

HOSPITAL MILITAR CENTRAL	GUÍA DE MANEJO: LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ: CI-SOCM-GM-31
 	UNIDAD: CLÍNICO QUIRURGICA	FECHA DE EMISIÓN: 26-01-2018
	PROCESO: CIRUGÍA	VERSIÓN: 01
	SISTEMA DE GESTIÓN INTEGRADO SGI	PÁGINA 1 DE 18

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
NIT: 830.040.256-0

1. OBJETIVO

Identificar información actualizada y de alta calidad para proporcionar a los profesionales en salud una herramienta que les permita tomar decisiones pertinentes en pacientes con riesgo o diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares (ONM) asociado al uso de agentes antirresortivos y las terapias antiangiogénicas y que pueden ser sometidos a tratamientos odontológicos.

Generar la guía de manejo médico y socializar la información con servicios clínico-quirúrgicos relevantes.

2. METODOLOGÍA

- Se realizó revisiones de la literatura en distintas sociedades de Cirugía Oral y Maxilofacial internacionales y nacionales en Google académico y revisión en bases de datos académicas como PUBMED, EMBASE (Elsevier), OVID, LILACS y Cochrane.
- Se toma información desde 2005 hasta 2017.
- Los términos de búsqueda o palabras clave son: osteonecrosis de los maxilares, bifosfonatos, antirresortivos, asociada a medicamentos, prevención, control, manejo terapéutico.
- EL grupo elaborador de la guía de manejo se enfocó en estudio de tipo: meta análisis, revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos. Se seleccionaron estudios únicamente en idioma inglés y español.
- Aplicación del consenso y experiencia del grupo de especialistas del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Militar Central en la recepción de los pacientes del nivel I- II- III y IV de complejidad para el desarrollo de la guía.

3. ALCANCE

Desde la definición, fisiopatogenia, diagnóstico, manejo quirúrgico y cuidados según el estadio patológico, hasta el seguimiento o rehabilitación del paciente teniendo en cuenta el evento de interés. Además, socialización con grupo de especialistas de Cirugía Oral y Maxilofacial y otros servicios pertinentes del Hospital Militar Central para difundir y vincular a todo el sistema de salud de las fuerzas militares.

4. POBLACIÓN OBJETO

Usuarios del sistema de salud de las fuerzas militares y SOAT atendidos en el Hospital Militar Central Bogotá.

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	2 DE 18		

4. POBLACIÓN OBJETO

POBLACION DIANA

- Médicos, odontólogos y profesionales en formación del área de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Militar Central.
- Médicos especialistas de servicios como ginecología, urología, oncología clínica, medicina interna, endocrinología, hemato-oncología, ortopedia u otros servicios que realicen manejos direccionados a pacientes con patologías relacionadas al uso de antirresortivos y antiangiogénicos.

5. RECOMENDACIONES

5.1. DEFINICIÓN:

- La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es una enfermedad rara pero grave del maxilar y la mandíbula. Como el nombre sugiere (Osteo = hueso y necrosis = muerte), ONM se manifiesta como lesiones de hueso necrótico y expuesto en la cavidad oral que persisten durante al menos 8 semanas. Otros síntomas que la acompañan incluyen dolor en la mucosa, edema, movilidad dental, eritema y / o infecciones. Se produce en los pacientes tratados con antirresortivos o antiangiogénicos ya sea por vía oral o endovenosa. Desde el primer reporte en el año 2003, se evidenció un crecimiento exponencial de esta patología. La osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de medicamentos es una de las complicaciones más graves.¹

La Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS) definen a la Osteonecrosis como un área de hueso expuesto en la región bucomaxilar que persiste durante más de 8 semanas después de su identificación, 1.Tratamiento con agentes antirresortivos o antiangiogénicos actuales o anteriores, 2.Hueso expuesto que se puede probar a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas, 3. No hay antecedentes de radioterapia en los maxilares o enfermedad metastásica.²

