



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Estomatología
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Cirugía Oral y Maxilofacial.



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE ESTOMATOLOGIA.
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE CIRUGIA ORAL Y MAXILOFACIAL.

**Revisión Sistemática Sobre El Tratamiento Quirúrgico Vs
Conservador De La Osteonecrosis De Los Maxilares Por
Bifosfonatos En Los Primeros Estadios De La Enfermedad**

DR. BRYAN AUGUSTO MOTOCHÉ BLACIO

DIRECTOR CLINICO

DR. MIGUEL ANGEL NOYOLA FRIAS

DIRECTOR METODOLOGICO

M. C. MARÍA ISABEL PATIÑO LÓPEZ

6 de Abril 2022.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Estomatología
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Cirugía Oral y Maxilofacial.



Revisión Sistemática Sobre El Tratamiento Quirúrgico Vs Conservador De La Osteonecrosis De Los Maxilares Por Bifosfonatos En Los Primeros Estadios De La Enfermedad por Dr. Bryan Augusto Motoche Blacio se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



Resumen.

Introducción: La osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos es una complicación rara pero grave que afecta principalmente a pacientes oncológicos, sin embargo, puede ocurrir en pacientes con enfermedades metabólicas óseas, aunque esto es menos frecuente. Estas lesiones no solo afectan significativamente la calidad de vida, sino que también pueden tener un impacto en el tratamiento de cualquier enfermedad subyacente. En algunos casos raros puede poner en peligro la vida. Todavía no existe un consenso ideal para el tratamiento por lo cual es importante conocer los protocolos actuales que se utilizan para cada una de sus etapas según su diagnóstico para dar el adecuado tratamiento.

Objetivo: Evaluar sistemáticamente la literatura en relación con cuál de los tratamientos tanto quirúrgico como conservador es el más acertado en los primeros estadios de la osteonecrosis de los maxilares.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en PUBMED, BVS, Up to Date, Academic Search Ultimate, Springer Link, Medic Latina, Wiley on line library, se usaron las palabras clave como Osteonecrosis, Maxilares, Bifosfonato, Tratamiento.

Se recopiló información sobre el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociado a bifosfonatos, en el cual se seleccionan datos para establecer un protocolo actual para su manejo, se identificaron los estudios duplicados y se recuperaron las investigaciones que cumplieran con los criterios de inclusión.

Resultados: Se incluyeron 7 artículos que fueron evaluados por guía metodología OPMER y GRADE; al final de la evaluación de elegibilidad, 4 artículos fueron seleccionados por su alta calidad metodológica (PubMed, n: 3; Bvs, n: 1).

Conclusión: Los resultados presentados en esta investigación indican que han encontrado numerosas alternativas para el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociado a bifosfonatos, siendo la terapia quirúrgica conservadora la mejor opción en todos los casos en estadio 1 y 2, sin embargo, los datos publicados no son suficientes para confirmar un protocolo de tratamiento específico, aunque los resultados publicados son prometedores. Se necesitan más ensayos clínicos controlados aleatorios prospectivos.

Palabras clave: Osteonecrosis, Maxilares, Bifosfonato, Tratamiento.

Índice.

Tabla de contenido

Resumen.....	2
Índice.....	3
Índice De Cuadros.....	4
Lista de abreviaturas.....	5
Antecedentes.....	6
Justificación.....	8
Pregunta de investigación.....	9
Hipótesis.....	10
Objetivos.....	10
Metodología.....	11
Resultados.....	16
Discusión.....	32
Conclusión.....	37
Bibliografía.....	38
Anexos.....	40

Índice De Cuadros

Cuadro 1. Pregunta PICO.....	11
Cuadro 2. Cuadro de descriptores.....	12
Cuadro 3. Estrategia de búsqueda.....	16
Cuadro 4. Tabla complementaria de resultados.....	18
Cuadro 5. Tabla descriptiva de artículos.....	11
Cuadro 6. Evaluación por Guía Opmer y GRADE	12
Cuadro 7. Flujograma.....	16

Lista de abreviaturas.

ONMRB: Osteonecrosis Maxilar Relacionada a Bifosfonatos.

FDA: Federación Dental Americana.

AAOMS: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

ONMRM: Osteonecrosis Maxilar Relacionada Con Medicamentos.

PRGF: Plasma Rich in Growth Factors.

PRP: Platelet-Rich Fibrin.

rhBMP: Recombinant human bone morphogenetic protein.

OT: Ozono Terapia.

HBO: Terapia de Oxigeno Hiperbárico.

LLLT: Low Level Laser Therapy.

SDCEP: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme.

Antecedentes.

Los primeros casos de osteonecrosis de la mandíbula fueron descritos en el año 2002, nueve meses después del Ácido Zoledrónico, el cual es un bifosfonato intravenoso, que obtuvo la aprobación reglamentaria para su comercialización. La Federación Dental Americana (FDA), recibió informes de nueve pacientes con cáncer, estos fueron tratados con Ácido Zoledrónico e inesperadamente desarrollaron osteonecrosis de los maxilares.

Cabe destacar que la mayoría de los pacientes se sometieron a tratamientos quirúrgicos odontológicos y otros procedimientos invasivos dentales mientras estaban bajo tratamiento con bifosfonatos. (1)

En 2003 se empezó a reconocer un patrón de osteonecrosis de los maxilares, de difícil tratamiento y que parecía estar asociado a determinados medicamentos. Este proceso se relacionó inicialmente con los bisfosfonatos, lo que llevó al nombre osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos (ONMRB). (2)

Los bisfosfonatos son equivalentes inestables del pirofosfato que se unen selectivamente al hueso y que actúan específicamente sobre los osteoclastos durante un alto recambio óseo, lo que resulta en un anti-efecto de reabsorción. Varios bisfosfonatos orales e intravenosos han sido demostrados en ensayos aleatorios para reducir el riesgo de fractura. A pesar de la alta eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de varias enfermedades, se han informado algunos efectos secundarios, incluida la osteonecrosis de los maxilares. (3)

En el 2007 la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) definió correctamente esta enfermedad. Se puede considerar que los pacientes tienen osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos, si se cumplen todas las siguientes tres características están presentes: 1) tratamiento actual previo con un Bifosfonato; 2) hueso expuesto en la región maxilofacial que ha persistido durante más de 8 semanas; y 3) sin antecedentes de radioterapia en la mandíbula. La evidencia clínica posterior ha sugerido que una forma no expuesta de osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos representan una variante clínica insidiosa que los médicos siempre deben considerar en sus diagnósticos. (3)

En base a estos datos, en 2014 la AAOMS modificó el segundo criterio para el diagnóstico de BRONJ para incluir entre las variantes clínicas de osteonecrosis de los maxilares no solo las lesiones con hueso expuesto sino

también hueso que puede sondarse a través de una fístula intraoral o extraoral. (3)

Además, en 2014, la AAOMS sugirió cambiar la nomenclatura de osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos (ONMRB) a osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (ONMRM) para dar cabida al creciente número de casos de osteonecrosis, que afectan tanto al maxilar y la mandíbula, y asociado con otras terapias antirresortivas y antiangiogénicas. (3)

La etiología de la ONMRM aún se desconoce. El tratamiento de las lesiones es ampliamente debatido en cuanto al momento de la cirugía, el tratamiento médico y la interrupción del fármaco. Las terapias médicas propuestas han incluido terapia antibiótica asociada con enjuague bucal con clorhexidina, oxígeno hiperbárico o terapia con láser de bajo nivel. Tratamiento quirúrgico va desde el desbridamiento conservador del hueso necrótico hasta la resección mayor de la lesión necrótica. (3)

Entre los factores de riesgo de la Osteonecrosis de los maxilares los estudios de Anagnostis y Stevenso en 2015, la AAOMS en 2014 y Mücke et al, en el 2016 exponen que la duración de la terapia, quimioterapia, diálisis renal, hipotiroidismo, terapia con corticoesteroides y diabetes mellitus aumentan la probabilidad de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos. También son factores contribuyentes el hábito de fumar, la obesidad y la edad del paciente. (4)

De acuerdo con otros reportes en la literatura, el 75% de los casos de osteonecrosis de los maxilares se han originado tras procedimientos de cirugía oral, aunque no se ha podido identificar si la necrosis ya se había originado anteriormente o había surgido a causa del tratamiento. El otro 25% restante apareció de manera espontánea, por lo regular asociado a la presencia de torus, exóstosis o zonas sometidas a trauma por prótesis desadaptadas. (4)

Así mismo el Programa de Eficacia de la Clínica Dental de Escocia (SDCEP, por sus siglas en inglés) menciona que la ONMRM puede ocurrir espontáneamente incluso sin ninguna infección o tratamiento dental preexistente obvio. Evidenciando también que entre el 20% y el 33% de los casos ocurren de forma espontánea en pacientes que reciben terapia antiresortiva. (5)

Justificación.

