 2, se curan más lesiones de ONM con el Protocolo 3 que con el Protocolo 2.

Tanto el Protocolo 2 como el Protocolo 3 tienen en común estas terapias quirúrgicas mínimamente invasivas: secuestrectomía con o sin dientes implicados, desbridamiento y curetaje/alisado de bordes afilados y recontorneado óseo.

Por lo que el único punto donde difieren los Protocolos 2 y 3, es el uso de medidas coadyuvantes que pueden facilitar la curación y cicatrización de los tejidos blandos y óseos.

En cuanto a las medidas coadyuvantes utilizadas más frecuentemente en este Protocolo son láser Er: YAG y Nd: YAG, PRP y Oxigenoterapia, que son con las que existen más estudios realizados y con óptimos resultados. Dado que, tal y como se ha mencionado anteriormente:

- El láser, tiene efecto analgésico, antiinflamatorio y bioestimulante. (129, 132, 173)
- El prp, promueve la regeneración ósea, la osteogénesis y angiogénesis, además de tener propiedades antiinflamatorias.(109, 113, 115-117)
- La oxigenoterapia, modera la supresión del remodelado óseo provocada por bifosfonatos y favorece la curación de los tejidos. (126,128)

- Si relacionamos los resultados de las 75 lesiones de ONM en base su estadio y tratadas con el Protocolo 3, se podría clasificar de la siguiente forma:
  - En el Estadio 0, no hay lesiones tratadas con el Protocolo 2, por lo que no es valorable.
  - En el Estadio 1, existen 4 lesiones del Estadio 1 de ONM, de las cuales dos curan completamente, una empeoran y una no es reseñada su resolución. Por lo que hay un 50 % que curan completamente, un 25 % que empeora y un 25 % que no es reseñada su resolución.
  - En el Estadio 2, existen 65 lesiones del Estadio 2, de las cuales cuarenta y dos curan completamente, dieciocho curan parcialmente, cuatro empeoran y una no es reseñada su resolución. Por lo que hay un 64,61 % que cura completamente, un 27,69 % que cura parcialmente, un 6,15 % que empeora y un 1,53 % que no es reseñada su resolución.
  - En el Estadio 3, existen 6 lesiones de ONM, de las cuales cuatro curan completamente, una cura parcialmente y una no es reseñada su resolución. Por lo que un 66,66 % cura completamente, un 16,66 % cura parcialmente y un 16,66 % no se reseña su resolución.

Según estos resultados las lesiones tratadas con el Protocolo 3, obtendría mayor porcentaje de curación completa en el Estadio 3, que correspondería al 66,66 %, pero dado que solo son seis lesiones de ONM, no será muy representativo, es por ello que de forma descendente y secuencial, el estadio que le seguiría sería el Estadio 2 con un 64,61 % con 65 lesiones de ONM. Se puede observar que las lesiones tratadas con el Protocolo 3, obtendrían empeoramiento en el Estadio 1, que correspondería al 25 %.

Por lo que el Protocolo 3, en mayor porcentaje de las lesiones cura completamente en el Estadio 2 y 3 de ONM y para empeorar las lesiones del Estadio 1 de ONM.

#### **PROTOCOLO 4**

##### Objetivos del Protocolo 4:

- Disminuir el biofilm bacteriano que subyace en el hueso necrótico expuesto que suele corresponderse con un secuestro de mayor tamaño o múltiples secuestrados, que den lugar a complicaciones tales como infecciones secundarias, osteolisis, fracturas patológicas, fistulas extraorales, comunicaciones oroantrales, entre otras. También será necesario paliar el dolor y la infección, por lo que se prescriben enjuagues y terapia farmacológica (analgésicos, antibióticos y antifúngicos).
- Eliminar el secuestro de mayor tamaño o las múltiples exposiciones óseas necróticas, que se extienden más allá del hueso alveolar. Dependiendo del caso, se optará por resección marginal o segmentaria, con utilización de colgajos y colocación posterior de placa y tornillos.
- Seguimiento clínico y radiológico, para que no se agrave la ONM.

##### Resultados obtenidos con el Protocolo 4:

- De forma global, los resultados obtenidos en el Protocolo 4 no son valorables, dado que la resolución de las lesiones de ONM no están reflejados en base a los Estadios de ONM propuestos por la AAOMS

La cirugía invasiva se corresponde con una terapia controvertida, de ahí a que los resultados obtenidos con este protocolo sean muy distintos entre sí, es por ello que hay autores que defienden esta técnica y han obtenido buenos resultados con ella (81, 156) y otros defienden técnicas quirúrgicas menos invasivas (96). La terapia quirúrgica invasiva se realizará en estadio 3 de ONM y cuando las demás técnicas hayan fracasado (20).

Dentro de la cirugía invasiva, se encuentran la resección marginal y la resección segmentaria, éstas dos se corresponden con las opciones terapéuticas encontradas en los resultados y en la literatura, una más agresiva que la otra. Ya que, tal y como mencionamos anteriormente, la resección marginal no pierde la continuidad de la mandíbula y la segmentaria si pierde la continuidad, traduciéndose en maxilectomía o mandibulectomía.

El problema que plantea este protocolo es que cantidad de segmento óseo eliminar (176, 177) y la reconstrucción del defecto, dado que los bifosfonatos tienen un mecanismo de acción a nivel sistémico, podría plantearse el fracaso en la técnica y de la reconstrucción de los tejidos perdidos (4). Para valorar la eficacia de la cirugía invasiva, habrá que tener en cuenta las indicaciones médicas de la terapia quirúrgica, la posibilidad de infección secundaria y el contenido de los tejidos óseos y blandos perdidos (83)

- Si relacionamos los resultados de las lesiones de ONM en base su estadio y tratadas con el Protocolo 4, no se podrán clasificar, por lo que no es valorable, tal y como hemos comentado anteriormente los artículos no han reseñado la resolución de las lesiones de ONM y no están en base a los Estadios propuestos por la AAOMS.

Será de suma importancia en el éxito de este protocolo, tener en cuenta los factores de riesgo, elegir bien el caso clínico y sopesar riesgos y beneficios del tratamiento. Dado que este tipo de técnicas serán utilizadas en estadios avanzados de la enfermedad, ONM recurrentes y como última opción de tratamiento.

