

Caracterización de los pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en un hospital de Medellín, Colombia entre 2019 y 2023

Characterization of patients with drug-associated osteonecrosis of the jaw in a hospital in Medellín, Colombia between 2019 and 2023

Samuel Urbano-Del-Valle¹ ; Eilien Tovío-Martínez² ;
Julián Ángel-Feria³ ; Daniela Martínez-Peñaloza⁴ 

¹ Odontólogo. Especialista en estomatología y cirugía oral de la Universidad de Cartagena. Investigador grupo GITOU. Especialista en cirugía oral y maxilofacial, Universidad de Antioquia, Colombia.

² Odontóloga. Especialista en estomatología y cirugía oral de la Universidad de Cartagena. Investigadora grupo GITOU. Coordinadora de semilleros de investigación grupo GISCO, docente de la facultad de odontología. Institución Universitaria Visión de las Américas, Sede Medellín, Colombia. Correo electrónico institucional: eilien.tovio@uam.edu.co

³ Estudiante de odontología, sexto semestre. Semillero de investigación grupo GISCO. Institución Universitaria Visión de las Américas, Sede Medellín, Colombia.

⁴ Médica. Maestría en epidemiología clínica. Investigador grupo GRAEPIC. Hospital Alma Máter de Antioquia.

Fecha de recibido: 05 de febrero de 2024 - Fecha de aceptado: 16 de septiembre de 2024

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

Introducción: la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos se define como zona de los maxilares expuesta por más de 8 semanas en pacientes tratados con medicamentos antirresortivos, en ausencia de metástasis o radiación previa, por la interrupción del flujo sanguíneo al tejido óseo. Dada la falta de estudios epidemiológicos específicos a nivel nacional, no se puede determinar con certeza la frecuencia haciendo imperativo el estudio de esta. **Objetivo:** describir los casos de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes atendidos en el Hospital Alma Máter de Antioquia de la ciudad de Medellín entre enero de 2019 y enero de 2023, así como los factores etiológicos, epidemiológicos, clínicos, imagenológicos y terapéuticos. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo retrospectivo en pacientes con ausencia de condiciones patológicas maxilares y mayores de 18 años; se evaluaron 56 historias revisando factor causal, ayudas diagnósticas inmunológicas e histopatológicas, clínica descrita y plan de tratamiento en cada uno de los casos. **Resultados:** se identificaron 56 personas, el promedio de edad fue de 63,58 +/-5 años, 41 pacientes eran mujeres (73 %) y 15 hombres (27 %). El sitio de mayor presentación fue a nivel mandibular (84 %). **Conclusiones:** Este estudio demuestra que tanto los medicamentos antirresortivos como los procedimientos quirúrgicos orales son los principales factores que contribuyen a su desarrollo. La identificación temprana y la atención individualizada basada en los hallazgos clínicos e imagenológicos son esenciales. Los resultados clínicos mejoran con la colaboración interdisciplinaria, que es esencial para un tratamiento efectivo de esta enfermedad.

Palabras clave: Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bifosfonatos. Osteonecrosis. Maxilar. Inhibidores de la Angiogénesis.

¿Cómo citar este artículo? Urbano-Del-Valle S, Tovío-Martínez E, Ángel-Feria J, Martínez-Peñaloza D. Caracterización de los pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en un hospital de Medellín, Colombia entre 2019 y 2023. MÉD.UIS. 2024;37(3):19-30. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v37n3-2024002>

Abstract

Background: Drug-associated osteonecrosis of the jaws is defined as area of the jaws exposed for more than 8 weeks in patients treated with antiresorptive drugs, in the absence of previous metastasis or radiation, by interruption of blood flow to the bone tissue. Given the lack of specific epidemiological studies at the national level, the frequency cannot be determined with certainty, making it imperative to study it. **Objective:** to describe the cases of drug-associated osteonecrosis of the jaws in patients attended at the Alma Mater Hospital of Antioquia in the city of Medellín between January 2019 and January 2023, as well as the etiological, epidemiological, clinical, imaging and therapeutic factors. **Materials and methods:** retrospective descriptive study in patients with absence of maxillary pathological conditions and older than 18 years old; 56 histories were evaluated reviewing causal factor, immunological and histopathological diagnostic aids, described clinic and treatment plan in each of the cases. **Results:** 56 people were identified, the average age was 63.58 +/- 5 years, 41 patients were women (73%) and 15 men (27%). The site of greatest presentation was at the mandibular level (84%). **Conclusions:** This study demonstrates that both antiresorptive medications and oral surgical procedures are the main factors contributing to its development. Early identification and individualized care based on clinical and imaging findings are essential. Clinical outcomes improve with interdisciplinary collaboration, which is essential for effective treatment of this disease.

Keywords: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Osteonecrosis. Maxilla. Angiogenesis Inhibitors.

Introducción

La información actual con respecto a la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (OMAM) es insuficiente a nivel mundial, así mismo se encuentran pocos estudios a nivel nacional, lo que hace imperativo conocer todos los aspectos relacionados con la OMAM. La historia natural de esta enfermedad es variable y puede depender de varios factores, identificando algunos patrones comunes en su evolución, tales como la etiología, síntomas y complicaciones, diagnóstico y tratamiento, inicio, progresión y curso clínico¹.