La terapia con bifosfonatos es un tema controversial, en cuanto a su tratamiento, por lo que en este estudio se va a recopilar información para tener un protocolo de manejo, tanto en su tratamiento conservador como su tratamiento quirúrgico. La población que actualmente consume medicamentos como bifosfonatos, afecta la función de los osteoclastos en el metabolismo óseo, esta afección se ve más a menudo e incrementa más el número de pacientes adultos mayores que toman medicamentos para la osteoporosis, y pacientes para diferentes tipos de cáncer. Es importante saber prevenir así mismo diagnosticar, diferenciar sus estadios, factores de riesgo, etiología, características, dar un buen manejo en su tratamiento, ventajas y repercusiones, el propósito de este estudio es dar a conocer los diferentes tipos de tratamiento para cada paciente.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es el tratamiento más acertado en la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos en los primeros estadios de la enfermedad?

Hipótesis.

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento ideal incluso desde los primeros estadios de la osteonecrosis de los maxilares relacionado a bifosfonatos.

Objetivos.

- **Objetivo General.**

Definir cuál de los tratamientos tanto quirúrgico como conservador es el más acertado en los primeros estadios de la osteonecrosis de los maxilares relacionado a bifosfonatos.

- **Objetivos específicos.**

- Realizar una revisión de las diferentes alternativas terapéuticas frente a la osteonecrosis de los maxilares asociado con bifosfonatos
- Realizar búsqueda bibliográfica sobre el protocolo eficaz para tratar la osteonecrosis de los maxilares asociado con bifosfonatos según su estadio clínico.
- Determinar cuál es el manejo más frecuente quirúrgico vs conservador

Metodología.

Para el desarrollo de esta Revisión sistemática se realizó una búsqueda exhaustiva y sistematizada dentro de las bases de datos especializadas en el área de la salud y multidisciplinarias como:

- Pubmed
- Bvs
- Up to Date
- Academic Search Ultimate
- Springer Link
- Medic Latina
- Wiley on line library

Para estructurar la estrategia de búsqueda se utilizará el formato para preguntas PICO, el cual nos permite identificar los elementos indispensables de una pregunta clínica, la cual de acuerdo con el objetivo de esta revisión sistemática se definieron como:

Pregunta PICO

Cuadro 1. Pregunta PICO.

Paciente ¿Cómo describiría al grupo de pacientes o población de interés?	Intervención ¿Qué intervención quiere considerar?	Comparación ¿Qué alternativa u opción diferente se quiere comparar con la intervención?	Resultado ¿En qué resultado medible se está interesado? ¿Qué se está tratando de lograr, medir, mejorar o afectar?
Osteonecrosis de los maxilares asociado a bifosfonatos en los primeros estadios de la enfermedad	Tratamiento quirúrgico	Tratamiento conservador	Mejorar la calidad del pronóstico y de vida del paciente.

Para definir los descriptores y sinónimos se consultaron los Tesoros de Mesh y Decs, especializados en las ciencias de la salud.

Difosfonato	Difosfonatos	Bifosfonatos Bisfosfonato Bisfosfonatos	Diphosphonates	Bisphosphonates Bisphosphonate	Compuestos orgánicos que contienen enlaces P-C-P, en los cuales P quiere decir fosfonatos o ácidos fosfónicos. Estos compuestos afectan el metabolismo del calcio. Inhiben la calcificación ectópica y enlentecen la reabsorción y el recambio óseo. Los compuestos difosfonato de tecnecio han sido utilizados exitosamente para escanografía ósea.
Quirúrgico	Surgical Procedures Operative	Intervenciones Quirúrgicas Intervención Quirúrgica Operaciones Quirúrgicas Operación Quirúrgica Procedimiento Quirúrgico Procedimiento Quirúrgico Operativo Procedimientos Quirúrgicos	Surgical Procedures Operative	Operative Procedures Operative Procedure Procedure, Operative Procedures, Operative Surgical Procedure, Operative Operative Surgical Procedures Procedure, Operative Surgical Procedures, Operative Surgical Surgical Procedures Procedure, Surgical Procedures, Surgical Surgical Procedure Operative Surgical Procedure Surgery, Ghost Ghost Surgery	
conservador	Conservative Treatment	Manejo Conservador Terapia Conservadora Tratamiento no Invasivo	Conservative Treatment	Conservative Treatments Treatment, Conservative Treatments, Conservative Conservative Management Conservative Managements Management, Conservative Managements, Conservative Conservative Therapy Conservative Therapies Therapies, Conservative Therapy, Conservative	

Como límites se consultarán los artículos publicados del año 2016 a 2021 debido a que necesitamos conocer cuáles son los tratamientos más actualizados al momento, en idiomas inglés o español. Se incluirán artículos con texto completo (de tipo Publicaciones académicas, ensayos y estudios clínicos, estudios prospectivos, retrospectivos, y publicaciones sobre el tratamiento de la osteonecrosis relacionada a bifosfonatos en los primeros estadios de la enfermedad).

Criterios de selección:

Los criterios de inclusión a considerar son:

- 1) Estudios en pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociado a bifosfonatos.
- 2) Tipos de estudios como publicaciones académicas, ensayos y estudios clínicos prospectivos, retrospectivos.
- 3) Incluyan tratamiento tanto quirúrgico como conservador en diferentes estadios.
- 4) Publicaciones académicas, ensayos y estudios clínicos, estudios prospectivos y retrospectivos del año 2016 a 2021.
- 5) Publicaciones sobre el tratamiento de la osteonecrosis relacionada a bifosfonatos.
- 6) Estudios en humanos.

7) Artículos donde se mencione edad, género, factores de riesgo, tratamientos, tipo de medicamento y resultados.

Los criterios de exclusión a considerar son:

- 1) Artículos publicados antes del 2016.
- 2) Publicaciones no relacionadas al tema.
- 3) Artículos sin metodología, estadística ni resultados.
- 4) Artículos que contengan menos de 10 pacientes.
- 5) Pacientes con otras patologías intraorales asociadas.
- 6) Estudios invitro o en animales.

Para la búsqueda principal se empleará las siguientes estrategias de búsqueda:

Cuadro 3. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

	ESPAÑOL	INGLÉS
BÁSICA	osteonecrosis de los maxilares and difosfonatos	Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw and Diphosphonates
AVANZADA	(osteonecrosis de los maxilares asociada a difosfonatos OR osteonecrosis asociada a bifosfonato osteonecrosis OR asociada a bifosfonatos osteonecrosis) AND (difosfonatos OR bifosfonatos OR bisfosfonato OR bisfosfonatos)	(bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaw) AND (diphosphonates OR Bisphosphonates OR Bisphosphonate)
Historial de Búsqueda		

Evaluación de calidad.