## **PROTOCOLO 5**

### **Objetivos del Protocolo 5:**

- Reducir el biofilm bacteriano que existe en la exposición ósea necrótica de tamaño más amplio o múltiple, el cual puede desembocar en una infección secundaria en estructuras anatómicas subyacentes y provocar el instauramiento de complicaciones ulteriores a consecuencia de la osteonecrosis maxilar (fistulas extraorales, comunicación oroantral o sinusal, fracturas patológicas,...), además de paliar el dolor e infección presente. Es por ello que se prescriben enjuagues y terapia farmacológica (analgésicos, antibióticos y antifúngicos).

- Eliminar la exposición ósea necrótica que se extiende más allá del hueso alveolar así como disminuir las complicaciones ulteriores, por lo que según el caso que se presente se optará por resección marginal o segmentaria, con utilización de colgajos y colocación posterior de placa y tornillos.
- Potenciar el correcto cierre de la cirugía invasiva realizada y promover la celeridad en la curación y cicatrización de los tejidos blandos y óseos, mediante las medidas coadyuvantes.
- Seguimiento clínico y radiológico, para que no se agrave la ONM.

#### Resultados obtenidos con el Protocolo 5:

- De forma global, los resultados obtenidos en el Protocolo 5 son: de 13 lesiones de ONM tratadas con este protocolo, once curan, ya sean parcial o completamente, dos empeoran y 0 no son reseñadas en su resolución. Por lo que las lesiones de ONM tratadas con el Protocolo 5, se corresponderían con un 84,61 % de curación, un 15,38 % de empeoramiento y un 0 % en las que no es reseñada su resolución.

Estos resultados, están de acuerdo con la literatura, ya que, la cirugía invasiva constituye una técnica controvertida, dado que su resultado puede ser incierto. Por tanto, debe reservarse a estadios avanzados de la enfermedad y cuando no exista otra posibilidad de tratamiento (20).

El protocolo 4 y 5 son similares en cuanto a terapia farmacológica y técnica quirúrgica, pero difieren en las medidas coadyuvantes. Dado que en el protocolo 5 se utilizan medidas coadyuvantes y en el protocolo 4 no.

El uso de medidas coadyuvantes propiciará la cascada de eventos hasta favorecer la curación y cicatrización de los tejidos blandos y óseos. Por lo que sería lógico pensar, que el protocolo 5 será más completo que el protocolo 4 y podrá obtener mejores resultados.

Según la alternativa elegida para reconstruir los tejidos óseos y blandos, ésta podrá fomentar su correcta curación y cicatrización a través las medidas coadyuvantes empleadas. En este protocolo, según los resultados obtenidos, las medidas coadyuvantes utilizadas son la teriparatida, la oxigenoterapia, la terapia fotodinámica y el láser de diodo. De todas estas técnicas y en orden descendente, en la que existe más estudios realizados es la oxigenoterapia, seguido del láser de diodo, la teriparatida y la terapia fotodinámica.

Estas alternativas coadyuvantes potencian la curación a través de los distintos efectos que tienen:

- La oxigenoterapia, modera la supresión del remodelado óseo provocada por bifosfonatos y favorece la curación de los tejidos. (54, 166).
- El láser de diodo, laser de baja potencia con efecto antiinflamatorio, analgésico y bioestimulante (130).
- La teriparatida, promueve la aposición ósea y la aposición de colágeno en los tejidos blandos (149).

- La terapia fotodinámica, posee propiedad antimicrobiana y dependiendo de la dosis, estimula a los osteoblastos o provoca efecto citotóxico (130).

Aunque, en conjunción a las medidas coadyuvantes, se encuentren resultados prometedores, se necesitarán más estudios con mayor número de pacientes y un seguimiento prolongado en el tiempo.

En cualquier tipo de cirugía, ya sea invasiva o no, el secreto será seleccionar de forma adecuada al paciente, puesto que tendrá que ir en relación a las enfermedades que padezca, la patología por la cual se le administra bifosfonatos, a los signos y síntomas que tenga el paciente, tanto clínica como radiológicamente (estadio de ONM), exigencias y demandas tanto del paciente como de los especialistas, ya que será un abordaje multidisciplinar.

- Si relacionamos los resultados de las 13 lesiones de ONM en base su estadio y tratadas con el Protocolo 5, se podría clasificar de la siguiente forma:
  - En el Estadio 0, existen dos lesiones del Estadio 0 de ONM que curan completamente. Por lo que hay una curación completa del 100%
  - En el Estadio 1, no hay lesiones del Estadio 1 de ONM, por lo que no es valorable.
  - En el Estadio 2, existen 8 lesiones de ONM, siete curan completamente y una empeora. Por lo que hay un 87,5 % que cura completamente y un 12,5 % empeora.
  - En el Estadio 3, existen 3 lesiones de ONM, de las cuales dos curan completamente y una empeora. Por lo que hay un 66,66 % que cura completamente y un 33,33 % que empeora.

Según estos resultados las lesiones tratadas con el Protocolo 5, obtendría mayor porcentaje de curación completa en el Estadio 0, que correspondería al 100 %, pero dado que solo son dos lesiones de ONM, no será muy representativo, es por ello que de forma descendente y secuencial, el estadio que le seguiría sería el Estadio 2 con un 87,5 % con 8 lesiones de ONM. Se puede observar que las lesiones tratadas con el Protocolo 5, obtendrían empeoramiento en el Estadio 3, que correspondería al 33,33 % con 1 sola lesión de ONM

Por lo que el Protocolo 5, en mayor porcentaje de las lesiones cura completamente en el Estadio 0 y 2 de ONM y para empeorar las lesiones del Estadio 3 de ONM.

## **PROTOCOLO 6**

### **Objetivos del Protocolo 6**

- Promover, potenciar y favorecer la correcta curación y cicatrización de los tejidos blandos y óseos, a través de medidas coadyuvantes.
- Seguimiento clínico y radiológico, para que no se agrave la ONM.

### Resultados obtenidos con el Protocolo 6

- De forma global, los resultados obtenidos en el Protocolo 6 no son valorables, dado que la resolución de las lesiones de ONM no están reflejados en el artículo

En el Protocolo 6, no se puede discutir el resultado de las lesiones de ONM, dado que el artículo relacionado a este Protocolo no reseña la resolución de las lesiones. (148).