La OMAM se define como la formación de áreas de hueso desvitalizado o necrótico a nivel mandibular o maxilar, lo que puede provocar dolor, infección y dificultad para masticar y hablar, puede presentarse de manera aguda o insidiosa. Algunos de los síntomas que se presentan son dolor en la zona afectada, inflamación, gingivitis, úlceras orales y movilidad dental, con el tiempo se puede desarrollar exposición ósea sin tener tiempos determinados pues se asocia de manera puntual a cada paciente y sus condiciones, otra complicación que puede aparecer es una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial, que persiste aproximadamente dos meses sin respuesta a la terapia adecuada. La OMAM se presenta en tanto a nivel maxilar como mandibular, aunque el sitio de preferencia reconocido es la mandíbula^{2,3}.

A nivel mundial, la OMAM es más común en pacientes que reciben bifosfonatos como parte de su tratamiento para el cáncer; especialmente en aquellos sometidos a terapia de inhibición

del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), cuyo mecanismo de acción principal radica en la inhibición de la actividad de los osteoclastos, lo que se logra al inducir la apoptosis de los osteoclastos e interferir con la vía de señalización necesaria para su funcionamiento adecuado. Como resultado, los bifosfonatos reducen la resorción ósea, lo que conlleva a una disminución en la pérdida de masa a nivel del hueso y a una mejora en la densidad mineral. Se estima que la incidencia a nivel mundial de OMAM en pacientes oncológicos tratados con bifosfonatos puede variar entre el 1 % y el 15 %, en comparación con los pacientes con osteoporosis que es mucho más baja. Los estudios informan tasas de incidencia en pacientes con osteoporosis bajo uso de antirresortivos que oscilan entre el 0,001 % y el 0,1 % en países como Australia, Canadá, Alemania, EE. UU. y Suecia^{2,4,5}.

Existen estudios internacionales, en países como México (2019)⁶, España (2007)⁷ y Chile (2020)⁸, que indican que la OMAM es en ocasiones un efecto secundario no deseado relacionado con el uso terapéutico de ciertos fármacos (ácido zoledrónico, denosumab, risedronato, alendronato y pamidronato); sin embargo, su incidencia, que por lo general es baja (1,8 %)⁸, varía según la población y la indicación del tratamiento. Diversas investigaciones a nivel global han reportado casos en los que se ha establecido una asociación directa entre el uso de determinados grupos de fármacos y la OMAM; tras una cirugía oral, traumas por prótesis desadaptadas o factores traumáticos odontogénicos, neoplasias, osteoporosis, infecciones dentoalveolares o en algunos casos de manera espontánea⁹⁻¹¹.

En relación con los fármacos se reportaron inicialmente los bifosfonatos (como por ejemplo el alendronato, zolendronato o ibandronato), posteriormente se empezó a reportar OMAM con fármacos antirresortivos como los anticuerpos monoclonales inhibidores de los receptores activadores del factor nuclear kappa B (denosumab) y los inhibidores de la angiogénesis como el sunitinib y bevacizumab^{1,9-11}. Por otra parte, existen estudios que han encontrado una fuerte relación entre fármacos Inhibidores de la Molécula Diana de la Rapamicina en Mamíferos (mTOR), Inhibidores de la Tirosina Quinasa (TKI) y los Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno (SERMs) y el desarrollo de OMAM, teniendo en cuenta indicadores predictivos como la duración del tratamiento, la edad y otros factores que pueden provocar cambios en la vascularización de los tejidos óseos en respuesta al tratamiento¹².

A nivel nacional, debido a la falta de estudios epidemiológicos específicos que realicen la caracterización clínica, imagenológica e histopatológica de la OMAM, no se puede determinar con certeza su frecuencia. Los estudios más recientes realizados en las ciudades de Bogotá, Cali y Medellín describen protocolos locales sobre la relación de esta enfermedad con el uso de medicamentos. En el año 2020, se caracterizó el número de pacientes con osteonecrosis asociada a bifosfonatos mediante encuestas realizadas a cirujanos maxilofaciales en

el año 2019 y se compararon los conocimientos, actitudes y prácticas, tanto de odontólogos generales como de especialistas en el área¹³. Con respecto al manejo de la osteonecrosis, en el año 2020 se relacionó el tipo de pacientes, siendo a grandes rasgos aquellos bajo tratamiento con bifosfonatos; centrándose en crear protocolos, caracterizar mediante encuestas y determinar el conocimiento de los profesionales del área odontológica en el manejo de pacientes con OMAM^{14,15}.

Según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, la OMAM se clasifica en distintos estadios clínicos de acuerdo con la severidad de la patología (ver Figura 1)¹⁶. En el estadio 0 no hay evidencia clínica de hueso necrótico, pero sí hallazgos clínicos inespecíficos y cambios radiográficos; en el estadio I hay presencia de hueso necrótico expuesto o fístula que conecta con el hueso, los pacientes están asintomáticos y sin signos de infección; en el estadio II es evidente el hueso necrótico expuesto o fístula que conecta con el hueso, asociado a infección, dolor y eritema de la región expuesta, con o sin presencia de exudado purulento; por último, en el estadio III se observa el hueso necrótico expuesto o fístula que conecta con el hueso, asociado a infección, dolor y eritema de la región expuesta, además de fractura patológica, osteólisis que se extiende a borde mandibular o piso sinusal^{9,16,17}.