Por medio del sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), fue posible categorizar la calidad de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones encontradas en cada estudio original incluido. Este sistema jerarquiza las investigaciones evaluándolas según criterios en los cuales la calidad de la evidencia puede aumentar o disminuir.

Los criterios que se consideraron para que el nivel de calidad disminuyera fueron:

- Limitaciones en el diseño.
- Inconsistencia de resultados.
- Incertidumbre de evidencia directa.
- Imprecisión de resultados.
- Sesgo de publicación o notificación.

Los criterios que se consideraron para que el nivel de calidad aumentara fueron:

- Fuerte asociación de resultados.
- Muy fuerte asociación de resultados.
- Existencia de gradiente dosis-respuesta.
- Evidencia de que todos los posibles factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado.

Siguiendo los criterios anteriores, los estudios fueron categorizados en niveles de: Alta Calidad, Moderada Calidad, Baja Calidad y Muy Baja Calidad.

En los estudios originales se utilizó también la guía metodológica para el análisis de la literatura médica (OPMER), realizada por el Dr. Mauricio Pierdant Pérez del Departamento de Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en el año 2015. Esta guía tiene como finalidad la evaluación de la calidad metodológica empleada en la elaboración del artículo médico, tomando como base la separación entre lo que es el contenido del artículo y su parte metodológica.

- Objetivo ampliamente descrito.
- Población (adecuado proceso de selección de los sujetos, sin sesgos).
- Metodología (determina variables y su descripción).

- Estadística (análisis adecuado).
- Resultados (determinar si fueron extraídos de un diseño estadístico confiable y adecuado)

A cada criterio evaluado con esta guía se le asigna un valor determinado, se hace la sumatoria y conteo final para obtener un resultado que va de 0 (valor mínimo) a 20 (valor máximo). Dicha evaluación determina si el artículo obtiene más de 15 puntos finales, con al menos 3 determinantes principales presentes, se clasifica como un artículo médico metodológicamente bien estructurado. Por el contrario, si el artículo obtiene entre 11 y 14 puntos, su calidad metodológica está en duda y tendrá que determinarse cuántos determinantes principales están ausentes u, por último, si un artículo tiene menos de 10 puntos de calificación final se considera que carece de solidez metodológica.

Cabe mencionar que el autor de esta revisión recibió una asesoría teórica y práctica por parte del Dr. Pierdant, validando él mismo las evaluaciones que se presentan más adelante en el apartado de Resultados

Resultados.

Para este estudio de revisión, se realizó una búsqueda avanzada en diciembre de 2021 de estudios sobre tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos en las siguientes bases de datos: (pubmed,n: 720, Bvs, n: 556, Up to Date, n: 32, Academic Search Ultimate, n: 22, Spinger Link, n: 3, Medic Latina, n: 5, Wiley On Line Library, n: 2) (Cuadro 1) después de la exclusión de artículos por título y año, obtuvimos (Pubmed n=20, Bvs, n:6, Up to Date, n: 2 , Academic Search, n: 2, Spinger Link, n: 0, Medic Latina, n: 0, Wiley On Line Library, n: 0), posterior a eso se realizó filtros de duplicados y que no conteneran las siguientes palabras : “treatment” “bisphosphonate” “osteonecrosis” nos dio como resultado (Pubmed n=10, Bvs, n:5, Up to Date, n: 0 , Academic Search, n: 0) (cuadro 1), se revisó cada artículo tomando en cuenta criterios de inclusión y exclusión como fueron : estudios que sean en pacientes con osteonecrosis de los maxilares, tipos de estudios como publicaciones académicas, ensayos y estudios clínicos prospectivos retrospectivos, que incluyan tratamiento tanto quirúrgico como conservador en diferentes estadios, publicaciones académicas, ensayos y estudios clínicos, estudios prospectivos y retrospectivos del año 2016 a 2021, publicaciones sobre el tratamiento de la osteonecrosis relacionada a bifosfonatos, estudios en humanos, artículos donde se mencione edad, genero, factores de riesgo, tratamientos, tipo de medicamento y resultados y criterios de exclusión como : artículos publicados antes del 2016, publicaciones no relacionadas al tema, artículos sin metodología, estadística ni resultados, artículos que contengan menos de 10 pacientes, pacientes con otras patologías intraorales asociadas,

estudios invitro o en animales, pacientes menores de 30 años, así como artículos que no contenían objetivos, metodología, estadística, (cuadro 2) dando como resultados (Pubmed, n :5, Bvs, n:2).

De acuerdo con los artículos obtenidos y analizados, podemos observar que se le ha definido a los bifosfonatos como 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. (6) . Y que, por 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. (7)

- 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. (7)

- Bifosfonatos nitrogenados o aminobifosfonatos: Si la cadena lateral está unida al átomo de nitrógeno se llaman aminobifosfonatos, inhiben la farnesil-pirofosfatosintetasa. 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. (7)

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. (7)

La Tabla 1 resume la clasificación de los bifosfonatos, según si son nitrogenados o no o según su forma de administración: AAOMS 2009. (7)

Tabla 1. Clasificación de los bifosfonatos, según si son nitrogenados o no o según su forma de administración.

	Nitrogenados	No Nitrogenados
BF ORALES. Potencia: - Alendronato: 1000 - Risedronato: 5000 - Ibandronato: 10.000 - Etidronato: 1 - Clodronato: 10 - Tiludronato: 50	Alendronato Risedronato Ibandronato.	Etidronato Clodronato Tiludronato
BF INTRAVENOSOS Potencia: -Pamidronato: 1000-5000 -Zolendronato: 10000 - Ibandronato: 10000 _Clodronato: 10	Pamidronato Zolendronato Ibandronato	Clodronato

Tomado de: J Oral Maxillofac Surg. 2009

Mecanismos de acción.

Los bifosfonatos reducen el recambio óseo disminuyendo el número de lugares de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva. Cuando empieza la resorción del hueso, el bifosfonato es liberado y captado por el osteoclasto, deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarios para llevar a cabo la resorción ósea. Los bifosfonatos pueden dividirse en dos tipos en función de su estructura química y mecanismo de acción. (8)

Los bifosfonatos más antiguos y menos potentes son captados por los osteoclastos, acumulándose en su interior e interfiriendo con la activación y diferenciación de células precursoras osteoclasticas en osteoblastos maduros, modificando su adherencia al hueso y originando su apoptosis. Este tipo de bifosfonatos actúan como profármacos que, únicamente tras la absorción intracelular por parte de los osteoblastos, se convierten en metabolitos activos. (8)

Los bifosfonatos más potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintasa, una enzima de la vía de síntesis del colesterol a partir del mevalonato. Estos bifosfonatos contienen nitrógeno y suprimen indirectamente el proceso de geranilgeranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclastica. Esto condiciona que la presencia o no de nitrógeno en su molécula conlleve diferencias de potencia in vitro. (8)

Los bifosfonatos alteran el metabolismo óseo a nivel tisular, celular y molecular. A nivel tisular el efecto principal es disminuir el recambio óseo y diversos

marcadores han demostrado una reducción en la resorción ósea. A nivel celular alterando el reclutamiento, adhesión apoptosis y actividad de los osteoblastos. Y por último a nivel molecular, alterando la función osteoclástica mediante la interacción con receptores de superficie o enzimas intracelulares. También pueden actuar de forma indirecta al estimular la formación de precursores de los osteoblastos, incrementando su número y diferenciación, de modo que se favorece la liberación de sustancias inhibitoras de los osteoclastos (8)

Indicaciones Bifosfonatos.

- 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) (9)

Diagnostico Osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonatos.