Tratar las lesiones osteonecrosis maxilar solo empleando medidas coadyuvantes y en este caso la teriparatida que es la más utilizada en este protocolo, puede dejar resultados dispares. Dado la complejidad que esta entidad patológica supone, se recomienda el uso de varias alternativas para combatir la ONM.

- Si relacionamos los resultados de las lesiones de ONM en base su estadio y tratadas con el Protocolo 6, no se podrán clasificar, dado que no se reflejan en el artículo los resultados de las lesiones de ONM y tampoco en base a los Estadios propuestos por la AAOMS.

En el Protocolo 6, no se puede discutir el resultado de las lesiones de ONM en base a su estadio y tratadas con este protocolo, es por ello que es difícilmente valorable y no se pueden extraer conclusiones firmes.

### **PROTOCOLO 7**

#### Objetivos del Protocolo 7

- Control de Signos/Síntomas a través de la vigilancia de la infección y el dolor, si estos aparecen se prescribirán enjuagues y tratamiento farmacológico (analgésico, antibióticos y antifúngicos).
- Si aparece exposición ósea necrótica mínima (menos de 2 cm), habrá que monitorizarla y proporcionarle tratamiento, para que no avance.
- Promover, potenciar y favorecer la correcta curación y cicatrización de los tejidos blandos y óseos, a través de medidas coadyuvantes. Las medidas coadyuvantes serán útiles para detener exposiciones óseas necróticas mínimas (menos de 2 cms) y que no avancen a estadios más avanzados de la enfermedad.

#### Resultados obtenidos con el Protocolo 7

- De forma global, los resultados obtenidos en el Protocolo 7 son: de 26 lesiones de ONM tratadas con este protocolo, veinte curan, ya sean parcial o completamente, cuatro empeoran y dos no son reseñadas en su resolución. Por lo que las lesiones de ONM tratadas con el Protocolo 7, se corresponderían con un 76,92 % de curación, un 15,38 % de empeoramiento y un 7,69 % en las que no es reseñada su resolución.

Con este protocolo, se han obtenido un 76,92 % en la curación, parcial y completa, de las lesiones de ONM y un 15,38 % de empeoramiento de las mismas. Estos datos, se corroboran con la literatura, dado que los resultados del protocolo dependerán del estadio en el que se haya utilizado. Por consiguiente, si se indica este protocolo en estadios iniciales (estadio 1) de la enfermedad, se conseguirá mayor éxito que en estadios avanzados (estadio 2 y 3) de la misma, donde este protocolo como única forma de manejo de la ONM puede quedarse insuficiente.

La peculiaridad de este protocolo es que une el tratamiento farmacológico con las medidas coadyuvantes, en este caso las medidas coadyuvantes empleadas son: Oxigenoterapia (93, 128) y laser Er: YAG (119, 129, 136) Y Nd: YAG (119, 129, 136, 169, 172). Estas medidas, tal y como se ha mencionado anteriormente son sobre las que mayor números de estudios se han realizado, debido a las propiedades antimicrobianas, neoangiogénicas y bioestimulantes (178).

- Si relacionamos los resultados de las 26 lesiones de ONM en base su estadio y tratadas con el Protocolo 7, se podría clasificar de la siguiente forma:
  - En el Estadio 0, no hay lesiones tratadas con el Protocolo 2, por lo que no es valorable.
  - En el Estadio 1, existen 3 lesiones del Estadio de ONM, de las cuales una cura completamente, una empeora y una no es reseñada su resolución. Por lo que hay un 33,33 % que cura completamente, un 33,33 % que empeora y un 33,33 % que no es reseñada su resolución.
  - En el Estadio 2, existen 21 lesiones de ONM, de las cuales quince curan completamente, tres curan parcialmente, dos empeoran y una no es reseñada su resolución. Por lo que hay un 71,42 % que cura completamente, un 14,28 % que cura parcialmente, un 9,52 % que empeora y un 4,76 % que no es reseñada su resolución.
  - En el Estadio 3, existen 2 lesiones de ONM, de las cuales una cura completamente y una empeora. Por lo que hay un 50 % que cura completamente y un 50 % que empeora.

Según estos resultados las lesiones tratadas con el Protocolo 7, obtendría mayor porcentaje de curación completa en el Estadio 2, que correspondería al 71,42 % y se puede observar que las lesiones tratadas con el Protocolo 7, obtendrían empeoramiento en el Estadio 3, que correspondería al 50 % , pero dado que solo son dos lesiones de ONM, no será muy representativo, es por ello que de forma descendente y secuencial, el estadio que le seguiría sería el Estadio 1 con un 33 % con 3 lesiones de ONM.

Por lo que el Protocolo 7, en mayor porcentaje de las lesiones cura completamente en el Estadio 2 y 3 de ONM y para empeorar las lesiones del Estadio 1 y 3 de ONM.

Tras la discusión de los protocolos obtenidos se establece:

- a) Discusión global de los resultados obtenidos de las lesiones de ONM en los siete protocolos.

Con respecto a la curación (parcial y completa) de las lesiones de ONM en cada protocolo, el orden secuencial y descendiente sería el siguiente:

- Protocolo 3 (89,33 %) > Protocolo 5 (84,61 %) > Protocolo 2 (78,37 %) > Protocolo 7 (76,92 %) > Protocolo 1 (66,66 %).

Con respecto al empeoramiento de las lesiones de ONM en cada protocolo, el orden secuencial y descendiente sería el siguiente:

- Protocolo 1 (26,66 %) > Protocolo 2 (21,62 %) > Protocolo 5 (15,38 %) > Protocolo 7 (15,38 %) > Protocolo 3 (6,66 %)

Tanto en la curación (parcial y completa) como en el empeoramiento de las lesiones de ONM, existen dos protocolos no valorables por dos motivos distintos:

- El Protocolo 4, no reseña los resultados de las lesiones de ONM con respecto al estadio de la misma.
- El Protocolo 6, no reseña los resultados de las lesiones de ONM.

Por lo que según los resultados, el Protocolo que obtiene más curación (parcial y completa) de las lesiones de ONM es el Protocolo 3 y el que obtiene empeoramiento de las lesiones de ONM es el Protocolo 1.