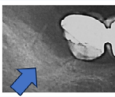



ESTADIOS CLÍNICOS DE LA OMAM		
ESTADIOS	CARACTERÍSTICAS	VISUALIZACIÓN
0	No hay evidencia clínica de hueso necrótico pero sí hallazgos clínicos inespecíficos y cambios radiográficos	
I	Presencia de hueso necrótico expuesto o fístula que conecta con el hueso, los pacientes están asintomáticos y sin signos de infección	
II	Hueso necrótico expuesto o fístula que conecta con el hueso, asociado a infección, dolor y eritema de la región expuesta, con o sin presencia de exudado purulento	
III	Estadio II, además de fractura patológica, osteólisis que se extiende a borde mandibular o piso sinusal	

Figura 1. Estadios clínicos de la OMAM.

Fuente: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery¹⁶. Imágenes proporcionadas por los autores.

En relación con el tratamiento, este dependerá del estadio identificado, el cual va desde tratamientos no invasivos, como el uso de enjuague bucal antibacteriano, administración de antibióticos, la oxigenoterapia hiperbárica o la terapia con láser, hasta tratamientos invasivos como el desbridamiento quirúrgico para eliminar el tejido óseo necrótico, e inclusive la exéresis del segmento (mandibulotomía) o resección completa en bloque (mandibulectomía)¹¹.

Como diagnóstico diferencial se destacan la enfermedad periodontal, alveolitis, sinusitis, lesiones periapicales, úlcera traumática, úlcera tuberculosa, chancro sifilítico, carcinoma epidermoide y entidades tumorales, diferenciando la OMAM de estas, según las características clínicas e imagenológicas de cada una¹⁸.

Los medios auxiliares de diagnóstico por imagen, como la radiografía periapical, la ortopantomografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética, facilitan la identificación de la extensión de la enfermedad y, por tanto, ayudan a estadificar, guiar las opciones de tratamiento y monitorizar la respuesta a los tratamientos. El diagnóstico de OMAM en el estadio o se realiza de manera imagenológica, mientras que los estadios posteriores, además del cuadro clínico, precisan el estudio por imágenes como apoyo en el seguimiento de la enfermedad^{19,20}.

Debido a las características radiográficas inespecíficas de la osteonecrosis asociada a medicamentos antirresortivos, las imágenes proporcionan información del área involucrada y ayudan a identificar la extensión de la enfermedad ósea. Se identifican zonas mixtas hiperdensas-hipodensas en la tomografía, radiolúcidas/radiopacas en la radiografía panorámica con apariencia apolillada, lo que impide identificar la cortical ósea de la medular^{20,21}.

A nivel histológico se caracteriza por áreas de hueso necrótico, ausencia de células vivas y aspecto vacío o acelular. También puede observarse desorganización de la estructura trabecular del hueso o infiltración de células inflamatorias, como neutrófilos, macrófagos y linfocitos, además de proliferación de tejido fibroso. Es importante considerar la posibilidad de variabilidad en la histología de la OMAM y la influencia de otros factores, como la presencia de infección secundaria^{22,23}.

El objetivo de este estudio fue describir los factores etiológicos, epidemiológicos, clínicos, imagenológicos y terapéuticos de los casos de OMAM atendidos en el Hospital Alma Máter de Antioquia, en el servicio de cirugía oral y maxilofacial de la ciudad de Medellín, entre enero de 2019 y enero de 2023, en pacientes con diagnóstico de base relacionado a otras patologías y tratamiento instaurado para estas.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo, en el que el equipo investigador revisó 56 historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Alma Máter de Antioquia, en el servicio de cirugía oral y maxilofacial de la ciudad de Medellín entre enero de 2019 y enero de 2023. Se seleccionaron participantes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de OMAM, según los criterios de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, con ausencia de patologías o deformidades congénitas o adquiridas de la mandíbula y el maxilar. Se excluyeron las historias incompletas, si la calidad de las imágenes diagnósticas era deficiente y el campo de visión era limitado.

La recolección de las variables sociodemográficas (sexo y edad), región anatómica afectada, diagnóstico principal, tratamiento farmacológico y su duración, resultados imagenológicos e histopatológicos, fue realizada por un residente de cirugía oral y maxilofacial.

La fuente de información fueron los registros de las historias clínicas y reportes de pruebas diagnósticas. La información se registró en una tabla de recopilación de datos, utilizando una hoja de Microsoft Excel®.

Para controlar un posible sesgo de selección, se estandarizaron los criterios de inclusión y exclusión con todo el equipo investigador. Se realizó una prueba piloto para establecer la forma correcta de recuperar los datos de las historias clínicas y registrar la información en el instrumento de recolección, con el objetivo de controlar posibles sesgos de medición. Se realizó un análisis descriptivo de los datos según su naturaleza.