La osteonecrosis de los maxilares relacionada con los bisfosfonatos se ha definido como la exposición del hueso de la mandíbula durante más de 8 semanas en un paciente que ha recibido tratamiento actual o previo con un medicamento con bisfosfonatos sin evidencia de malignidad local o radioterapia previa en el sitio. El dolor de mandíbula es el síntoma de presentación habitual, y el hueso expuesto es el signo obvio. La evidencia radiográfica puede incluir esclerosis, formación de secuestros y alvéolos de extracción que no cicatrizan. Radiografías dentales periapicales o panorámicas por lo general brindan evidencia suficiente de osteonecrosis, la tomografía computarizada y la tomografía volumétrica de haz cónico pueden ser útiles. (10)

Signos y síntomas.

Dolor, eritema, inflamación ósea y/o gingival, supuración, trayectorias fistulares intra o extraorales, ulceración de tejidos blandos, movilidad dentaria, parestesia e incluso anestesia, en ausencia de cualquier causa dental/periodontal aparente. (11)

Factores de Riesgo.

Factores locales.

A) Cirugía dentoalveolar

- Extracciones
- Implantes dentales
- Cirugía periapical
- Cirugía periodontal.

Los pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos que se someten a procedimientos dentoalveolares tienen de 5 a 21 veces más riesgo de ONMRB que los pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos que no se someten a procedimientos dentoalveolares. (12)

B) Anatomía Local

B1) Mandibular

- Torus lingual
- Cresta milohioidea

B2) Maxilar

- Torus palatino

Las lesiones se encuentran con mayor frecuencia en la mandíbula que el maxilar superior (2:1) y más frecuentemente, en áreas con mucosas finas que recubren las prominencias óseas, tales como torus, exostosis óseas y el reborde milohioideo.

C) Enfermedades orales concomitantes: abscesos dentales o periodontales. (12)

Factores sistémicos y demográficos.

A) La edad: la edad avanzada se asocia a una mayor prevalencia de ONMRM.

B) El sexo: estadísticamente no se ha relacionado con un mayor riesgo de osteonecrosis.

C) La raza: la raza caucásica tiene un mayor riesgo de MRONJ comparado con la raza negra. (12)

D) Diagnóstico de cáncer con o sin osteoporosis: el tipo de malignidad no está estadísticamente asociado con mayor riesgo de ONMRM, aunque la presencia de metástasis ósea presenta relación según el artículo de Wessel (P=0.051).

(13). Sí se relaciona con mayor riesgo de osteonecrosis los tratamientos coadyuvantes en estos pacientes como los agentes quimioterapéuticos (ciclofosfamida), la eritropoyetina y los esteroides.

E) Tabaco y alcohol: existe una posible relación con el tabaco, pero no con el alcohol según el estudio de Wessel et al.

F) Factores genéticos: se ha demostrado que los polimorfismos en la farnesil pirofosfato sintetasa o en el citocromo del gen P450 CYP2C8 incrementan el riesgo de MRONJ en los pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos.

G) Otros: la diálisis renal, hemoglobina baja, obesidad y diabetes son variables relacionadas con la MRONJ. (14)

Factores relacionados con el fármaco

A) Potencia del bifosfonato: los bifosfonatos intravenosos presentan una mayor potencia que los orales.

B) Duración del tratamiento: a mayor duración del tratamiento, mayor riesgo de MRONJ1. (14)

ESTADIOS DE ONMRB

Los estadios de ONMRB propuestas por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) 2007:

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.

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 fístula 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 fístula 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 extraoral.
- Comunicación oro-nasal y oro-antral.
- Osteólisis que se extiende hacia el borde inferior de la mandíbula o suelo del seno maxilar. (15)

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.

Diferencias Bisfosfonatos orales e intravenosos.

Bifosfonatos orales	Bifosfonatos intravenosos
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 años
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.

Tomado de: Esquema Saad et al 2012, en conjunción con datos recogidos de Picchardo et al 2013.

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. (16)

Inflamación/Infección: son factores de riesgo para 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: Actinomicetes, 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.

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 antiangiogénico. 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. (16)

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. (16)

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. Si el sistema inmune no funciona correctamente, no habrá una defensa bajo condiciones externas adversas. (16) - 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)

Diagnósticos Diferenciales.

Entre los diagnósticos diferenciales de la osteonecrosis de los maxilares asociada a los bifosfonatos tenemos:

Diagnósticos diferenciales de la ONM					
Diagnostico	Osteonecrosis por medicamentos	Osteomielitis	Metástasis	Osteoradionecrosis	Osteosarcoma
Densidad	Lítica, Esclerosa o Mixta	Lítica, Esclerosa o Mixta	Lítica, Esclerosa o Mixta	Lítica, Esclerosa o Mixta	Lítica, Esclerosa o Mixta
Hueso expuesto	Si (No en el estadio 0)	sí o no	No	Si	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 u ondulantes en sol naciente o irregular.	Puede existir: De bordes lisos u ondulantes	Puede existir: De bordes lisos u ondulantes en sol naciente o irregular.

Abramson Z, Lieberman G. Imaging of Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.

Prueba de Telopéptido C-terminal (CTX).

Esta prueba o demuestra una gran efectividad como predictor definitivo de riesgo de padecer osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos, pero es útil para calcular el tiempo en que se debe suspender el medicamento para alcanzar niveles más altos de recambio óseo y disminuir así la posibilidad de padecer ONMRB después de una extracción o cirugía oral. Por lo tanto, es una prueba útil para informar al odontólogo acerca del grado de actividad en el recambio óseo y así poder aconsejar al paciente. (17)

La mayoría (>90%) de los casos de osteonecrosis se han asociado con bisfosfonatos intravenosos, generalmente en pacientes con cáncer que reciben ácido zoledrónico o pamidronato. La incidencia se ha estimado en 1 a 10 por 100 pacientes oncológicos que reciben bisfosfonatos intravenosos y entre 1 por 10 000 a 100 000 pacientes sin cáncer que toman bisfosfonatos orales. La osteonecrosis puede presentarse tan pronto como 1 año después del inicio de los medicamentos intravenosos y 3 años después del inicio de los medicamentos orales, según las comorbilidades médicas y dentales del paciente y otros medicamentos.

El diagnóstico de osteonecrosis se basa en la historia, el examen oral y las imágenes radiográficas. Una vez confirmado, el tratamiento es controvertido. (10)

Prevención.

La AAOMS indica que previo al inicio de un tratamiento con antirresortivos el paciente debe de ser sometido a una revisión bucodental exhaustiva, las piezas dentales que poseen pronóstico dudoso deben de extraerse, todo procedimiento invasivo debe de realizarse, y la salud periodontal del paciente debe estar óptima. Otro aspecto importante es que el farmacéutico que proporciona el medicamento debe de tomarse su tiempo para explicarle al paciente con lujo de detalles la manera correcta de utilizar los antirresortivos y concientizar sobre la importancia de realizarse chequeos dentales profundos previos al tratamiento; así como fomentar las visitas rutinarias al dentista para mantener en un buen estado la cavidad bucal y evitar la necesidad de realizar tratamientos dentales invasivos. (18)

Es aconsejable poseer una guía para el manejo en la consulta odontológica en pacientes que van o están siendo medicados con antirresortivos o antiangiogénicos orales e intravenosos. Es importante seguir una serie de procedimientos preventivos ya que estos ayudan a reducir el riesgo de desarrollar ONMRM. (Tabla) Una buena comunicación entre médico, odontólogo y paciente es importante, pero también la educación al paciente sobre el posible riesgo de desarrollar dicha patología. (18)

Procedimientos preventivos para reducir el riesgo de desarrollar ONMRM.