- b) Discusión de los resultados obtenidos de las lesiones de ONM en los siete protocolos en base a los estadios de ONM

- En el estadio 0, el mejor protocolo, por ser el único con datos, es el Protocolo 5.
- En el estadio 1, el mejor protocolo es el número 3, seguido del 2, y posteriormente del 1 y el 7.
- En el estadios 2, el mejor protocolo por índice de curación es el Protocolo 3, seguido del 5 y el 7, y a continuación el 1 y 2.
- En cuanto al estadio 3, el protocolo con mejor resultado es el estadio 3, seguido del 5 y del 7. Cierran esta lista el 1 y el 2.

La efectividad de cada terapia y protocolo, irán en función del estadio de ONM en el que se encuentre el paciente así como los factores de riesgo de la osteonecrosis (tipo de bifosfonato empleado, factores locales, sistémicos y demográficos). El control de estos dos parámetros será importante para no progresar a estadios más avanzados de la enfermedad.

Aunque existen distintos protocolos para manejar la ONM, la mejor forma de combatirla es la prevención, por lo que la no instauración de la osteonecrosis maxilar será lo que potencie la calidad de vida del paciente. (179)

# **7. CONCLUSIONES**

## 7. CONCLUSIONES

- 1) Existen diferentes alternativas terapéuticas para el manejo de la osteonecrosis maxilar tales como tratamiento médico, tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo, tratamiento quirúrgico y medidas coadyuvantes, las cuales, en este Proyecto Fin de Máster, se han agrupado en siete protocolos.
- 2) De los siete protocolos presentados, el Protocolo 3 (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo y medidas coadyuvantes.) es el que obtiene mayor porcentaje en la curación de las lesiones de ONM de forma global.
- 3) En el Estadio 0, el que obtiene mayor porcentaje en la curación de las lesiones de ONM es el Protocolo 5 (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico invasivo y medidas coadyuvantes.).
- 4) En el Estadio 1, el que obtiene mayor porcentaje en la curación de las lesiones de ONM es el Protocolo 3 (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo y medidas coadyuvantes.) seguido del 2 (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo y sin medidas coadyuvantes.).
- 5) En el Estadio 2, el que obtiene mayor porcentaje en la curación de las lesiones de ONM es el Protocolo 3 (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo y medidas coadyuvantes.), seguido del protocolo 5 (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico invasivo y medidas coadyuvantes.) y 7 (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico y medidas coadyuvantes).
- 6) En el Estadio 3, el que obtiene mayor porcentaje en la curación de las lesiones de ONM es el Protocolo 3 (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo y medidas coadyuvantes.), seguido del Protocolo 5 (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico invasivo y medidas coadyuvantes.).

# 8. BIBLIOGRAFÍA

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rapado, EA; Díaz, CM. Bifosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Ed. Madrid: FHOEMO.2002.
2. Jaimes M.; Chaves N, H. D. M.; Olate, S.; Chaves, M. M. G. A. & Barbosa, A. J. R. Biphosphonate and Jaws Osteonecrosis. Considerations about of treatment. *Int. J. Morphol*; 26(3):681-688, 2008.
3. Ruggiero, SL; Dodson, TB; Assael, LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67(5):2-12, 2009.
4. Ruggiero, SL; Dodson, TB; Fantasia, J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014 Oct;72(10):1938-56, 2014.
5. Migliorati, CA; Casiglia, J; Epstein, J. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc*; 136(12): 1658-68, 2005.
6. Drake, MT; Clarke, BL; Khosla, S, et al. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*, 83(9): 1032–1045, 2008.
7. Woo, SB; Hellstein, JW; Kalmar JR, et al. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann of Int Med*. 144 (10): 753-761, 2006.
8. Junquera, LM. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la sociedad Española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM). *Cient Dent*, 5(3): 229-237, 2008.
9. Janovská, Z. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy. *Acta Médica (Hradec Králové)* 55(3): 111–115. 2012.
10. Sharma, D; Ivanovski, S; Slevin, M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell*, 14; (5):1, 2013.
11. Xu, X-L; Gou, WL; Wang, AY, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years?. *J Transl Med*, 11; 11:303, 2013.
12. Yamashita, J; McCauley, I; Van Poznacck C, et al. Updates on Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Opin Support Palliat Care*; 4(3): 200-206, 2010.
13. Coxon, FP; Thompson, K; Roelofs, AJ et al. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclast and non-resorbing cells. *Bone*; 42(5): 848-60, 2008.
14. Masuda, T; Deng, X; Tamai, R. Mouse macrophages primes with alendronate down-regulate monocyte chemoattractant protein – 1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein- 1 alpha (MIP- 1 alpha) production in response to toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 against via smod 3 activation. *Int Immunopharmacol*, 9(9): 1115-1121, 2009.
15. Simoni, D; Gebbia, N; Invidiata, FP et al. Desing, synthesis and biological evaluations of novel aminobisphosphonates possessing an in vivo antitumor activity through a gammadelta-T lymphocytes-mediated activations mechanism. *J Med Chem*; 51 (21):6800-6807; 2008.

16. Agrati, C; Cimini, E; Sacichi, A et al. Activated V gamma 9V delta 2 T cells trigger granulocyte functions via MCP-2 release. *J Immunol*; 182 (1):522-529, 2009.
17. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the Jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*; 61(9):1104-7, 2003.
18. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induce avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* ; 61(9):1115-7, 2003.
19. Abrahamsen, B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*, 86(6):421-435, 2010.
20. Eckardt, AM; Lemand, J; Lindharst, D et al . Surgical Management of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw in Oncologic Patients: A Challenging Problem. *Anticancer Res*; 31(6): 2313-2318; 2011.
21. Mondello, P; Vincenzo, P; Carmela A et al. Necrotizing fasciitis as a rare complication of osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple mieloma treated with lenalidomide : case report and review of the literature. *SpringerPlus*; 5; 3:123, 2014.
22. Saad, F; Brown, JE; Van Poznak, C et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* . 23(5): 1341–1347, 2011.
23. Pichardo, SEC, Van Merkesteyn, R. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 116(3):287-292, 2013.
24. Dimopoulos, MA; Kastritis, E; Bamia, C et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*; 20(1): 117-20, 2008.
25. Allen, MR; Burr, DB. Mandible matrix necrosis in beagle dogs After 3-years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg*; .66(5): 987–994, 2008.
26. Bin Lai, J; Yoke Poon, C. A Rational Approach to Dental Management of Patients on Bisphosphonates. *Singapore Dent*; Elsevier. 32(1):1–13, 2011.
27. Landesberg, R; Cozin, M; Cremers, S et al. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*, 66(5): 839–847, 2008.
28. Wanger, G; Gorby, Y; El-Naggar MY et al. Electrically conductive bacterial nanowires in bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw biofilms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 115(1):71-78, 2013.
29. Ali- Erdem, M; Burak-Cankaya, A; Cemil-Isler, S et al. Extraction socket healing in rats treated with bisphosphonate: Animal model for bisphosphonate related osteonecrosis of jaws in multiple myeloma patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 1; 16 (7):e879-83, 2011.
30. Kikuri, T; Kim, I; Yamazaka, T et al. Cell- Based Immunotherapy With Mesenchymal Stem Cells Cures Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaw-like Disease in Mice. *J of Bone and Min Res*; 25(7): 1668-1679, 2010.
31. López-Jornet P; Camacho-Alonso, F; Molina-Milaño, F et al. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: a study of the changes in the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 69(10):2488-93.2011
32. Silvestre-Rangil, J; Silvestre F-J. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: A literature review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*1; 16 (7):e900-4, 2011.