-Medicamentos antirresortivos: Los Bifosfonatos (BPS) son medicamentos antirresortivos que se utilizan para gestionar las condiciones relacionadas con el cáncer, incluyendo la hipercalcemia de malignidad, eventos relacionados con el esqueleto (ERE) asociados a metástasis óseas en el contexto de tumores sólidos como el cáncer de mama, próstata y pulmón y para lesiones líticas en el ajuste del mieloma múltiple. Aunque el potencial de bifosfonatos intravenoso mejora la supervivencia específica del cáncer sigue siendo controvertido, estos medicamentos han tenido un efecto positivo significativo en la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado que involucran el esqueleto. Están aprobados para el tratamiento de la osteoporosis y osteopenia. Han sido utilizados en condiciones menos comunes, como la enfermedad de Paget del hueso y la osteogénesis imperfecta. El uso más común es para la osteopenia y la osteoporosis, ² los cuales son fármacos análogos sintéticos del pirofosfato que regulan el metabolismo óseo del calcio y del fósforo (Ca, P), uniéndose a la hidroxiapatita e inhibiendo su reabsorción por los osteoclastos. Su estructura es completamente resistente a la destrucción enzimática a nivel de la unión del fosfato y el carbono: P-C-P. Tienen una alta afinidad por el hueso mineral, y una vez absorbidos estos medicamentos, son incorporados a la matriz ósea.¹ Los BF tienen

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	3 DE 18		

5. RECOMENDACIONES

una vida media que oscila entre los 30 minutos y las 2 horas. Se depositan en los sitios de mayor metabolismo óseo, pudiendo permanecer aproximadamente 10 años.³

- Medicamentos antiangiogénicos inhibidores de la angiogénesis interfieren con la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la unión a diversas moléculas de señalización, perturbando así la cascada de señalización de la angiogénesis. Estos nuevos medicamentos han demostrado eficacia en el tratamiento de tumores gastrointestinales, carcinomas de células renales, tumores neuroendocrinos, y otros tumores malignos.²

5.2. ETIOLOGÍA:

Los fármacos antirresortivos o antiangiogénicos, inhiben la diferenciación y la función de los osteoclastos y aumentan la apoptosis, por lo cual lleva a una disminución de la resorción ósea y la remodelación. La diferenciación y la función de los osteoclastos juegan un papel vital en la consolidación ósea y la remodelación de todos los sitios del esqueleto, pero la ONM se produce sólo principalmente dentro del hueso alveolar del maxilar y la mandíbula ². Estos fármacos son utilizados en el tratamiento de numerosas patologías como la osteoporosis, la enfermedad de Paget, el mieloma múltiple, la hipercalcemia maligna y las metástasis óseas asociadas al cáncer de mama o de próstata.⁴

La ONM reúne los siguientes criterios: 1) uso actual o previo de antirresortivos o antiangiogénicos; 2) presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial que ha persistido durante 8 semanas; y 3) ausencia de radioterapia de los maxilares.⁵

En el 70 % de los casos la lesión suele desencadenarse posterior a un procedimiento odontológico invasivo, proceso infeccioso, o lesión mucosa que genere una exposición ósea. Siendo un 1% su porcentaje promedio de aparición espontánea. Se estima que luego de un período de 3 años (30 a 52 meses) de uso de medicamentos, el paciente entra en una zona de riesgo debido al depósito sucesivo incremental a nivel óseo. Es de importancia la vía de administración, destacándose la vía parenteral en el aumento del riesgo. A ello se le suman ciertos factores de comorbilidad asociados al desarrollo de la osteonecrosis, entre ellos: edad mayor de 60 años, sexo femenino, consumo de corticoides, inmunosupresión, quimioterapia, anemia, diabetes, tabaquismo, alcohol, obesidad, infección oral activa y pobre higiene bucal.

Factores etiológicos: a. Alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores, debidos a la neoplasia; b. Compromiso vascular. c. Bajo recambio óseo d. Toxicidad ósea de los bifosfonatos e. Toxicidad de los bifosfonatos en los tejidos blandos.⁶

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	4 DE 18		

5. RECOMENDACIONES

5.3. EPIDEMIOLOGÍA:

- A nivel mundial en el Reino Unido hay alrededor de 620 nuevos casos de ONM cada año, equivale a un riesgo de 1/100.000 / año. ⁷
- En 2003 y 2004 se publicaron los primeros casos de un proceso que fue denominado osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes que tomaban bifosfonatos ⁸
- La edad media es de 65,5 años, encontrándose el pico de edad entre la séptima y octava década. ⁹
- La relación hombre/mujer es 2:2,6 e incluso 2:3. ⁸
- La mandíbula es el hueso más afectado. ^{8 10}