En el siguiente cuadro se puede observar protocolos que se realiza antes y durante la administración de bifosfonatos, según la AAOMS 2014:

Antes de la administración de medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos	Durante la administración de medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos
<ol style="list-style-type: none">1. Examen radiográfico tanto radiografía panorámica como periapicales2. Eliminar focos de infección para prevenir procedimiento en un futuro cercano:<ul style="list-style-type: none">-Cirugías periodontales-Endodoncia-Exodoncias-Prótesis (eliminar áreas donde está produciendo mayor presión o fricción)-Control de caries.3. Proceso de cicatrización en 1 mes4. Instrucción de higiene oral y motivación5. Terapia antibiótica para pacientes con cáncer6. Controles periódicos7. Estos medicamentos deben iniciar una vez terminado el tratamiento odontológico completo	<ol style="list-style-type: none">1. Examen radiográfico (radiografía panorámica y periapicales)2. Instrucción de higiene oral y motivación3. Control de caries4. Tratamiento endodóntico no quirúrgico si es necesario5. Si los dientes no son restaurables el tratamiento endodóntico no quirúrgico y la amputación de la corona es la mejor opción,6. Si los dientes poseen movilidad grado 1 y 2 la indicación es la ferulización7. Si la movilidad es mayor a 3 existe una alta posibilidad de que la osteonecrosis este presente y el absceso y granulación estén tapando el hueso expuesto. En estos casos la única opción sería la extracción y la terapia antibiótica,

Suspensión farmacológica para la prevención de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos, se recomienda calificar a los pacientes según el

riesgo, los que se encuentran en la categoría de **bajo riesgo** son aquellos que siguen tratamientos con BF orales o BF IV en concentraciones bajas para osteoporosis, osteopenia o enfermedad de Paget, los pacientes de **alto riesgo** son aquellos que están medicados con fármacos IV de altas concentraciones por cáncer, mieloma múltiple y metástasis ósea. (18)

Al enfrentarse ante un paciente que se encuentra bajo terapia farmacológica ya sea con bifosfonato, Denosumab o antiangiogénicos y este precise de procedimientos dentales invasivos, la literatura plantea que: la opción terapéutica sería la suspensión temporal del medicamento, proceso también llamado “vacaciones farmacológicas”, en paciente crónicos con el fin de reducir la probabilidad de efectos secundarios adversos, por tanto, el odontólogo debe solicitar la evaluación y posible interrupción del tratamiento con antirresortivos o antiangiogénicos. En el caso de los Bifosfonatos, diversos autores afirman que la suspensión va a depender del estado sistémico del paciente, sin embargo, se plantean periodos variables de suspensión farmacológica de un día antes, dos meses antes, tres meses antes, tres a seis meses antes y, de uno a dos meses después de la cirugía, dependiendo de la condición del individuo. En aquellos pacientes con terapia antiresortiva que padezcan de osteoporosis u osteopenia se ha generado gran controversia en cuanto a las vacaciones farmacológicas de los Bifosfonatos orales o Denosumab. Para aquellos pacientes con osteoporosis que requieran un procedimiento oral invasivo, se recomienda la suspensión del BF oral o IV al menos tres a cuatro meses antes de la intervención, con el objetivo de evitar la aparición de ONM al permitir que se normalicen los marcadores de resorción ósea y la capacidad de cicatrizar adecuadamente la zona de hueso afectada. (18)

De igual manera, la AAOMS afirma que, aunque los datos no sean suficientes para refutar las vacaciones de los medicamentos, mencionan que sí existe un beneficio en aquellos pacientes osteoporóticos de alto riesgo que estén tomando BF orales, si los medicamentos son suspendidos al menos 2 meses antes de la realización del procedimiento dental invasivo. Al mismo tiempo, el Consejo de Asuntos Científicos de la Asociación Dental Estadounidense realizó una revisión y sugirió que los pacientes que recibían dosis acumuladas más bajas de BF (menor a 2 años) o Denosumab podrían continuar dicha terapia antiresortiva durante el tratamiento dental invasivo. Por otra parte, en el caso de pacientes oncológicos que reciben terapia antiresortiva mensual por vía intravenosa, estos presentan un riesgo mayor de desarrollar ONM después de un procedimiento dental invasivo, por lo tanto, estas técnicas deben evitarse si es posible. En el caso de que se desarrolle osteonecrosis, el oncólogo puede considerar la suspensión de la terapia antiresortiva hasta que se produzca el cierre de los tejidos blandos, según el estado de la enfermedad. Cabe destacar que, a diferencia de los BF, los efectos antirresortivos del Denosumab deben disiparse en su mayoría dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del fármaco. (18)

Por otra parte, los grandes beneficios de esta para la salud general del paciente, debido a que esta previene o reduce los “eventos óseos”, así como el riesgo de fracturas patológicas, teniendo en cuenta que la suspensión medicamentosa no es una medida infalible para la prevención. (18)

Tratamiento.

El tratamiento de la osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos es un desafío y aún no se ha identificado una terapia eficaz y adecuada que mejore sustancialmente el resultado. El tiempo medio hasta la resolución de los síntomas de la osteonecrosis puede ser de hasta 12 meses y depende de la intervención terapéutica específica. (19)

Para las personas con osteonecrosis establecida, el objetivo es controlar la infección, minimizar la progresión de la necrosis y promover la cicatrización de los tejidos. La atención médica estándar es actualmente un tratamiento antiinfeccioso con antibióticos sistémicos o enjuagues antisépticos orales (por ejemplo, clorhexidina), o ambos, y el desbridamiento o resección quirúrgica en estadios más avanzados. Dentro de la terapia no quirúrgica, la curación puede estimularse con pentoxifilina oral y vitamina E, además de la terapia antimicrobiana. Otra opción, es el empleo de cámaras hiperbáricas que implican respirar oxígeno puro en una habitación o la terapia de ozono tópica (OT) para mejorar la curación. La terapia con láser de bajo nivel también se considera un método de tratamiento complementario prometedor para la osteonecrosis. Los tratamientos quirúrgicos pueden incluir un enfoque más conservador, como secuestrectomía y desbridamiento quirúrgico o terapias agresivas, como resecciones del hueso afectado con reconstrucción. Una de las ventajas de utilizar un abordaje quirúrgico más conservador como la secuestrectomía es que debe esperarse una mejor curación, ya que se conservan el periostio y el hueso no afectado. Se denomina profilaxis cualquier intervención (antes o después del comienzo de la terapia con medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos) que tenga como objetivo la prevención de la osteonecrosis. (20)

El tratamiento de la osteonecrosis es cualquier intervención (no quirúrgica, quirúrgica o una combinación de ambas) que tenga como objetivo tratar la osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos clínicamente manifiesta. Entre los ejemplos de intervenciones discutidas en la literatura se incluyen los siguientes:

No Quirúrgico: los tratamientos no quirúrgicos o también conocidos por ser conservadores han demostrado ser viables para el tratamiento de la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos. Sin embargo, no se encuentra bien establecido el tiempo

ideal de la aplicación del tratamiento, existen varias terapias de las que se puede recomendar al paciente según el estadio de agresividad en que se encuentra la patología, van desde enjuagues bucales combinados con antibióticos, hasta terapia con oxígeno hiperbárico, este último presentando una mejoría incrementada cuando se suspende la medicación con bisfosfonatos, enjuagues bucales antisépticos, terapia antibiótica y antifúngica, hormona paratiroidea y teriparatida, pentoxifilina y α -tocoferol, ozonoterapia, terapia de oxígeno hiperbárico, terapia con láser (terapia con láser de bajo nivel), preparaciones de factor de crecimiento derivado de plaquetas, como PRP y PRGF, proteínas morfogenéticas óseas humanas recombinantes (rhBMP). (19)

Quirúrgico: los tratamientos quirúrgicos se describen como los óptimos para el tratamiento de la osteonecrosis por bifosfonatos en estadios avanzados, comprenden realizar legrados para encontrar hueso vascularizado, extirpación de fragmentos móviles, osteotomías marginales o segmentarias que incluyen reconstrucciones óseas complejas, en función de la extensión de la necrosis, desbridamiento quirúrgico, secuestrectomía, resección del hueso de la mandíbula, extracción de dientes dentro del hueso necrótico expuesto. (19)

La Asociación de cirujanos orales y maxilofaciales recomienda el empleo de tratamientos según el estadio clínico de la osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos, y estos son:

Según la AAOMS 2014. Los grados de la osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos.