33. Sigua-Rodríguez, EA; Da Costa Ribeiro, R; Ramos de Brito, AC et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of the Literature. *Int J of Dent.* 2014: 192320, 2014.
34. Hokugo, A; Christensen, K; M Chung, E et al. Increased Prevalence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Vitamin D Deficiency in Rats. *J of Bon and Min Res.* 25 (6):1337–1349. 2010.
35. Allen, MR; Ruggiero, SL. Osteonecrosis of the Jaw: Recent Clinical and Preclinical Advances. *IBMS BoneKEy.* 8(3):141-153. 2011.
36. Brock, G; Barker, K; Butterworth, CJ et al. Practical Considerations for Treatment of Patients taking Bisphosphonate Medications: An Update. *Dent Update.* 38(5): 313-4; 317-8; 321-4 passim, 2011.
37. Diel, IJ; Fogelman, I; Al-Nawas B et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev in Oncol Hematol.* 64(3) :198–207. 2007.
38. Edwards, BJ; Hellstein, JW; Jacobsen, PL et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy an advisory statement from the American Dental. *JADA.* 139(12):1674-1677, 2008.
39. Bagán, J; Scully, C; Sabater, V et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 1;13( 3):161-7. 2009.
40. Otto, S; Hafner, S; Grötz, KA et al. The Role of Inferior Alveolar Nerve Involvement in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 67(3):589-592, 2009.
41. Filleul, O ; Crompot, E ; Saussez, S et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 136(8):1117–1124, 2010.
42. Damm, DD; Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.* 61(5): 33-38, 2013.
43. Outeiriño-Fernández A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy in primary osteoporosis. Review of the literature. *An. Sist. Sanit. Navar.* 36 (1): 87-97, 2013.
44. Janovska, Z; Mottl, R; Slezak, R. Experience with the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Biomed Pap Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub;* 159 (2):313-317, 2013.
45. Kwon, YD; Kim, D-Y; Ohe, J-Y et al. Correlation between Serum C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen and Staging of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 67(12):2644-2648, 2009.
46. Flichy-Fernández, AJ; González-Lemonnier, S; Balaguer-Martínez, J et al. Bone necrosis around dental implants: a patient treated with oral bisphosphonates, drug holiday and no risk according to serum CTX. *J Clin Exp Dent,* 4(1):e82-5, 2012.
47. Ripamonti, CI; Maniezzo, M; Campat et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National. Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 20(1): 137–145, 2009.
48. Ripamonti, CI; Cislighi, E; Mariani, L et al. Efficacy and safety of medical ozone (O<sub>3</sub>) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases

- treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. *Oral Oncology*, 47 (3): 185-90, 2011.
49. Vescovi, P; Campisi, G; Fusco, V et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol* . 47(3): 191-4.2011.
  50. Beninati, F; Pruneti, R; Ficarra, G et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 1; 18 (5):e752-8, 2013.
  51. Melo, MD; Obeid, G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy Strategies for prevention and early recognition. *JADA*. 136(12): 1675-81, 2005.
  52. Allen, MR; Pandya, B, Ruggiero, SL. Lack of correlation between duration of ONJ and sequestra tissue morphology: What it tells us about the condition and what it means for future Studies. *J Oral Maxillofac Surg*. 68(11): 2730–2734, 2010.
  53. Vescovi P. Bisphosphonates and osteonecrosis: an open matter. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 9(3): 142-144, 2012.
  54. Bedogni, A; Stefano, F; Giorgio, B et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Brit J Oral Max Surg*, 52(7), 603–608, 2014.
  55. Gómez Menchero, A; Romero, MM; Jaramillo Santos, R et al. Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Revisión de la literatura .*Revista SEPA*, 18 (2): 149-155, 2008.
  56. Bagán, J; Blande, J; Cozar JM et al.Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 1; 12(4):E336-40, 2007.
  57. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the Jaws. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*; 39(3): 251–255, 2010.
  58. Sedghizadeh, PP; Yooseph, S; Fadrosch, DW et al. Metagenomic investigation of microbes and viruses in patients with jaw osteonecrosis associated with bisphosphonate therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 114(6): 764–770, 2012.
  59. Naik, NH; Russo, TA. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Role of Actinomyces. *Clin Infect Dis*, 49 (11): 1729-32, 2009.
  60. Arranz Caso, JA; Flores Ballester, E; Ngo Pombe, S et al. Osteonecrosis maxilar asociada a los bifosfonatos e infección por Actinomyces. *Med Clin*, 139 (15) 676-680, 2012.
  61. Schipmann, S; Metzler, P; Rössle, M et al. Osteopathology associated with bone resorption inhibitors- wich role does Actinomyces play? A presentation of 51 cases with systematic review of the literature. *J Oral Pathol Med*, 42(8): 587-593, 2013.
  62. Anavi-Lev, K; Anavi, Y; Chaushu, G et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinic-pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*; 115(5): 660-666, 2013.
  63. Hinson, AM; Smith, CV; Siegel, ER et al. Is Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaw an Infection? A Histological and Microbiological Ten-Year summary. *Int J of Dent*, Vol 2014:452737, 2014.
  64. Bast, F; Grobeta, A; Hecht, L et al. Etiology and Treatment of osteonecrosis of the mandible. *Wspolczsena Onkol*, 17(3): 281-285, 2013.