5.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

5.4.1 FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo exacto que lleva a la aparición de la ONM todavía se desconoce. Parece estar causada por una falta de aporte vascular, de remodelado y de regeneración ósea. El principal problema en la ONM es la incapacidad de los osteoclastos para remover, reparar o contener áreas de hueso enfermo o que ha cumplido con su vida útil, por lo que la capacidad de adaptación funcional del tejido óseo está disminuida. ¹¹

5.4.2 MECANISMOS DE ACCIÓN ANTIRRESORTIVOS Y ANTIANGIOGÉNICOS:

Entre las propiedades biológicas y los mecanismos de acción de los antirresortivos se encuentran los siguientes: inhibición de la reabsorción ósea osteoclástica, inducción de los osteoblastos a secretar un inhibidor de la secreción ósea mediada por osteoclastos, inducción de apoptosis en los osteoclastos, inhibición de la apoptosis de osteocitos y células de la línea osteoblástica, efecto antiangiogénico que reduce el EGF (factor de crecimiento endotelial), igualmente presentan propiedades antitumorales como: inhibición de la proliferación e invasión de las células tumorales e inhibición de la adhesión de las células tumorales al tejido óseo, inducción de apoptosis en varias líneas celulares malignas e inhibición de la actividad proteolítica de las metaloproteinasas de la matriz. ¹² La vida media en el torrente sanguíneo es muy corta y oscila entre los 30 minutos y las 2 horas pero una vez absorbidos por el tejido óseo, pueden persistir durante más de 10 años en los tejidos esqueléticos. ¹³

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	5 DE 18		

5. RECOMENDACIONES

El inhibidor de la angiogénesis es una glicoproteína de matriz extracelular que posee múltiples dominios funcionales a los que se han atribuido diferentes actividades biológicas. El péptidos de la región antiangiogénica retienen la actividad biológica característica de la proteína completa; el mecanismo de estos fármacos es la inhibición de la migración, proliferación de células endoteliales, inhibición de la neovascularización y efecto antitumoral. ¹⁴

5.4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ONM se manifiesta clínicamente como una exposición ósea (hueso de color blanco amarillento) en la cavidad oral. Al principio, es asintomática, pero se convierte en sintomática cuando se genera una infección secundaria o un traumatismo en el tejido blando adyacente y/u opuesto. Pueden producirse pérdidas dentarias, inflamación de tejidos blandos, fístulas, dolor, disestesias, abscesos dentales, etc. Los síntomas pueden aparecer espontáneamente en el hueso o más frecuentemente en el sitio de una extracción dental previa. ¹⁵

5.4.4 ESTADIFICACIÓN:

Hay 4 estadios para clasificar a la osteonecrosis inducida por medicamentos, según las normas establecidas por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. ^{12,13}

Tabla 1. Estadio y características de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos de acuerdo a la AAOMS

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
<i>En riesgo</i>	Sin hueso necrótico evidente en los pacientes que han sido tratados con medicamentos antirresortivos/antiangiogénicos orales o IV.
<i>Etapas 0</i>	No hay evidencia clínica de hueso necrótico. No específica hallazgos clínicos, los cambios radiográficos y síntomas.
<i>Etapas 1</i>	Hueso expuesto y necrótico o fístulas que afecte al hueso en pacientes que son asintomáticos y no tienen evidencia de infección.

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	6 DE 18		

5. RECOMENDACIONES			
	Etapa 2	Hueso expuesto y necrótico o fístulas que afecten al hueso asociada con infección como se evidencia por el dolor y eritema en la región de hueso expuesto con o sin drenaje purulento.	
	Etapa 3	Hueso expuesto y necrótico o fístula que afecte al hueso en pacientes con dolor, infección, y ≥1 de los siguientes signos: resultando en una fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oronasal u oroantral, osteolisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o a nivel del seno maxilar.	

Fuente: Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al: -Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 63:1567, 2005

5.5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Área de hueso expuesto que no cicatriza después de 8 semanas tras la identificación, en un paciente en tratamiento o con antecedente de administración de antirresortivos o antiangiogénicos y que no han recibido radioterapia en dicha región. Estas 8 semanas, es el periodo de tiempo en el que cicatrizan procedimientos quirúrgicos orales que han podido generar alteraciones o daño en los tejidos blandos (AAOMS, 2014). Esto también se evidencia en pruebas complementarias como son las radiografías panorámicas que en estadios iniciales no aporta información, sin embargo con la evolución se ven áreas radiolúcidas y radiopacas, relacionadas con secuestros óseos e incluso destrucción ósea.¹⁶ La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) permiten un diagnóstico precoz y establecen la verdadera extensión de la osteonecrosis (adicionando el estadio clínico), además estudios histológicos como: cultivos microbiológicos y antibiograma, biopsia ósea solo se tomaran si se sospecha que la lesión guarda relación directa con la enfermedad (neoplasia), además la determinación sérica del telopéptido c-terminal del colágeno tipo I (CTX) no es predictiva del desarrollo de OMRB a nivel individual, pero puede identificar a aquellos pacientes que se encuentran en zona de riesgo.¹⁵