Las variables cualitativas (la región anatómica afectada, el diagnóstico principal, el tratamiento

farmacológico y su duración, resultados imagenológicos e histopatológicos) se midieron en frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas (género y edad) se emplearon medidas de resumen y dispersión (media o mediana, desviación estándar y rango intercuartílico) según el cumplimiento del supuesto de normalidad. Para los análisis estadísticos se usó el programa SPSS 26.0® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Consideraciones éticas

Este estudio se consideró de bajo riesgo para los pacientes, ya que solo se utilizaron historias clínicas y ayudas diagnósticas obtenidas del Hospital Alma Máter de Antioquia en el servicio de cirugía oral y maxilofacial. Durante el desarrollo del proyecto, se salvaguardaron los datos personales de los registros de los pacientes, anonimizando los datos de identificación. Igualmente, se solicitó el consentimiento para uso de fotografías como ilustración del estadio clínico en tres de ellos. El proyecto fue aprobado por el Comité Técnico de Investigación del Hospital Alma Mater de Antioquia.

Resultados

De las 56 historias clínicas con diagnóstico de OMAM, se identificaron 51 pacientes provenientes de zona urbana y 5 de zona rural. El promedio de edad fue de 63 años; 41 pacientes eran mujeres (73%) y 15

hombres (27%). No se calculó un tamaño de muestra porque se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, realizando un análisis univariado. El sitio de mayor presentación fue a nivel mandibular (84%), en comparación en la región maxilar, que fue de tan solo el 16% de los pacientes (ver [Tabla 1](#)).

Tabla 1. Distribución sociodemográfica y anatómica de pacientes con OMAM.

Característica	Valor absoluto	Porcentaje (%)
Sexo		
Mujeres	41	73
Hombres	15	27
Zona De Procedencia		
Urbana	51	91
Rural	5	9
Región Anatómica Afectada		
Mandíbula	47	84
Maxilar	9	16

Fuente: autores.

En promedio, la OMAM se hizo clínicamente evidente a los 12 meses desde el inicio del tratamiento médico y preventivo, independiente de su indicación. Los medicamentos oncológicos tuvieron un tiempo de latencia más corto entre el inicio del tratamiento y la aparición de OMAM, siendo de 6 meses para el bevacizumab y de 2 meses para el sunitinub (ver [Figura 2](#)).

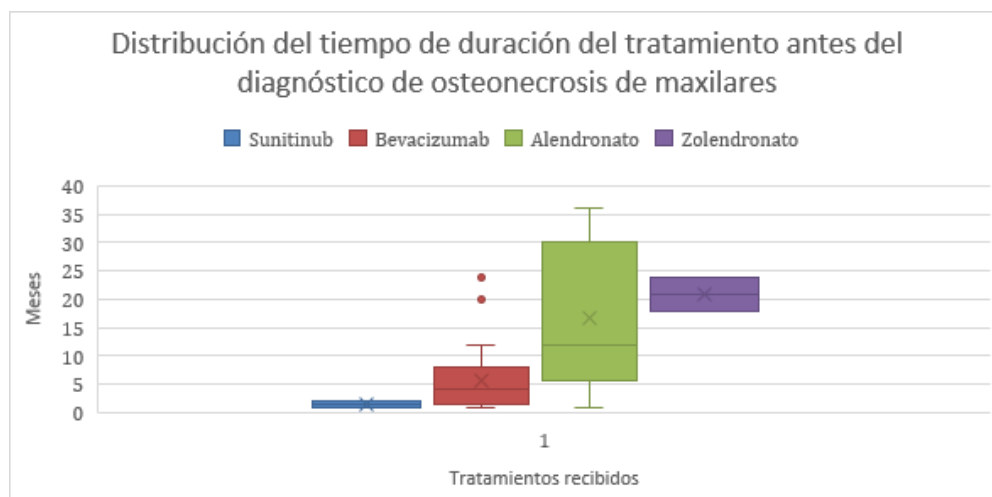


Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes sobre la distribución del tiempo de duración del tratamiento antes del diagnóstico de osteonecrosis de maxilares.

Fuente: autores.

El diagnóstico de base principal fue el carcinoma colorrectal en 24 pacientes (42,86 %), seguido por carcinoma de cuello uterino en 23 pacientes (41,07 %). En ambos escenarios, las personas recibieron bevacizumab. El 12,50 % de los pacientes con osteoporosis estaban en tratamiento con alendronato 3 pacientes (9,40 %) y zolendronato 1 paciente (3,10 %) (ver Tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico principal y tratamiento recibido con medicamentos asociados a OMAM.

Patología principal	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia absoluta (n)	Medicamento relacionado
Cáncer colorrectal	42,86	24	bevacizumab
Cáncer de cuello uterino	41,07	23	bevacizumab
Osteoporosis	12,50	4	alendronato (9,40 %, n=3)/ zolendronato (3,10 %, n=1)
Otras patologías	3,57	2	sunitinib

Fuente: autores.