ESTADIO	TRATAMIENTO.
En riesgo	Se debe informar al paciente que al tomar bifosfonatos existe un riesgo de desarrollar osteonecrosis
Grado 0	Uso de antibioticoterapia y analgésicos.
Grado 1	Uso de colutorios con clorhexidina, seguimiento por 15 días. Educar al paciente sobre la toma de bifosfonatos e instruir si continuar o no con el uso de estos
Grado 2	Antibioticoterapia, uso de colutorios con clorhexidina al 0.12%, uso d analgésicos y desbridamiento quirúrgico para controlar la propagación de la infección.
Grado 3	Antibioticoterapia, analgésicos, uso de colutorios con clorhexidina al 0.12%, desbridamiento quirúrgico o resección

	para el control de la infección y dolor.
--	--

Protocolo Quirúrgico de la Osteonecrosis Mandibular Asociada a Medicamentos.

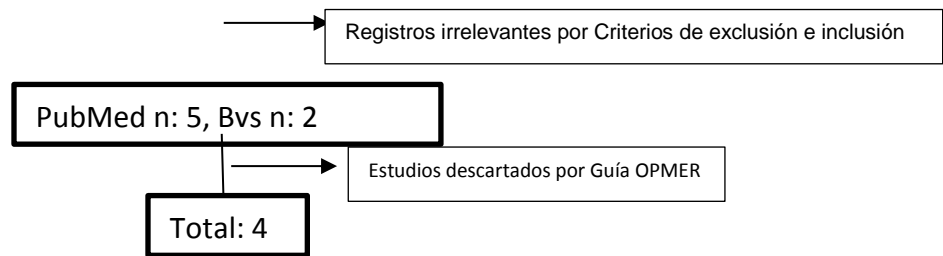
Los tratamientos quirúrgicos incluyen secuestrectomía, desbridamiento, resección, reconstrucción inmediata. El tratamiento quirúrgico también puede incluir la extracción de dientes dentro del hueso necrótico expuesto. Las técnicas quirúrgicas tienen como objetivo eliminar el hueso muerto y acelerar el cierre de la herida. En casos graves, la extracción de partes de la mandíbula permite insertar prótesis de mandíbula sintéticas. (21)

El tratamiento quirúrgico conservador de las lesiones de osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos en pacientes afectados por osteoporosis y que reciben solo bifosfonatos orales, puede representar un enfoque terapéutico válido que determina un alto número de casos de curación completa. Se debe fomentar la cirugía conservadora en las primeras etapas de la osteonecrosis y después del fracaso de la terapia médica. (21)

La AAOMS inicialmente sugirió una estrategia de tratamiento relacionada con el estadio. Recomendaron un tratamiento conservador para las etapas más tempranas de MRONJ (etapa 1 o 2), incluida la administración de antibióticos, el mantenimiento preciso de la higiene bucal con enjuague bucal antibacteriano y el lavado local frecuente. Para la etapa 3 de MRONJ, sugirieron una combinación de terapia antibacteriana y un abordaje quirúrgico para extirpar el tejido necrótico. Aunque algunos estudios mostraron que estas sugerencias eran un enfoque clínicamente válido para las lesiones de MRONJ, recientemente más y más autores han informado resultados más eficientes del tratamiento quirúrgico de pacientes con lesiones de MRONJ en una etapa temprana. En 2017, Coropciuc et al. Concluyó que se podría realizar una terapia quirúrgica mínimamente invasiva en los estadios 1 y 2 de MRONJ para evitar una mayor evolución a estadios avanzados y facilitar la reducción del estadio de la lesión. (19)

Cuadro 4. Tabla complementaria de Resultados.

Fuente de Información	Estrategia de búsqueda	Limites	Resultados	1º Filtrar Ti/ab Zotero	2º Filtro Criterios de Inclusión	3º Filtro Evaluación metodológica	Resultados Desarrollar R E
Pubmed	Búsqueda avanzada	adultos que estén tomando medicamentos asociados a osteonecrosis y en sus diferentes etapas tratados de manera conservadora y quirúrgica.	720	20	10	5	3
Bvs	Búsqueda avanzada	adultos que estén tomando medicamentos asociados a osteonecrosis y en sus diferentes etapas tratados de manera conservadora y quirúrgica.	556	6	5	2	1
Up to date	búsqueda avanzada	adultos que estén tomando medicamentos asociados a osteonecrosis y en sus diferentes etapas tratados de manera conservadora y quirúrgica.	32	2	0	0	
Academic Search	búsqueda avanzada	adultos que estén tomando medicamentos asociados a osteonecrosis y en sus diferentes etapas tratados de manera conservadora y quirúrgica.	22	2	0	0	
Spinger Link	búsqueda avanzada	adultos que estén tomando medicamentos asociados a osteonecrosis y en sus diferentes etapas tratados de manera conservadora y quirúrgica.	3	0	0	0	
Medic Latina	búsqueda avanzada	adultos que estén tomando medicamentos asociados a osteonecrosis y en sus diferentes etapas tratados de manera conservadora y quirúrgica.	5	0	0	0	
Wiley On line library	búsqueda avanzada	adultos que estén tomando medicamentos asociados a osteonecrosis y en sus diferentes etapas tratados de manera conservadora y quirúrgica.	2	0	0	0	



Discusión

Las estrategias de tratamiento de la osteonecrosis por bifosfonatos son controvertidas especialmente en fase inicial, la AAOMS presentó criterios para la estadificación de la enfermedad y los métodos de tratamiento en un documento publicado en 2014. Al tratar a los pacientes en las etapas 1 y 2, recomendaron un tratamiento conservador: tomar antibióticos y enjuagues con clorhexidina, sin embargo, muchos autores han apoyado recientemente el efecto positivo de un tratamiento quirúrgico conservador de la zona afectada, que se espera que alivie los síntomas rápidamente.

En el año 2018 M. Nisi y colaboradores en un estudio retrospectivo con pacientes que tenían osteoporosis y que tomaban bifosfonatos, en este estudio tuvo como objetivo comparar la terapia antibiotica evaluando los resultados y posterior continuar con terapia quirurgica asi mismo evaluando resultados en cada una de sus etapas, dando como resultado a los 6 meses una curacion completa en el 84,9% de los pacientes, 100% para pacientes en estadio I, 87,2 % de resolución de la enfermedad para el estadio II (34 sujetos), 57,1 % para el estadio III (4), a 1 y 2 años de seguimiento, 48 (94,4%) y 45 (96,1%) mostraron una curación completa, los resultados desfavorables fueron los pacientes con enfermedad sistémica como es Artritis reumatoide y los que se encontraban en etapas avanzadas, por el contrario la presencia de secuestro óseo dio un pronóstico positivo, el tratamiento quirúrgico conservador se trata de un desbridamiento posterior a dos semanas después de terapia conservadora que consistía en clorhexidina al 0.12% y antibioticoterapia con amoxicilina más ácido clavulánico 2gr al día, para alérgicos azitromicina 1gr diario, esto solo logro estabilización de las lesiones y alivio del dolor todo esto por dos semanas, para luego terapia quirúrgica conservadora obteniendo un buen resultado al 100% 24 meses posterior, esto coincide con Nobuyuki Kaibuchi en el año 2021 en un estudio retrospectivo en pacientes que aparte de tener osteoporosis también se incluía pacientes con tumores malignos, total 129 pacientes de los cuales se manejó con terapia quirúrgica conservadora con secuestroctomía 58 y 71 con enjuagues y antibióticos como (penicilina, cefem, macrólidos), dando un mejor resultado con terapia quirúrgica conservadora, obteniendo una curación total 40 y 18 estables, en ambas revisiones se analizaron varias variables entre ellas sexo,