Tabla 2. CTX Valores y clasificación según el riesgo de ONM¹⁷ NOTA:*prueba altamente sensible poco específica.

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	7 DE 18		

5. RECOMENDACIONES

Valor CTX	Riesgo de ONM
300-600pg/mL	Nada
150-299pg/mL	Nada o mínimo
101-149pg/mL	Moderado
≤100pg/mL	Alto

Fuente: Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2007

Tabla3: CTX valor referencial ¹⁸

HOMBRES	Valor medio	Rango
30-50 años:	300 pg/ml	16-584 pg/ml
51-70 años:	304 pg/ml	10-704 pg/ml
>70 años:	394 pg/ml	20-854 pg/ml
MUJERES	Valor medio	Rango
Pre menopaúsicas	299 pg/ml	25-573 pg/ml
Postmenopáusicas	556 pg/ml	104-1000 pg/ml

Fuente: Zeni S., Wittich A. Co. Utilidad clínica de los marcadores de formación y resorción ósea. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Vol XXXV, N°1, 326 ;2001

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	8 DE 18		

5. RECOMENDACIONES

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales de la osteonecrosis inducida por medicamentos son: la osteomielitis, los tumores primitivos, las metástasis, la osteoradionecrosis infectada, el tumor primitivo óseo y la enfermedad inflamatoria inespecífica.¹⁹

Tabla 4: Diagnósticos diferenciales de la osteonecrosis inducida por bifosfonatos tomada de Abramson Z, Lieberman G. Imaging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Disponible en: <http://eradiology.bidmc.harvard.edu/LearningLab/musculo/abramson.pdf>.

DIAGNÓSTICO	Osteonecrosis por BF	Osteomielitis	Metástasis	Osteoradionecrosis	Osteosarcoma
DENSIDAD	Lítica, esclerosa o mixta	Lítica, esclerosa o mixta	Lítica, esclerosa o mixta	Lítica, esclerosa o mixta	Lítica (si es condroblástico), esclerosa o mixta
HUESO EXPUESTO	Sí (No en el estadio 0)	Sí o no	No	Sí	No
SECUESTRO/ INVOLUCRO	Frecuente	Frecuente	Infrecuente	Frecuente	Infrecuente
BORDES	Regulares/ Apolillados	Regulares/ Apolillados	Regulares/ Apolillados/ Permeativos	Regulares/ Apolillados	Regulares/ Apolillados/ Permeativos
REACCIÓN PERIÓSTICA	Puede existir. De bordes lisos u ondulantes	Puede existir. De bordes lisos u ondulantes	Puede existir. De bordes lisos, ondulantes, en "sol naciente" o irregular	Puede existir. De bordes lisos u ondulantes	Puede existir. De bordes lisos, ondulantes, en "sol naciente" o irregular

Fuente: Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 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.

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	9 DE 18		

5. RECOMENDACIONES

7. TRATAMIENTO

Tabla 5. Estadio y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicación de acuerdo a la AAOMS

ESTADIO	TRATAMIENTO
<i>En riesgo</i>	Ningún tratamiento indicando educación del paciente
<i>Etapa 0</i>	Manejo sistémico, incluyendo el uso de medicamentos para el dolor y antibióticos.
<i>Etapa 1</i>	Enjuague bucal antibacteriano seguimiento clínico sobre una base trimestral la educación y la revisión de las indicaciones del paciente para continuar tratamiento con bisfosfonatos.
<i>Etapa 2</i>	Tratamiento sintomático con antibióticos orales, enjuague bucal antibacteriano control de dolor, desbridamiento para aliviar la irritación de los tejidos blandos y controlar la infección
<i>Etapa 3</i>	Enjuague bucal antibacteriano, terapia con antibióticos y el control del dolor. Desbridamiento quirúrgico y la resección para el cuidado paliativo de más largo plazo de la infección y el dolor.