65. Migliorati, CA; Hupp, WS; Migliorati, EK. Treatment of bisphosphonates- associated osteonecrosis. *Clin Cases in Miner and Bone Metab*, 4(1): 62-68, 2007.
66. Blus, C; Szmukler-Monclear, S; Giannelli, G et al. Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. *Open Dent J*. 23(7): 94-101, 2013.
67. Kumar, SKS; Gorur, A; Schaudinn, C et al. The Role of Microbial Biofilms in Osteonecrosis of the Jaw Associated with Bisphosphonate Therapy. *Curr Osteoporos Rep*. 8(1):40–48, 2010.
68. Khosla, S; Burr, D; Cauley, J et al. Bisphosphonate- Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 22(10):1479-91, 2007.
69. Khan, AA; Sándor, GKB; Dore, E et al. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Rheumatol*, 35(7): 1391-7, 2008.
70. Khan, AA; Morrison, A; Hanley, DA et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic review and International Consensus. *J Bone Miner Res*, 30 (1): 3-23, 2015.
71. Ji, X; Pushalkar, S; Li, Y et al. Antibiotic effects on bacterial profile in osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis*. 18(1): 85–95, 2012.
72. Tubiana-Hulin, M; Spielmann, M; Roux, C et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 71(1):12–21, 2009.
73. Aftimos, V; Zeinoun, T; Boutayeh, R et al. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: A Study of 18 Cases Associated with Fungal Infection. Vol 2014: 869067, 2014.
74. Ruggiero, SL; Fantasia, J; Carlson, E et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102(4):433-41, 2006.
75. Moretti, F; Pelliccioni, GA; Montebugnoli, L et al. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*; 112(6):777-82, 2011.
76. Ruggiero, SL; Mehrota, B; Rosenberg, TJ et al. Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 62(5): 527-534, 2004.
77. Van de Wyngaert, T; Claeys, T; Huizing, MT et al. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol*. 20(2):331-6, 2008.
78. Scoletta, M; Arduino, PG; Pol, R et al. Initial Experience on the Outcome of Teeth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg*, 69(2): 456- 462, 2011.
79. Seth, R; Futran, ND; Alam, DS et al. Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Laryngoscope*. 120(11):2165-71. 2010.
80. Sweeny, L; Lancaster, WP; Dean, NR. Use of Recombinant Bone Morphogenetic Protein 2 in Free Flap Reconstruction for Osteonecrosis of the Mandible. *J Oral Maxillofac Surg*. 70(8): 1991–1996, 2012.
81. Markose, G; Mackenzie, FR; Currie, WJR et al. Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg.*; 47(4):294-7, 2009.
82. Ferrari, S; Bianchi, B; Savi, A et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 66(5):999-1003, 2008.

83. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.*; 67(5):107-19, 2009.
84. Bamias, A; Kastritis, E; Bamia, C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 1; 23(34):8580-7, 2007.
85. Stanton, D; Balasanian, E. Outcome of Surgical Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Review of 33 Surgical Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 67(5): 943-950, 2009.
86. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J Oral Maxillofac Surg* 62(4):489-496, 2004.
87. Wutzl, A; Eisenmenger, G; Hoffmann, M et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate treatment in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr.*118(15-16):473-8, 2006.
88. Hewitt, C; Farah, CS. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med*; 36(6): 319-28, 2007.
89. Martins Curi, MM; Issa Cossolin, GS; Henrique Koga, D. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—An Initial Case Series Report of Treatment Combining Partial Bone Resection and Autologous Platelet-Rich Plasma. *J Oral Maxillofac Surg.*69(9):2465-2472, 2011.
90. Cheng, A; Mavrokokki, A; Carter, G et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J.* 50 (2):S4-S13, 2005.
91. Longobardi, G; Boniello, K; Gasparini, G et al. Surgical therapy for osteonecrotic lesions of the jaws in patients in therapy with bisphosphonates. *J Craniofac Surg.*; 18(5):1012-7, 2007.
92. Pautke, C; Bauer, F; Otto, S et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.*; 69(1):84-91, 2011.
93. Saussez, S; Javadian, R; Hupin, C et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoscope.* ; 119(2):323-9, 2009.
94. Franco, S; Miccoli, S; Limongelli, L. New Dimensional Staging of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Allowing a Guided Surgical Treatment Protocol: Long-Term Follow-Up of 266 Lesions in Neoplastic and Osteoporotic Patients from the University of Bari. *Int J of Dent.* 2014:935657.2014.
95. Carlson, ER; Basile, JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 67(5):85-95, 2009.
96. Badros, A; Weikel, D, Salama, and A et al. Osteonecrosis of the Jaw in multiple mieloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*; 24 (6): 945-52, 2006.
97. Montebugnoli, L; Felicetti, L; Gissi, DB et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 104(4):473-7, 2007.
98. McLeod, NMH; Brennan, PA; Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review. *Surgeon.* 10(1): 36-42, 2012.
99. Schuckert, K-H; Jopp, S; Osadnik, M et al. The Use of Platelet Rich Plasma, Bone Morphogenetic Protein-2 and Different Scaffolds in Oral and Maxillofacial Surgery - Literature Review in Comparison with Own Clinical Experience. *J Oral Maxillofac Res.*2(1):e2, 2011.
100. Anitua, E; Tejero, R; Zalduendo, MM et al. Plasma Rich in Growth Factors Promotes Bone Tissue Regeneration by Stimulating Proliferation, Migration, and Autocrine Secretion in Primary Human Osteoblasts. *J Periodontol.* 84(8):1180-1190, 2013.