La mayoría de los pacientes (91,07 %) acudieron a consulta de estomatología antes de iniciar el tratamiento farmacológico, en donde se llevó a cabo la ambientación y desfocalización pertinente. Se pudo identificar como posibles factores etiológicos los sitios previos en donde se realizaron cirugías orales tales como exodoncias múltiples, recesión de lesiones tumorales, torus palatinos o mandibulares, entre otros, en el 76,3 % de los casos, siendo la exodoncia el antecedente más común (47,9 %). Ninguno tenía como antecedente OMAM.

Los pacientes con OMAM se presentaban en diferentes etapas de afectación. La gran mayoría de pacientes 46 (91,1 %) se encontraba en etapa II, cuatro pacientes se encontraban en etapa III (7,1 %) y un paciente se clasificó en etapa I (1,8 %) (ver Figura 3). No se identificó ningún paciente en etapa 0. Todos los casos en etapa II y III se llevaron a procedimiento quirúrgico y el paciente en etapa I recibió manejo médico.

Del caso en etapa I se puede observar un compromiso leve con una lesión localizada en el reborde alveolar residual de la hemiarcada inferior derecha, exofítica, de aproximadamente 1 cm de diámetro, de bordes indurados, evertidos, asintomática a la palpación,

en su borde más distal se observa levemente eritematosa, con la encía adherida de aspecto hipocrómico con respecto a la mucosa adyacente, de base sésil, no móvil, cuyo centro se observa con presencia de contenido mucinoso e irregular.

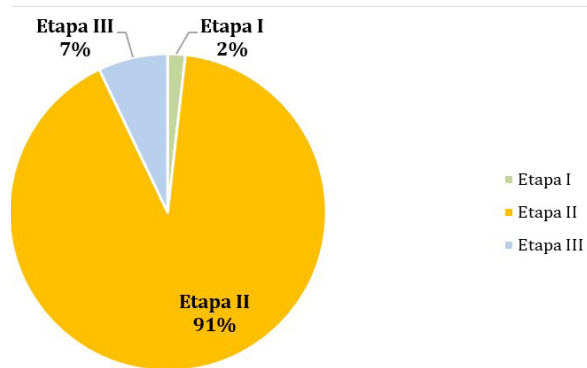


Figura 3: Distribución de los pacientes según la etapa de afectación Fuente: autores.

En la Figura 4A se evidencia en el fondo una coloración blanquecina-grisácea que no desprende al raspado, de consistencia pétrea y rugosa que se limita en todos sus extremos por una forma ligeramente cóncava. En la Figura 4B es la imagen tomográfica de la lesión con un corte sagital y en la cual se observa a nivel de reborde alveolar residual una zona mixta hipo e hiperdensa siendo más hipodensa en su porción más craneal, asemejando una zona apollillada, limitada en sentido caudal por el canal del nervio alveolar inferior y bien delimitada por halo hipodenso con compromiso de 1/3 de la cortical lingual, en la que adyacente a ésta se observa zona hipodensa que podría sugerir enfisema o colección. En la Figura 4C se muestra el resultado de la patología de tejido granulomatoso generalizado de organización e infiltrado linfocitario en su periferia, además de zonas de trabéculas óseas desvitalizadas.

En la figura 5 se muestran algunos casos en etapa III en donde se observa a nivel mandibular el compromiso de toda la región premandibular desde la región mentoniana hasta región parasinfisaria bilateral, con una recesión severa de la mucosa con exposición ósea, vestigios de sangrado no activo en la inserción del frenillo lingual. A la palpación, se evidenciaba la zona como rugosa, que no desprendía al raspado, asintomático, de consistencia pétrea, de coloración amarillenta-grisácea, cuyos bordes se presentan evertidos y con presencia de detritus

alimenticios, con puntos de sangrado en zonas de inserción de la mucosa, así como una redistribución centrípeta del tejido óseo mandibular. A nivel de la región mentoniana se presenta un tracto fistuloso de aproximadamente 3 cm de diámetro, con sangrado activo en su porción más caudal y central, rodeado por tejido granulomatoso y bordes indurados, levemente eritematosos. En la figura 5C se observa una fractura patológica en la región parasinfisiaria

adyacente a órgano dentario # 33, con movilidad en sentido craneocaudal y lateral, con exposición ósea de aproximadamente 3 cm de diámetro, observando tejido óseo de coloración blanca-grisácea, de consistencia pétrea, con recesión gingival severa y 2 tractos fistulosos localizados a región mentoniana y parasinfisiaria izquierda inactivos, el más central umbilicado y el más lateral extruído en su parte central e invaginado en su periferia (Figura 5A, 5B, 5C y 5D).

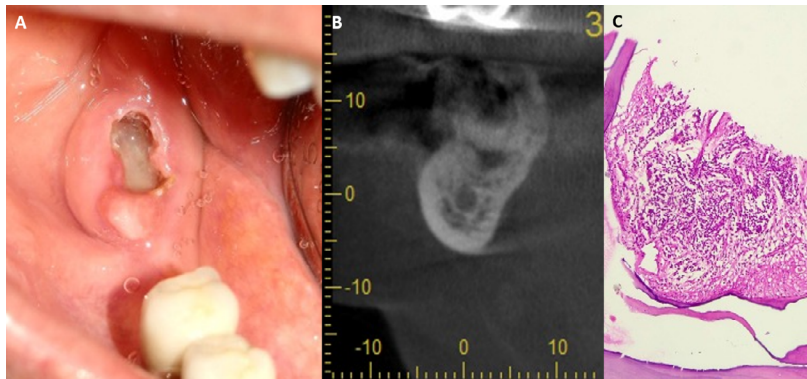


Figura 4. A Secuestro óseo. B Evaluación tomografía del secuestro. C Corte histológico del secuestro a 10X con infiltración de células inflamatorias y hueso necrótico.
Fuente: autores.