Fuente: Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al: -Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 63:1567, 2005

RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	REFERENCIAS
PACIENTES CON ALTO RIESGO DE ONM PREVIO A INICIAR TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS O ANTIANGIOGÉNICOS.			
1. Pacientes sin atención periódica se recomienda una valoración odontológica previa antes de iniciar el tratamiento.	II a	B	20

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	10 DE 18		

5. RECOMENDACIONES				
2. Informar a los pacientes el riesgo de ONM posterior a procedimientos quirúrgicos.	IV	D	21	
3. Valorar el riesgo de caries y de enfermedad periodontal a pacientes que se encuentran con enfermedades quien presente mal pronóstico a largo o mediano tiempo y vayan a requerir tratamiento con medicamentos antirresortivos/ antiangiogénicos y requieran exodoncias se debe realizar mínimo 3 meses antes.	IV	D	21	
4. Si es necesario realizar implantes o tratamientos de conducto, estos deben efectuarse un año antes de comenzar con la administración de antirresortivos/ antiangiogénicos.	II a	B	19	
5. Hay que controlar exhaustivamente y en forma periódica la higiene dental.	II a	B	22	
6. En caso de utilizar prótesis removibles, se deben evaluar sus márgenes para evitar posibles heridas en la mucosa de la cavidad oral.	II a	B	23,22	
PACIENTES QUE SE ENCUENTREN ACTUALMENTE EN TRATAMIENTO CON ANTIRRESORTIVOS O ANTIANGIOGÉNICOS				
7. Realizar un test de laboratorio, la prueba de telopéptido C-terminal en sangre, que permite predecir la posibilidad de desarrollar osteonecrosis por ingesta de medicamentos antirresortivos/ antiangiogénicos. Se sugiere realizar CTX 3 meses antes de la intervención y entre 2 y 3 meses después ya que los marcadores de remodelación ósea se miden cada 3 meses.(Prueba altamente sensible poco especifica).	IV	D	24, 34 *No existe evidencia clínica La literatura lo sugiere.	
8. Pacientes que se encuentran en tratamiento con medicamentos antirresortivos/antiangiogénicos mantener en control odontológico de 3 a 6 meses.	II a	B	25	
9. Durante el tratamiento con medicamentos antirresortivos/ antiangiogénicos las prótesis removibles deben ser chequeadas por su potencial de inducir trauma	II a	B	19	

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	11 DE 18		

5. RECOMENDACIONES				
10. Durante el tratamiento con medicamentos antirresortivos/ antiangiogénicos el tratamiento endodóntico es preferido ante la exodoncia dental, incluso de restos radiculares.	IV	D	20	
11. Implantes dentales deben ser evitados si el paciente actualmente se encuentra en tratamiento con medicamentos antirresortivos/ antiangiogénicos.	II a	B	21	
12. Si la cirugía es necesaria debe considerarse la prescripción de profilaxis antibiótica 72 horas antes y clorhexidina 2 días antes.	IV	D	20	
13. Manejo postquirúrgicos de antibiótico por un periodo mínimo de 10 días y clorhexidina 2 meses.	IV	D	20	
14. Pacientes con osteonecrosis los accesos quirúrgicos no son recomendados están contraindicados. En caso de requerirse procurar mínimo trauma y cierre completo de la herida.	IV	D	20, 22	
15. Pacientes con ONM se recomienda uso de penicilinas entre las que se destacan la amoxicilina combinada con ácido clavulánico y la sultamicilina, conjuntamente con irrigaciones locales con clorhexidina al 0,12%.	IV	D	24,26	
16. Requieren un debridamiento mínimo de la lesión, que debe ser realizado para eliminar los bordes óseos agudos hasta conseguir tejido vascularizado.	IV	D	19	
17. Asistir en caso de aparición de sintomatología y en caso de tenerlo es conveniente realizar cultivo.	IV	D	24,26	
18. Realizar CTX a todo paciente que en algún momento se le administro medicamentos antirresortivos/ antiangiogénicos, independientemente el tiempo de suspensión. (Grado de recomendación por consenso de expertos del Servicio de cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Militar)				33
19. Suspender antirresortivos/antiangiogénicos IV a corto plazo no ofrece beneficio.	IV	D	24,27	
20. Suspender antirresortivos/antiangiogénicos IV a largo plazo podría ofrecer beneficios.	IV	D	24,27	