edad estadio de la ONM, tipo de medicamento que consume, uso de corticoides, factor desencadenante, y si se hizo o no separación del secuestro, de los cuales concuerda con el estudio retrospectivo de Nisi y Cols, en el que la variable que mostraba mejor resultado era la enfermedad primaria y si hubo separación o no del secuestro, dando mejores resultados los pacientes que presentaban osteoporosis que los que tenían enfermedad metastásica, así como mejores resultados cuando se realizaba secuestroctomía, este estudio coincide al igual que el estudio de Nils y cols, en que nos da buenos resultados en las primeras etapas de la enfermedad, en este estudio igual al anterior también se dejó 2 semanas de tratamiento conservador, posterior quirúrgico, en pacientes que por alguna razón no eran aptos por condiciones generales, se trató totalmente conservador, teniendo resultados no favorables, en otro estudio en el año 2020 por Na Rae Choi y cols, no solo usaron Bifosfonatos orales sino también usaron intravenosos, en pacientes con osteoporosis, el cual se dio buenos resultados, en la mayoría de los pacientes con una tasa de éxito de 94%, los pacientes que tuvieron una tasa de fracaso fueron los que usaron zolendronato y por vía intravenosa, en otra evaluación R.G. Coropciuc en el 2017 en un estudio retrospectivo pero en pacientes con metástasis óseas con enfermedad principal como es cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata metastásico y mieloma múltiple y que tomaban medicamentos antirresortivos vía intravenosa, todos fueron tratados bajo tratamiento médico conservador (enjuagues clorhexidina 0.12% y antibioticoterapia) más cirugía mínimamente invasiva que consistía en secuestroctomía o desbridamiento más Fibrina rica en plaquetas y leucocitos en todas las etapas 1,2 y 3, dando como resultado buen pronóstico solo en los primeros estadios, y no tan buen resultado para el estadio 3, finalmente analizando todos los artículos de revisión se llega a la conclusión que el tratamiento quirúrgico conservador da buenos resultados em las primeras etapas de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos.

A continuación, se explica a detalle los tratamientos propuestos en los artículos seleccionados.

En todos los artículos comenzaron por un tratamiento conservador como antisépticos mediante enjuagues o irrigaciones con clorhexidina 0.12% o 0.2% 3 veces al día, para la sintomatología dolorosa se trató con analgésicos los de preferencia :Ibuprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Diclofenaco, antibióticos los microorganismos que se encuentran con mayor frecuencia en los huesos expuestos son: , Eikenella, Actinomyces, Veillonellas, Moraxella, Fusobacterium, Bacillus, Staphylococcus, Streptococcus, Selenomonas y hasta microorganismos fúngicos como cándida . Todos ellos son sensibles a la penicilina, que es, por lo tanto, el fármaco de elección para el tratamiento no quirúrgico.

Se recomienda Penicilina V potásica 500mg 4 veces al día, o amoxicilina 875 mg con ácido clavulánico 125 mg cada 8 horas ambos por dos semanas, en pacientes alérgicos a penicilina se recomienda levofloxacino 500mg cada 12 o cada 24 hrs , doxiciclina 100mg 1 vez al día , eritromicina 400mg 3 veces al día., o una combinación de ceftriaxona 1gr más metronidazol 500 mg cada 8-12 horas, ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas, todos estos durante 8 a 15 días aproximadamente, el protocolo previa a un procedimiento quirúrgico es indicar 72 a 48 horas antes y 15 días posteriores del procedimiento, para esto también se recomienda el uso de anestésicos sin vasoconstrictor.

Esta revisión sistemática recomienda realizar un desbridamiento, o secuestrectomía y colocar Plasma rico en plaquetas que aportan factores de crecimiento y citoquinas específicas que estimulan la angiogénesis, la diferenciación celular, la producción de colágeno y agentes antiinflamatorios esto sumándole un cierre de los tejidos libre de tensión sin bordes afilados subyacentes de los huesos que podrían conducir a la ruptura de la mucosa, dando en la mayoría de los casos respuesta muy favorable.

Después de un procedimiento quirúrgico conservador se debe realizar seguimiento a la semana, 1 mes, 3 meses, 6 meses, y luego por año.

Otras alternativas

Otra alternativa conservadora, de bajo costo y con resultados prometedores, es el uso de pentoxifilina asociado con vitamina E. Su aplicación fue descrita inicialmente para el tratamiento y prevención de la osteoradionecrosis de los maxilares, es bien tolerada que ha reportado resultados favorables en la resolución de los síntomas y en la cicatrización ósea y de la mucosa oral en pacientes con ONMRB. La pentoxifilina era indicada clásicamente para el tratamiento de la cardiopatía isquémica y claudicación intermitente, ya que mejora

el flujo sanguíneo periférico e induce la acción del factor alfa de necrosis antitumoral (anti-TNF α), inhibiendo así la inflamación y disminuyendo la fibrosis. La vitamina E (tocoferol) es un potente antioxidante que reduce el daño causado por los radicales libres, la inflamación y la fibrosis tisular. En pacientes con enfermedad ósea metastásica o mieloma múltiple, diagnosticados con ONMRB refractaria a los tratamientos habituales, el uso de 400 mg de pentoxifilina y 400 UI de vitamina E, dos veces al día, ha demostrado alivio de los síntomas y neoformación ósea en defectos radiolúcidos de algunos casos.

La terapia de ozono (OT) y la terapia de oxígeno hiperbárico (HBO) pueden estimular la proliferación celular y la curación de tejidos blandos que reducen el dolor. Las aplicaciones láser a baja intensidad (terapia láser de bajo nivel) (LLLT) han sido reportadas en la literatura para el tratamiento de ONMRB. Los efectos bioestimulantes del láser mejoran el proceso reparador, aumentan la matriz inorgánica del hueso y el índice mitótico de los osteoblastos y estimulan el crecimiento linfático y capilar de la sangre. OT, HBO y LLLT se recomiendan en general, además de la terapia médica o quirúrgica: buenos resultados clínicos están probablemente asociados con una mejora de los tratamientos tradicionales por estas terapias adjuntas.

El oxígeno hiperbárico genera especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, que sirven como señal para estimular la angiogénesis y acelerar la tasa de diferenciación de osteoblastos, lo que conduciría a un aumento en la formación de hueso. Clínicamente, el OHB parece ser un complemento útil al tratamiento de la ONMRB. Lamentablemente, aún no hay evidencia suficiente, otros autores indican que el tratamiento con oxígeno hiperbárico no funciona y hay poca evidencia, y no es recomendada en pacientes oncológicos debido a la reproducción celular.

Otras modalidades terapéuticas es el péptido de la hormona paratiroidea recombinante humana conocida como teriparatida. Algunos casos de resolución de ONMRB después de la administración de teriparatida para el tratamiento de la osteoporosis, en estos pacientes los bifosfonatos fueron cambiados a teriparatida.

El tratamiento conservador está indicado y debe continuarse siempre y cuando no se produzca:

- 1- Progresión de la enfermedad.
- 2- Dolor que no está siendo controlado por medios conservadores.
- 3- Paciente oncológico con ONMRB que ha tenido tratamiento discontinuado con bifosfonatos.

El problema principal de la terapia antibacteriana local o sistémica es la falta de resultados clínicos que producen mejoría del absceso, el dolor y la hinchazón, que generalmente son seguidos por una recaída de la infección y los síntomas después de un promedio de tres semanas. Otro aspecto es que estos pacientes son usualmente ancianos y están bajo quimioterapia, están debilitados por neoplasias malignas y, por lo tanto, no son capaces de soportar los efectos secundarios de los programas antibióticos prolongados (a veces permanentes).

Tratamientos Quirúrgicos.