Figura 5. A) Etapa III de OMAM. B) Fístula sobreinfectada en región mentoniana. C) Etapa II-III de OMAM. D) Fístulas inactivas en región mentoniana y parasinfisiaria.
Fuente: autores.

El tratamiento de la OMAM se basó en el grado de severidad de la lesión, los síntomas presentes y la causa subyacente de la enfermedad. En algunos pacientes se llevó a cabo un manejo conservador con enjuagues bucales con clorhexidina al 0.12% más digluconato, analgésicos/antiinflamatorios y refuerzo de la higiene oral con cepillado suave de las mucosas. En los casos más graves, se realizó manejo quirúrgico con resección del hueso necrótico, curetaje óseo y desbridamiento. En caso de tener una exposición ósea significativa, se rotaron colgajos locales, se administró antibioticoterapia en los casos de infección activa y se ofrecieron medicamentos estimulantes óseos como la teriparatida, para estimular la formación ósea y, por ende, la cicatrización de las mucosas adyacentes.

Discusión

En el presente estudio se encontró la extracción dental como el factor causal más asociado a la OMAM en el 65 % de los casos, que además se presentó en mayor proporción a nivel mandibular, en comparación con otros estudios realizados a nivel nacional como el de Chalem *et al.*¹³ en 2020 en Bogotá, en el cual el factor principal también fue la extracción dental entre el 52-61 % de los pacientes con OMAM, presentándose a nivel mandibular en el 73 % de los casos. En este estudio, se seleccionó un equipo técnico multidisciplinario compuesto por especialistas, quienes incluyeron todos los artículos publicados en GOOGLE SCHOLAR y PUBMED sobre OMAM desde 1991 hasta 2018, seleccionando ensayos clínicos, estudios prospectivos, retrospectivos y artículos de revisión, estudios de cohortes y estudios de caso y control, creando un consenso e informes de casos en inglés, alemán y castellano, que generó definiciones y recomendaciones útiles para médicos y odontólogos. Así mismo, en artículos como el de León-Arcila y Llano¹⁴ en el 2019, en el que se realizó una encuesta estructurada a 32 cirujanos maxilofaciales de la ciudad de Cali, se encontró una etiología similar tanto a nivel mandibular como maxilar del 50 % en relación a tratamientos quirúrgicos en el sistema estomatognático. En cuanto al nivel de presentación, coinciden a nivel mandibular en el 88% de los casos en comparación con el maxilar, así como en el artículo de Chalem *et al.*¹³ y en el presente estudio, cuyas limitaciones se ven relacionadas al número de pacientes atendidos por OMAM que fue de 56 pacientes.

Por otra parte, en la investigación de Fernández-Grisales *et al.*¹⁵ en 2020, realizada en la ciudad de Medellín, se evaluaron y compararon el conocimiento, las prácticas y las actitudes de los odontólogos generales y especialistas con respecto a la OMAM, aunque no se evaluaron las mismas variables que en el presente trabajo de investigación. Igualmente, en revisiones sistemáticas como las de Khan *et al.*²⁴ en 2015 y de McGowan *et al.*²⁵ en el 2018, se han descrito otros factores como la enfermedad periodontal, la infección odontogénica, los implantes dentales, entre otros procedimientos quirúrgicos del sistema estomatognático como factor etiológico.

Una revisión sistemática realizada por Nicolatou-Galatis *et al.*²⁶ en 2019, que incluyó 18 estudios de los que se obtuvo una cantidad de 42 pacientes (23 de sexo masculino y 19 femenino), con una edad media de 60 años y en tratamiento con cáncer, reportó la edad avanzada como uno de los factores independientes para desarrollar OMAM, principalmente en usuarios de medicamentos antirresortivos, sin distinción de la vía de administración. Estudios recientes, como la revisión sistemática llevada a cabo por Sacco *et al.*²⁷ en 2020 en Gran Bretaña, en la cual se seleccionaron publicaciones de PubMed, MEDLINE, EMBASE, CINAHL y del Registro Central Cochrane de Ensayos controlados que cumplían con los criterios de inclusión, igualmente reveló que la OMAM se produjo con mayor frecuencia en adultos mayores en la séptima década de vida en un promedio de 60 años, bajo tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.