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	12 DE 18		

5. RECOMENDACIONES					
21. Suspender antirresortivos/antiangiogénicos oral 3 meses antes siempre que la patología sistémica del paciente lo permita se asocia a mejoría gradual de la ONM.		IV	D	24,27	
ANEXO # 1: categoría de la evidencia y grado de recomendación tomado de Evidence-Based Medicine working croup. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine JAMA 1992					

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	13 DE 18		

5. RECOMENDACIONES

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoridad IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

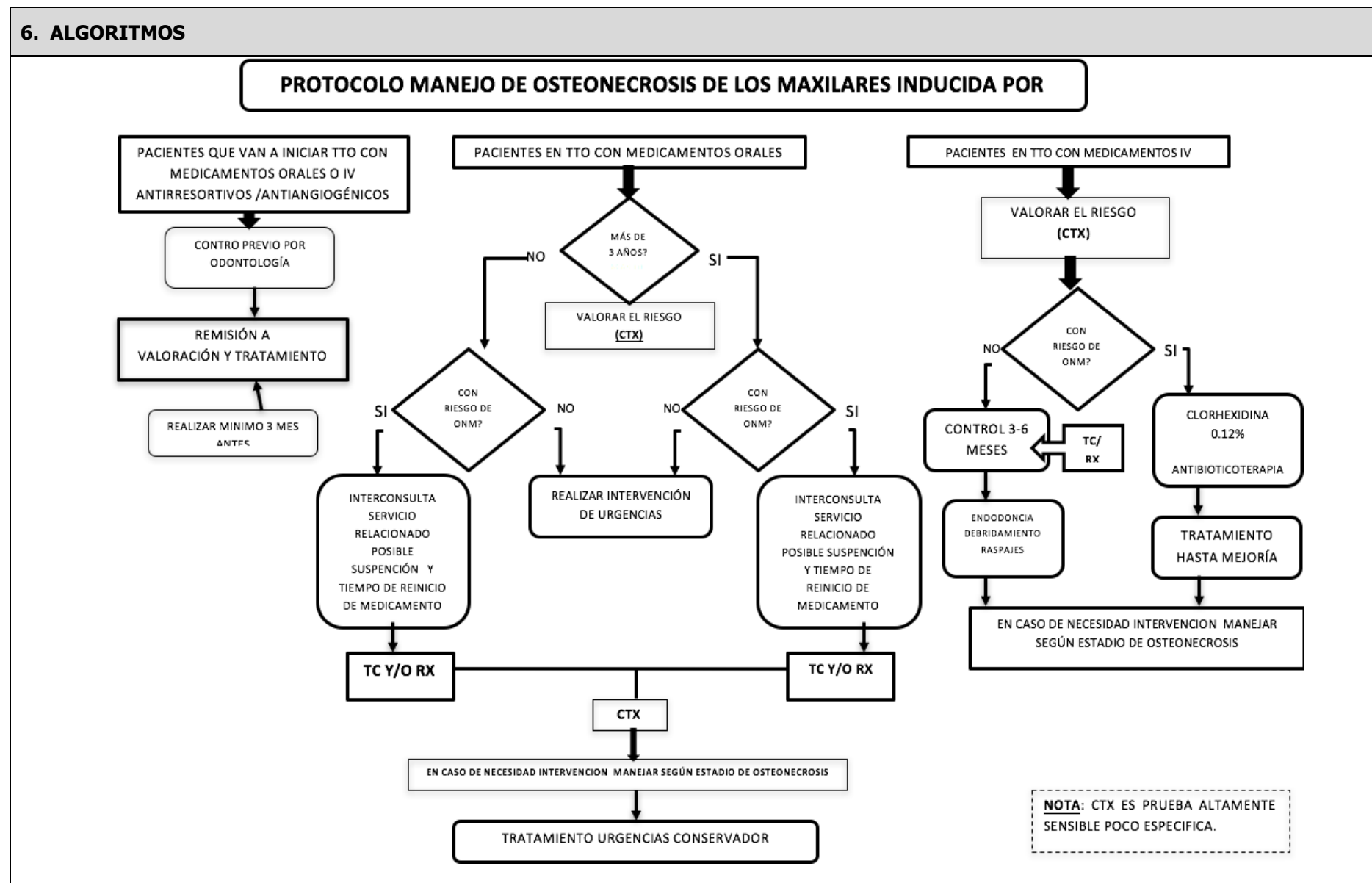
ANEXO # 2: Medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos más usados vía oral y parenteral en el Hospital Militar Central.(2016)