101. Amable, PR; Carias, RB; Teixeira, MV. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*; 7; 4(3):67, 2013
102. Dong, Z; Li, B; Liu, B. Platelet-Rich Plasma Promotes Angiogenesis of Prefabricated Vascularized Bone Graft. *J Oral Maxillofac Surg* .70(9):2191-2197, 2012.
103. Drago, L; Bortolin, M; Vassena, C et al. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiol* . 25;13:47, 2013.
104. Zhang, N; Wu, YP; Qian, SJ et al. Research Progress in the Mechanism of Effect of PRP in Bone Deficiency Healing. *Scientific World J*. 4;2013:134582, 2013.
105. El-Sharkawy, H; Kantarai, A; Deady, J et al. Platelet-Rich Plasma: Growth Factors and Pro- and Anti-Inflammatory Properties. *J Periodontol* .78(4):661-669, 2007.
106. Roffi, A; Filardo, G; Kon, E et al. Does PRP enhance bone integration with grafts, graft substitutes, or implants? A systematic review. *BMC Musculoskel Disord*; 21; 14: 330, 2013.
107. Albanese, P; Licata, ME; Polizzi, B et al. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing*. 13;10 (1):23,2013.
108. Sarkarat, F; Kalantar Motamedi, MH; Jahanbani, J et al. Platelet-Rich Plasma in Treatment of Zoledronic Acid-Induced Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws. *Trauma Mon*; 19(2): e17196, 2014.
109. Mozzatti, M; Arata, V; Gallesio, G et al. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol*, 48 (9):817-21, 2012.
110. Shanker Pal, U; Mohammad, S; Singh, RK. Platelet-rich growth factor in oral and maxillofacial surgery. *Natl J of Maxillofac Surg* , 3(2):118-23, 2012.
111. Lee, CY; David, T; Nishima, M et al. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Impl*, 33(6): 371-82; 2007.
112. Adornato, MC; Marcos, I; Rozanski, J et al. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc*, 138(7)971-7, 2007.
113. Bocanegra-Pérez, S; Vicente-Barrero, M; Knezevic, M et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* . 41(11): 1410–1415. 2012.
114. Coviello, V; Peluso, F; Dehkhargani, SZ et al. Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 26(1):151-5, 2012.
115. Martins, MA; Martins, MD; Lascalea, CA et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: A preliminary study. *Oral Oncol*, 48(1):79-84, 2012.
116. Scoletta, M; Arata, V; Ardino, PG et al. Tooth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg*; 71(6): 994-999, 2013.
117. Pelaz, A; Junquera, L; Gallego, L et al. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.1;19 (4): e 320-6, 2014.

118. Longo, F; Guida, A; Aversa, C et al. Platelet Rich Plasma in the Treatment of Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaw: Personal Experience and Review of the Literature. *Int J Dent*, 2014: 298945, 2014.
119. Vescovi, P; Merigo, E; Meleti, M et al. Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *J Osteoporos*, 2012: 585434,2012.
120. Al Hadi, H; Smerdon GR; Fox SW et al. Hyperbaric Oxygen therapy acelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation. *J Dent*; 43(3):382-388, 2015.
121. Fliefel, K; Tröttsch, M; Künisch, J et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44(5): 568-585; 2015.
122. Erkan, M; Bilgi, O; Multuoglu, M et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients and Hyperbaric Oxygen Therapy. *JOP*, 4; 10(5):579-580, 2009.
123. Kot, J; Mathieu, M. Controversial issues in hyperbaric oxygen therapy: a European Committee for Hyperbaric Medicine Workshop. *Diving Hyperb Med*, 41(2):101-4 ,2011.
124. Allen, MR; Kubek, DJ; Burr, DB et al. Compromised Osseous Healing of Dental Extraction Sites in Zoledronic Acid-Treated Dogs. *Osteoporos Int* .22(2): 693–702, 2011.
125. Shimura, K; Shimazaki, C; Taniguchi, K et al. Hyperbaric Oxygen in Addition to Antibiotic Therapy Is Effective for Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the jaw in a Patient with Multiple Myeloma. *Int J Hematol*; 84(4):343-345. 2006.
126. Freiberger, JJ; Shimazaki, C; Taniguchi, K et al. Hyperbaric Oxygen Treatment and Bisphosphonates- Induced Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg* , 65(7); 1321-1327, 2007.
127. Freiberger, JJ; Padilla-Burgos, R; McGraw, T et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg*. 1;70(7):1573-83, 2012..
128. Vescovi, P; Merigo, E; Meleti, M et al. Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent*, 2014:107690,2014.
129. Vescovi, P; Merigo, E; Meleti, M. Bisphosphonates- related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med*, 41(3): 214-221. 2012.
130. Rugani, P; Truschnegg, A; Acham, S et al. Use of Photodynamic Therapy in Treatment of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws: Literature Review and Case Series.*J Anal Bio Tech*.S 1:006 .2013.
131. Melea PI; Melakopoulos, I; Kastritis, E et al. Conservative Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients. *Int J Dent*. 2014:427273;2014.
132. Vescovi, P; Meleti, M; Merigo, E et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.1;18 (4):e680-5, 2013.
133. Walter, C; Max Pabst, A; Ziebart, T. Effects of a low-level diode laser on oral keratinocytes, oral fibroblats, endothelial cells and osteoblast incubated with bisphosphonates: An in vitro study. *Biomed Rep*; 3(1): 14-18, 2015.

134. Lee, J-Y; Kim, I-R; Park, B-S et al. Effect of low- level laser therapy on oral keratinocytes exposed to bisphosphonate. *Laser Med Sci*, 30(2): 635-643, 2015.
135. Basso, FG; Turrioni, AP; Soares, DG et al. Low-level laser therapy for osteonecrosis lesions: effects on osteoblast treated with zoledronic acid. *Support Care Cancer*; 22(10): 2741-2748, 2014.
136. Vescovi, P; Manfredi, M; Merigo, E et al. Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci*, 25(1): 101-113, 2010.
137. Atalay, B; Yalcin, S; Emes, Y et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis lasers assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci*, 26(6): 815-823, 2011
138. Agrillo, A; Petrucci, MT; Tedaldi, M et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaw. *J Craniofac Surg*; 17(6): 1080-3, 2006.
139. Agrillo, A; Sassamo, P; Rinna, C et al. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg*; 18(5): 1071-5, 2007.
140. Agrillo, A; Sassamo P; Rinna, C et al. Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with bisphosphonate. *J Craniofac Surg*, 18(5): 1068-70, 2007.
141. Agrillo, A; Filiaci, F; Ramieri, V et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; 16(12): 1741-1747, 2012.
142. Gerard, DA; Carlson, ER; Gotcher, JE et al. Early Inhibitory Effects of Zoledronic Acid in Tooth Extraction Socket in Dogs Are Negated by Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(1): 61-66, 2014.
143. Cicciu, M; Herford, AS; Juodzbayls, G et al. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein Type 2 Application for a Possible Treatment of Bisphosphonates-related Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniofac Surg*, 23(3): 784-8, 2012.
144. Kuroshima, S; Elliot, KW; Yamashita J et al. Effect of Zoledronate on the Response of Osteocytes to Acute Parathyroid Hormone. *Calcif Tissue Int*, 92(6) 576-585, 2013.
145. Kuroshima, S; Kovacic, B; Kozloff, KM et al. Intra- Oral PTH Administration Promotes Tooth Extraction Socket Healing. *J Dent Res*, 92(6) 553-559, 2013.
146. Bashutski, JD; Eber, RM; Kinney, JS et al. Teriparatide and Osseous Regeneration in the Oral Cavity. *N Engl Med*; 363 (25): 2396-405, 2010.
147. Berruti, A; Cook, R; Saad, F et al. Prognostic Role of Serum Parathyroid Hormone Levels in Advanced Prostate Cancer Patients Undergoing Zoledronic Acid Administration. *Oncologist*, 17(5): 645-652, 2012.
148. Schafer, AL; Sellmeyer, DE; Palermo, L et al. Six Months of Parathyroid Hormone (1-84) Administered Concurrently Versus Sequentially with Monthly Ibandronate Over Two Years: The PTH and Ibandronate Combination Study (PICS) Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(10): 3522-3529, 2012.
149. Kwon, YD; Lee, DW; Choi, BJ et al. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int*, 23 (11): 2721-5, 2012.
150. Alons, K; Kujipers, SCC; De Jong, E et al. Treating low- and medium- potency bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 10(2):e1-e7, 2009.