Autores como Stavropoulos *et al.*²⁸ refieren que los pacientes con cáncer que reciben dosis altas de antirresortivos, se encuentran entre los que presentan mayor riesgo de desarrollar OMAM, por lo que recomiendan realizar una ambientación en el sistema estomatognático antes de iniciar la terapia, pues esto disminuiría la incidencia de OMAM. No obstante, en nuestro estudio todos los pacientes habían recibido las medidas preventivas, lo cual podría indicar que primaron otros factores de riesgo. Según Sol Puch *et al.*²⁹, la relación entre los medicamentos antiangiogénicos y la osteonecrosis de los maxilares es importante porque estos son utilizados en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer y pueden comprometer la vascularización del hueso al inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que conduce a la necrosis del tejido óseo en áreas como

la mandíbula y el maxilar. En pacientes que reciben antiangiogénicos, bifosfonatos y denosumab, la osteonecrosis se manifiesta a través de síntomas como dolor y exposición al hueso. La suspensión de antiangiogénicos también puede ser más efectiva para tratar la osteonecrosis porque estos medicamentos no se depositan en el tejido óseo por largos períodos de tiempo. Debido a la ausencia de acumulación ósea con el tiempo en los pacientes que reciben denosumab y antiangiogénicos, el enfoque quirúrgico parece ser más efectivo en el tratamiento de la osteonecrosis ya instalada.

En estudios realizados por Yarom *et al.*³⁰ en 2019 y Yoneda *et al.*³¹ en 2017, se considera que la osteoporosis se considera uno de los factores de riesgo para el desarrollo de OMAM, pero la incidencia de ésta es relativamente baja en comparación con el uso de medicamentos antirresortivos, y más cuando se trata de bifosfonatos por vía oral. En contraparte, los pacientes en manejo con bifosfonatos intravenosos sí presentan una mayor aparición de OMAM, aunque sin superar los casos de pacientes oncológicos, así como se evidencia en el presente estudio. Por otra parte, en sendos estudios y en relación al tiempo de aparición, indican que parece aumentar la incidencia cuando la administración de los bifosfonatos supera los 3 a 4 años^{32, 33}, tal y como se refleja en este estudio, en el que la incidencia en comparación con los antirresortivos fue mínima.

Autores como Fliefel *et al.*³⁴ en 2015, Yamamoto *et al.*³⁵ en 2018 y Schimmel *et al.*³⁶ en 2018 sugieren que el tratamiento para aquellos pacientes en etapa 0 sea conservador, con un sistema de seguimiento para la detección temprana de progresión. Por otra parte, para pacientes en etapa 1 recomiendan el manejo quirúrgico con secuestrectomía o resección del hueso necrótico expuesto con el objetivo de minimizar el trauma local y de los tejidos blandos. El abordaje de la etapa 2 debe ser múltiple, con manejo local con enjuagues, antibióticos sistémicos y resección quirúrgica del hueso expuesto, además de un seguimiento cada 8 semanas con educación sobre higiene oral. Finalmente, el tratamiento de la etapa 3 se centra en la resección quirúrgica en bloque, con procedimientos como mandibulectomía o hemimandibulectomía, además de desbridamiento local³³⁻³⁵. Por lo que, en comparación con el presente estudio, todos los abordajes mencionados dependiendo de la etapa se llevaron a cabo en los pacientes de este estudio.

Esta investigación brinda una comprensión completa de los factores etiológicos, clínicos e imagenológicos asociados con esta enfermedad, con un periodo de análisis de cuatro años, proporcionando datos precisos sobre la prevalencia de OMAM en una población específica y factores de riesgo relacionados, como el uso de bifosfonatos y la extracción dental. La contribución del estudio a la comprensión y gestión de la OMAM, la facilitación de la identificación temprana, el tratamiento adecuado y la necesidad de un enfoque interdisciplinario para optimizar los resultados clínicos y prevenir la progresión de la enfermedad son las razones por las que es importante. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones, como una muestra pequeña y pocos datos de comparación con otras regiones a nivel nacional.

Conclusiones

La osteonecrosis de maxilares asociada con medicamentos es un problema clínico importante. Este estudio destaca los factores etiológicos, epidemiológicos, clínicos, imagenológicos y terapéuticos asociados con OMAM en pacientes del Hospital Alma Máter de Antioquia entre enero de 2019 y enero de 2023. Los principales desencadenantes son los medicamentos antirresortivos, particularmente los bifosfonatos y los inhibidores de la angiogénesis, aunque también influyen factores como la edad avanzada, el trauma, las infecciones y los procedimientos quirúrgicos previos.

La mayoría de los casos se presentaron en pacientes oncológicos, con una incidencia menor en pacientes con osteoporosis. Los síntomas de OMAM pueden ser leves hasta graves e incluyen dolor, fracturas y exposición ósea, la detección temprana y el seguimiento son cruciales según los hallazgos clínicos e imagenológicos. Los hallazgos muestran que el 84 % de los pacientes experimentan OMAM en la región mandibular, en contraste con el 16% en la región maxilar. Esto demuestra la importancia de utilizar un enfoque específico para la región mandibular al evaluar y tratar la enfermedad.