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	14 DE 18		

5. RECOMENDACIONES				
MEDICAMENTO	DOSIS / FRECUENCIA	VIA ADMINISTRACIÓN	VIDA MEDIA	MODO DE ACCIÓN
<i>Alendronato sódico*</i>	70 mg tabletas /semanal	Oral	Por lo menos 10 años	inhibidores IBP
<i>Ibandronato*</i>	6mg amp / 3 meses	IV	5–25 h	inhibidores IBP
<i>Risendronato*</i>	35 mg tabletas / semanal	Oral	480–561 h	inhibidores IBP
<i>Zolendronato*</i>	4mg amp /3 a 4 semanas	IV	167 h	inhibidores IBP
<i>Denosumab*</i>	60mg amp / 6 meses	IV	25–28 días	La inhibición de la remodelación ósea por bloqueo RANKL
<i>Bevacizumab**</i>	15 mg amp / 3 meses	IV	11–50 días	Inhibidor angiogénesis por bloqueo de la acción de VEGF
<i>Sorafenib**</i>	200 /274 mg tab./ 2 veces al día	Oral	25–48 h	Inhibidor tirosina quinasa de VEGFR, PDGFR, FLT3, c-kit, BRAF
<i>Sunitinib**</i>	12.5/25/50 mg tabletas /4 a 5 ciclos de semana.	Oral	40–60 h	Inhibidor tirosina quinasa VEGFR, PDGFR, FLT3, c-kit
<i>Everolimus**</i>	5mg tabletas / diarios	Oral	30 h	Inhibidor de mTOR
<i>Pazopanib**</i>	400mg tabletas/ diarios	Oral	32 h	Inhibidor tirosina quinasa

**antirresortivos ** antiangiogénicos*
IBP : inhibidores bomba protones

6. ALGORITMOS



GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	16 DE 18		

7. CONTROL DE CAMBIOS				
ACTIVIDADES QUE SUFRIERON CAMBIOS		OBSERVACIONES DEL CAMBIO	MOTIVOS DEL CAMBIO	FECHA DEL CAMBIO
ID	ACTIVIDAD			
	No aplica, es la primera versión de este documento.			Enero de 2018 _V1

8. ANEXOS	
BIBLIOGRAFÍA	
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al: -Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 63:1567, 2005 - Salvatore L. Ruggiero. Medication-Related. Osteonecrosis. of. the. Jaw. Osteonecrosis Medication-related osteonecrosis of the jaw necrosis 2014 Update American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg 72:1938-1956, 2014 - Bisdas S, Chambrón Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws:CT and RMI spectrum of finding in 32 patients. Clin Radiol. 63:71---72_2008. - Castillo Pardo De Vera, J.L. del et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. Rev Esp. Cirugía Oral y Maxilofacial, 2007. 29,5 septiembre-octubre.¹ - Compston J. Oral bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: are the MHRA recommendations appropriate? Menopause Int 2007;13:54-5 - Manuel Sosa Henríquez, Osteonecrosis de los maxilares Documento de consenso de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), Osteonecrosis 2009 - Stephanie Sammut, Epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaw in the southeast of Scotland, British Journal of Maxillofacial Surgery 2016 - Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg ;61:1115 ,2003 - Casal C, someso E, Alvarez AM ,osteonecrosis de maxilares relacionada con el uso de bifosfonatos, farmacéuticos atención primaria 2012 - Escobar Lopez EA , Lopezlopez , J Marques,osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistematica , Av odontoestomatol, 2007 - Yépez Guillen, Martinez de Paez, Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos : Rev odontol Andes 2009 - Saenz Guzmán, Mabel: "Factores que afectan el proceso biológico de oseointegración de los implantes dentales". Tesis de Grado de Especialista en Odontología Operatoria y Estética. Nov. 2004 - Ministerio De Sanidad y Política Social: "Recomendaciones Para La Prevención De La Osteonecrosis Del Maxilar Asociada Al Tratamiento Con Bifosfonatos" Subdirección General De Medicamentos De Uso Humano. España. Sept. 2009 - Dawson D, Bouck N: Thrombospondin as an inhibitor of angiogenesis. Antiangiogenic agents in cancer therapy. Edited by BA. Teicher. Humana Press Inc., Totowa, NJ, 199.	