La AAOMS ofrece una postura quirúrgica en el caso de pacientes en estadio 3, proponiendo diferentes intervenciones: resección y colocación de fijación rígida; resección con o sin fijación rígida con reemplazo de tejidos blandos mediante colgajos; resección y reemplazo de tejidos necróticos con colgajos de tejido blando, se recomienda el uso de piezo eléctrico, estos procedimientos son controvertidos por hipoxia tisular y también no todos los pacientes son aptos para procedimientos quirúrgicos debido a su morbilidad, edad o negativa para cirugía, por lo que se puede tratar con terapia quirúrgica conservadora con anestesia local, se puede realizar un desbridamiento o secuestrectomía.

Conclusión

Debido a la evidencia se ha observado que los resultados presentados en esta investigación indican una ligera ventaja del tratamiento quirúrgico conservador como es desbridamiento, secuestroctomía, y curetaje, y como adicional al buen pronóstico, el plasma rico en factores de crecimiento, en comparación del tratamiento solamente conservador como es antibiótico y enjuague bucal, en los primeros estadios 1 y 2 de la osteonecrosis de los maxilares asociado a bifosfonatos, existen aún muchas variables por aclarar y estandarizar como la enfermedad primaria (los que tenían osteoporosis tenían un mejor resultados en comparación con los que tenían enfermedad maligna), la vía de administración de medicamento (los administrados por vía oral tuvieron mejor resultado que los que fueron administrados por vía intravenosa), además, los pacientes con afecciones sistémicas graves pueden no ser adecuados para un tratamiento quirúrgico extenso y no se ha establecido el protocolo de tratamiento para dichos pacientes, para finalizar los datos publicados no son suficientes para confirmar un protocolo de tratamiento específico, aunque los resultados publicados son prometedores. Se necesitan más ensayos clínicos controlados aleatorios prospectivos.

El autor de esta tesis no reporta ningún conflicto de interés.

Esta revisión sistemática no tuvo ningún financiamiento externo.

Bibliografía

1. Avendaño M ZSPA. Diagnóstico temprano de osteonecrosis de la mandíbula relacionada a la medicación (MRONJ). UNIBE. 2020.
2. Neville B, Damm D, Allen Carl CA. Oral and Maxillofacial Pathology. Fourth Edition ed. St Louis, Misuri: Elsevier; 2016.
3. Nisi M KDGSRLGFGM. Conservative surgical treatment of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) lesions in patients affected by osteoporosis exposed to oral bisphosphonates: 24 months follow-up. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2018.
4. M P, A P, C R. Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de. Medigraphic. 2016.
5. Ayala D, Miranda J, Torres Y, A U. Actualización de medicamentos asociados a necrosis avascular de los maxilares. Medigraphic. 2020.
6. Rapado E, Díaz C. Bifosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral Madrid ; 2002.
7. Ruggiero , Dodson , Assael. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009.
8. Vidal M, Medina CTL. Seguridad de los bifosfonatos. Sociedad española del dolor. 2011; 18(1).
9. Ruggiero S, Dodson T, Assael L. merican Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Journal Oral Maxillofacial Surgery. 2009.
10. Regezi J, Sciubba J, Jordan R. Oral Patology Clinical Patologic Correlations. Six ed. St Louis, Missouri: Elsevier; 2012.
11. Moreno H. Osteonecrosis Maxilar inducida por Bisfosfonatos: Epidemiología y caracterizacion clinica. [Online].; 2021. Acceso 27 de Marzo de 2021. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/52380/1/3664MORENOhenry.pdf>.
12. Leite A, Figueiredo P, Melo N. Bisphosphonate Associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology. 2006.
13. Wessel J, Dodson T, Zavras A. Zoledronate, Smoking, and Obesity Are Strong Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66(4).
14. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. Journal Oral Maxillofacial surgery. 2004.
15. Fonca C, Von bischhoffshausen K, Teuber C, Ramirez H. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para prevención y manejo.

Revista Médica Chile. 2020;(148).

16. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, S R. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2017.
17. Lorz P, Varela R. La prueba CTX como evaluador de riesgo en el diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bifosfonatos. *ODOVTOS International Journal of Dental Sciences*. 2015; 1(17).
18. Guelman R, y colaboradores. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y por la Sociedad Argentina de Osteoporosis. 2020; 16(3).
19. Giudice A, Barone S, Diodati F, Antonelli A, Nocini RM. Can surgical management improve resolution of medical related osteonecrosis of the jaw at early stages? A prospective cohort study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020.
20. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster D, Ebeling P, Felsenberg D. 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; 22.
21. Ripamonti C, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni P, Brunelli C, Saibene G. 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*. 2009; 20.
22. Ruggiero S, Dodson T, Assael LA LRM RB. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 1(67).

Anexos.

ANEXO 1. EVALUACIÓN OPMER



I

Objetivo

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Patología/Pacientes/fenómeno a estudiar	¿El objetivo describe de forma adecuada a los pacientes, su patología y la condición clínica en estudio?	
Variable de salida y su medición	¿Se describe de forma adecuada la variable de resultado y se especifica cómo será medida?	
Acción del objetivo	¿El verbo del objetivo permite distinguir el tipo de diseño metodológico?	

II

Población

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Obtención de la población a estudiar	¿Existe una explicación y se justifica la obtención de la muestra en relación al universo de estudio?	
Criterios de selección	¿Se describen de forma adecuada los criterios de inclusión, no inclusión, y en su caso eliminación, de la muestra?	
Cálculo del tamaño muestral	En caso de ser necesario, ¿se describen de forma adecuada los parámetros y la fórmula para calcular el número de pacientes o de repeticiones requeridas?	

III

Metodología

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
VARIABLES y su escala de medición	¿Se describen de forma adecuada las variables y la manera en cómo se medirán?	
Calidad de la medición de las variables	¿Se describen de forma adecuada las evaluaciones de repetibilidad inter e intraobservador para las diferentes variables (Kappa, coeficientes de correlación intraclass y límites de Bland y Altman) ?	
Control de sesgos	¿Se describen de forma adecuada los métodos de aleatorización, de regresión o de ajuste de variables utilizados?	

IV

Estadística

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Normalidad de los datos	¿Se describe de forma adecuada el análisis de la normalidad, o en su caso, el uso de análisis no paramétricos?	
Concordancia de los métodos estadísticos con el objetivo	¿Existe coherencia entre el objetivo (diseño) y las pruebas estadísticas utilizadas?	
Planteamiento de modelos para el control de confundidores	En caso de requerir control de confundidores, ¿se describen de forma adecuada los modelos de regresión empleados y su utilidad para contestar el objetivo y controlar la confusión de las covariables?	

V

Resultados

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Estimador y medición de la precisión	¿Se describe de forma adecuada la diferencia entre los grupos en comparación y se agregan intervalos de confianza?	
Adecuada representación gráfica de los resultados	¿Las gráficas y los cuadros incluidos permiten una fácil interpretación de las características y de las diferencias encontradas; incluyen límites de confianza?	
Concordancia de los resultados con el objetivo	¿La descripción de los resultados resuelven de forma coherente las preguntas y los objetivos planteados en el estudio?	

Para el adecuado llenado de esta guía, se recomienda consultar el manual operativo de la guía OPMER.

PUNTAJE
TOTAL:

--

ANEXO 2. NIVEL DE CALIDAD SISTEMA GRADE

Tabla 2 – Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia	
Niveles de calidad	Definición actual
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado

ANEXO 3. CLASIFICACIÓN NIVEL DE EVIDENCIA GRADE

Tabla 3 – Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE				
Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo	Efecto	Alta
		-1 importante	+1 grande	
Estudios observacionales	Baja	-2 muy importante	+2 muy grande	Moderada
		Inconsistencia	Dosis-respuesta	
		-1 importante	+1 gradiente evidente	
		-2 muy importante	Todos los factores de confusión:	Baja
		No evidencia directa	+1 reducirían el efecto observado	
		-1 importante	+1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	
-2 muy importante				
Imprecisión				
Sesgo de publicación				
-1 probable				
-2 muy probable				