La aplicación de los hallazgos de este estudio puede ayudar a mejorar la gestión clínica de los pacientes en riesgo y prevenir la OMAM. El tratamiento de esta condición debe ser personalizado en función de la gravedad y las necesidades del paciente. Los enjuagues bucales, los antibióticos y en casos

graves los procedimientos quirúrgicos son opciones. Debido a los riesgos asociados, la suspensión de medicamentos puede no ser viable. Para maximizar el tratamiento y mejorar los resultados, es necesario un enfoque integral y la colaboración interdisciplinaria con otras áreas. Se considera para futuras investigaciones, centrarse en métodos preventivos más efectivos y en una mejor comprensión de las interacciones entre medicamentos y factores de riesgo, además de desarrollar protocolos de manejo personalizados para pacientes con predisposición a dicha enfermedad.

Agradecimientos

Se agradece al Hospital Alma Máter de Antioquia, por permitir el acceso a las instalaciones, recursos y datos necesarios para el desarrollo de la investigación. A todos los pacientes que participaron y especialmente a aquellos que brindaron su consentimiento para aportar un registro fotográfico, así como los consejos, sugerencias y comentarios de colegas, lo que contribuyó en gran medida a la calidad del trabajo final.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda afectar los resultados o la interpretación de este estudio.

Financiamiento

Los autores confirman que este artículo no fue financiado por ninguna institución.

Referencias bibliográficas

- Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1441-1460.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, 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;72(10):1938-1956.
- Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(1):13-17.
- Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent.* 2021;7(1):47.
- Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356-5362.
- Chaurand-Lara J, Pacheco-Ruiz L, Trejo-Campos JL, Facio-Umaña JA, Mora-Perez J. Incidencia de osteonecrosis de los maxilares por el uso de inhibidores de osteoclastos en pacientes con metástasis óseas: estudio de cohorte retrospectivo. *Cir Cir.* 2019;87(4):396-401.
- Del Castillo Pardo de Vera JL, García de Marcos JA, Arroyo Rodríguez S, Galdeano Arenas M, Calderón Polanco J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2007;29(5):295-308.
- Teuber L, Fonca C, Rojas F, Bischhoffshausen K, Goñi I, Vargas A, et al. Prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos: análisis epidemiológico en Centro del Cáncer - Red de Salud UC-CHRISTUS. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello.* 2020;80(4):469-476.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-943.
- Chehal H, Nikitakis NG, Islam MN, Goodchild JH, Mordini L, Bhattacharyya I. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases and review of the literature. *Gen Dent.* 2019;67(1):42-46.
- Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein J, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2019;27(2):383-394.
- Ayala-González DA, Miranda-Villasana JE, Torres-Cruz YJ, Uribe-Campos A. Actualización de medicamentos asociados a necrosis avascular de los maxilares. Perspectiva y revisión de literatura.

- Rev ADM. 2020;77(4):197-202.
13. Chalem M, Medina A, Sarmiento AK. Therapeutic approach and management algorithms in medication-related osteonecrosis of the jaw (MONJ): recommendations of a multidisciplinary group of experts. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):101.
 14. León-Arcila ME, Valencia Llano CH. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en Cali, Colombia. *Rev Estomatol*. 2019;27(2):11-18.
 15. Fernández-Grisales R, Joya-Grajales E, Valencia-Villegas C, Muñoz-Zapata S, Manrique RD. Knowledge, attitudes, and practices of dentists in Colombia regarding bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Rev. CES Odont*. 2020; 33(1):14-21.
 16. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws —2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5):2–12.
 17. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev*. 2018;69:177-187.
 18. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(2):117-135.
 19. O’Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD003474.
 20. Kitagawa Y, Ohga N, Asaka T, Sato J, Hata H, Helman J, et al. Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (3), Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Jpn Dent Sci Rev*. 2019;55(1):65-70.
 21. Baba A, Ojiri H, Goto TK, Ikeda K, Yamauchi H, Ogino N, et al. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (4), CT and MR imaging findings of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws/medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication). *Jpn Dent Sci Rev*. 2019;55(1):58-64.
 22. Zhang W, Gao L, Ren W, Li S, Zheng J, Li S, et al. The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Front Immunol*. 2021;12:606043.
 23. Nochi T, Kiyono H. Innate immunity in the mucosal immune system. *Curr Pharm Des*. 2006;12(32):4203–4213.
 24. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3–23.
 25. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis*. 2018;24(4):527-536.
 26. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(2):383-394.
 27. Sacco R, Shah S, Leeson R, Moraschini V, de Almeida Barros Mourão CF, Akintola O, et al. Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(1):25-33.
 28. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29(Suppl 18):54–92.
 29. Puche M, Campagna C, Fontana M, Jorquera E, Alonso G, Caputo G, et al. Agentes antirresortivos y antiangiogénicos y su relación con la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. *Rev Asoc Odontol Argent*. 2019;107(2):72-78.
 30. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2270–2290.
 31. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(1):6–19.
 32. Hayashida S, Yamamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, et al. Drug holiday clinical

- relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(1):126–134.
33. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen E, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11-17.
 34. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):568–585.
 35. Yamamoto S, Maeda K, Kouchi I, Hirai Y, Taniike N, Yamashita D, et al. Development of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw after dental implant removal: a case report. *J Oral Implantol.* 2018;44(5):359–364.
 36. Schimmel M, Srinivasan M, McKenna G, Müller F. Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(16):311–30.