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	17 DE 18		

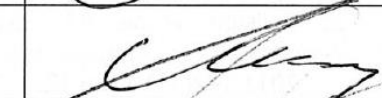
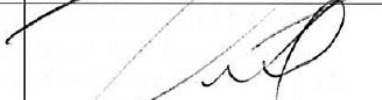
8. ANEXOS

15. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of biphosphonaterelated osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:35-43
16. Simonetti, M.; Benitez, M.: "Osteonecrosis Mandibular Avascular Por Bifosfonatos. A Propósito De Un Caso Clínico". Obtenible En: [Www.Actiradentes.Com.Br/.../34revistaato-Osteonecrosis_Avascular-2009.Pdf](http://www.actiradentes.com.br/.../34revistaato-Osteonecrosis_Avascular-2009.Pdf)
17. Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2007
18. Zeni S., Wittich A., Co. Utilidad clínica de los marcadores de formación y resorción ósea. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Vol XXXV, N°1, 326 ;2001.
19. Junquera LM Hacer, Burqueño M y Co, diagnostico prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos, recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM) cient dent 2008
20. Abramson Z, Lieberman G. Imaging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Disponible en: <http://eradiology.bidmc.harvard.edu/LearningLab/musculo/abramson.pdf>
21. Miguel Jaimes, Bisphosphonate and Jaws Osteonecrosis. Considerations About of Treatment, *Int. J. Morphol.* 26(3):681-688, 2008.
22. Gómez Font R, Martínez García M, Olmos Martínez JM. Osteo-chemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008;13:318-24.
23. Hellstein Iw, dler RA, Edwards B, Jacobsen PL Kalmar JR Koka s, et al. Managing the care of patients receiving antiresor therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs Am Dent Assoc 2011 142(11) 124B 1251. 2
24. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of biphosphonaterelated osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:35---43
25. Barker K, Rogers, Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws: guide general dental practitioner Dent update 2006
26. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster D, Ebeling P, Felsenberg D, 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. 2007
27. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of oral and Maxillofacial Surgeons Position paper on Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. Journal of oral and Maxillofacial Surgery 2009
28. Jaimes, M.; Chaves Netto, H. D. M.; Olate, S.; Chaves, M. M. G. A. & Barbosa, A. J. R. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. *Int. J. Morphol.*, 26(3):681-688, 2008
29. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp pR, Gollbach KL Hayman SR, et al Mayo clinic consensus statement for the use bisphosphonates in multiple myeloma Mayo 2006
30. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate Related osteonecrosis of the Jaws. J oral Maxillofac Surg 2007
31. Ruggiero SL, Mekrota B, Rosenberg TJ, et al: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review Of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 62:527, 2004
32. Rosen HN, Moses AC, Garber J, et al: Serum CTX. A new marker of bone resorption that shows treatment effect more Often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 66:100, 2000

GUÍA DE MANEJO	LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS	CODIGÓ	CI-SOCM-GM-31	VERSIÓN	01
		Página:	18 DE 18		

8. ANEXOS

33. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ: Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 65: 2397, 2007
34. Reyes, PhD; Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw A systematic review and meta-analysis, JADA, <http://jada.ada.org> 2016.
35. Hasegawa T y Co; Japanese Study Group of Cooperative Dentistry with Medicine (JCDM). A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? Osteoporos Int. 2017 Aug;28(8):2465-2473.

APROBACIÓN				
	NOMBRE	CARGO	FECHA	FIRMA
ACTUALIZÓ	Dr. Camilo Eslava Jácome	Cirugía Maxilofacial	Enero de 2018	
	Dr. Omar Vega Lagos	Cirugía Maxilofacial	Enero de 2018	
REVISÓ	Dr. Sergio Castellanos García	Coordinador de Cirugía Oral y Maxilofacial	Enero de 2018	
	Dr. Juan Fernando Maldonado	Jefe de Unidad del Sector Defensa –Unidad Clínico Quirúrgica	Enero de 2018	
APROBÓ	Brigadier General Medico Carlos Alberto Rincón Arango	Subdirector del Sector Defensa - Subdirección Medica	Enero de 2018	
PLANEACIÓN –CALIDAD Revisión Metodológica	SMSD. Pilar Adriana Duarte Torres	Servidor Misional en Sanidad Militar – Coordinadora Grupo Gestión de Calidad Integral	Enero de 2018	