151. Wutzl, A; Pohl, S; Sulzbacher, I et al. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*, 34(2): 194–200, 2012.
152. Junquera L; Gallego L; Cuesta P et al. Clinical Experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol*. 30 (6): 390-395. 2009.
153. Epstein, MS; Wicknick, FW; Epstein, JB et al. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 110(5): 593-596; 2010.
154. Stockmann, P; Vairaktaris, E; Wehrhan, F 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*.18(4):449-460. 2010.
155. Hoefert, S; Eufinger, H.Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.*J Oral Maxillofac Surg*. 69(2):362-80.2011.
156. Mücke, T; Koschinski, J; Deppe, H et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol*. 137(5): 907-913. 2011
157. Jabbour, Z; El-Hakim, M; Mebah-Ardakani, P et al. The Outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41(11):1404-1409. 2012
158. Thumbigere-Math, V; Tu, L; Huckabay, S et al. A Retrospective Study Evaluating Frequency and Risk Factor of Osteonecrosis of the jaw in 576 Cancer Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates. *Am J Clin Oncol*. 35(4): 386-92, 2012.
159. Lerman, MA; Xie, W; Treister, NS et al. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Staging and treatment outcomes. *Oral Oncol*. 49(9): 977-983, 2013.
160. Holzinger, D; Seemann, R; Klug, C et al. Long-Term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol* 49(1): 66-70, 2013.
161. Kos, M; Brusco, D; Kuebler J et al. Clinical comparison of patients with osteonecrosis of the jaws, with and without a history of bisphosphonates administration. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 39(11): 1097-1102. 2010.
162. Ferlito, S; Puzzo, S; Liardo, C et al. Preventive Protocol for Tooth Extractions in Patients Treated With Zolendronate: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg*, 69(6): e1-e4, 2011.
163. Ferlito, S; Puzzo, S; Palermo, F et al. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral and Maxillofac Surg*, 50(5), 425-429. 2012.
164. Schubert, M; Klatte, I; Linek, W et al. The Saxon Bisphosphonate Register-Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol*. 48 (4): 349-354. 2012
165. Rugani, P; Acham, S; Kirnbaners, B et al. Stage-related treatment concept of medication- related osteonecrosis of the jaw- a case series. *Clin Oral Invest*. 19(6):1329-1338. 2014
166. Nocini, PF; Saia, G; Bettini, G et al. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol*. 35(4): 373-379, 2009

167. Hanasono, MM; Militsakh, ON; Richmon, JD et al. Mandibulectomy and Free Flap Reconstruction for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 139 (11): 1135-1142. 2013
168. Kim, KM; Park, W; Oh, SY et al. Distinctive role of 6 month teriparatide treatment on intractable bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int.* 25(5): 1625-1632.2014
169. Vescovi, P; Merigo, E; Meleti, M et al. Nd: YAG laser biostimulation of bisphosphonate- associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 45(8): 628-632.2007.
170. Stübinger, S; Dissmann, JP; Pinho, NC et al. A Preliminary Report About Treatment of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw With Er:YAG Laser Ablation. *Lasers in Surgery and Medicine* 41(1):26–30, 2009.
171. Angiero, F; Sannino, C; Borloni, R et al. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er: YAG laser. *Lasers Med Sci.* 24(6):849–856, 2009.
172. Manfredi, M; Merigo, E; Guidotti, R. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral and Maxillofac Surg;* 40(3):277-284, 2011.
173. Vescovi, P; Giovannacci, I; Merigo, E et al. Tooth Extractions in High-Risk Patients under Bisphosphonate Therapy and Previously Affected with Osteonecrosis of the jaws: Surgical Protocol Supported by Low-Level Laser Therapy. *J Craniofac Surg,* 26(3): 696-699, 2015.
174. Eckert A.W; Maurer P.; Meyer L. Bisphosphonate- related jaw osteonecrosis-Severe complications in Maxillofacial Surgery. *Cancer Treat Rev;* 33(1): 58-63; 2007.
175. Infante-Cossio, P; Cabezas Macián, A; Pérez Ceballos, JC et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 1;13(1):E2-5. 2008
176. Ficarra, G; Beninati, F. Bisphosphonate- related Osteonecrosis of the Jaws: An Update on Clinical, Pathological and Management Aspects. *Head Neck Pathol,* 1(2): 132-140, 2007.
177. Yoshiga, D; Nakamichi, I; Yamashita, Y et al. Prognosis factors in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - Prognostic factors in the treatment of BRONJ. *J Clin Exp Dent;* 6(1):e22-8, 2014.
178. Campisi, G; Di Fede, O; Musciotto, A. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol;* 18(6):168-172, 2007.
179. Kim, Y-G; Lee, B-S; Kwon, Y-D et al. Study on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): case report and literature review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg ;*36(4):291-30, 2010.