

Resección Ósea Guiada por Fluorescencia en Pacientes con Osteonecrosis Mandibular Asociada a Medicamentos: Scoping Review

Fluorescence-Guided Bone Resection in Patients With Drug-Associated Osteonecrosis of the Mandible: Scoping Review

Joaquín Roco Bazález¹; Ariel Pinto Galleguillos¹ & Jessika Dethlefs Canto²

ROCO, B. J.; PINTO, G. A.; DETHLEFS, C. J. Resección ósea guiada por fluorescencia en pacientes con osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos: scoping review. *Int. J. Odontostomat.*, 16(2):321-330, 2022.

RESUMEN: La osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos (MRONJ) es una enfermedad grave, pero de baja prevalencia en la cual los márgenes quirúrgicos de la resección ósea son determinados clínicamente por el cirujano basado en parámetros subjetivos. Debido a esto, se ha propuesto la resección ósea guiada por fluorescencia. Describir el conocimiento actual sobre la resección ósea guiada por fluorescencia en pacientes con MRONJ. Se realizó Scoping Review, buscando en las bases de datos de Pubmed, ScienceDirect y Web of Science, utilizando los operadores booleanos AND y OR. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión. De 66 artículos iniciales, se seleccionaron 13 que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Actualmente se utiliza la técnica de fluorescencia con tetraciclinas (FT) y autofluorescencia (AF), describiéndose un éxito del 85 a 100 % y 77,3 a 100 % en un tiempo de seguimiento 1 a 12,9 y 4 a 13,1 meses respectivamente. Hubo 100 % de correlación Clínico-Histopatológica para tejido óseo vital y necrótico. La resección ósea guiada por fluorescencia logra discriminar clínicamente entre tejido óseo vital y necrótico, delimitando los márgenes quirúrgicos de la resección y/o desbridamiento basado en parámetros objetivos y reproducibles que permiten estandarizar el procedimiento quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Fluorescencia ósea, resección guiada, osteonecrosis, medicamentos.

INTRODUCCIÓN

La Osteonecrosis Mandibular Asociada a Bifosfonatos (BRONJ) fue descrita por primera vez por Robert Marx en 2003 (Marx *et al.*, 2003) y renombrada en 2014 como osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos (MRONJ; Medication-related osteonecrosis of the jaw) según la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS), definiéndola como hueso necrótico expuesto o sondeado por fístula intra o extraoral en la región maxilofacial, que persiste por al menos 8 semanas en pacientes con tratamiento de medicamentos antirresortivos y/o antiangiogénicos, sin historia de radioterapia ni metástasis mandibular (Ruggiero *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2015).

Es una enfermedad grave de etiología multifactorial, pero de baja prevalencia asociada a pacientes con cáncer, metástasis óseas, osteoporosis y

otras enfermedades en tratamiento con fármacos antirresortivos y/o angiogénicos, en los cuales toma relevancia el medicamento, vía de administración, dosis, y tiempo de uso (Ruggiero *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2015; Aghaloo *et al.*, 2015; Chang *et al.*, 2018). El tratamiento gold standard es la resección ósea en conjunto con terapia antibiótica, ya que permite el control de infecciones, inflamación y dolor a largo plazo, sin embargo, los márgenes quirúrgicos de la resección ósea son determinados clínicamente por el cirujano basados en su experiencia y parámetros subjetivos como el color del hueso, y sangrado de los márgenes, reportándose complicaciones asociadas a una exéresis insuficiente y/o excesiva (Pautke *et al.*, 2009; Ruggiero *et al.*, 2014; Ruggiero, 2015; Khan *et al.*, 2015). En el último tiempo, se ha propuesto la resección ósea guiada por fluorescencia, ya que permitiría la delimitación objetiva de los

¹ Cirujano Dentista, Universidad Andrés Bello. Facultad de Odontología, Viña del Mar, Chile.

² Cirujano Bucal y Maxilofacial, jefe Asignatura de Cirugía y Traumatología Bucal y Maxilofacial, Universidad Andrés Bello, Facultad de Odontología, Viña del Mar, Chile.

márgenes quirúrgicos, mediante la discriminación entre tejido óseo vital y necrótico (Ruggiero, 2015).

El objetivo de este estudio es describir el conocimiento actual sobre la resección ósea guiada por fluorescencia en pacientes con MRONJ.

MATERIAL Y MÉTODO

Este estudio tuvo por diseño una revisión sistemática exploratoria o Scoping Review basado en la extensión de la declaración PRISMA (Tricco *et al.*, 2018).

Se realizó una búsqueda de la literatura electrónica disponible en PubMed, ScienceDirect y Web of Science utilizando los términos médicos MeSh (Medical subjects headings) y/o palabras claves: "Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw", "Medication-associated osteonecrosis of the jaw", "Osteonecrosis of the jaw", "fluorescence guided", "bone resection", "bone surgery", empleando los operadores booleanos OR y AND, visualizándose: ("Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the

jaw") OR ("Medication-associated osteonecrosis of the jaw") OR ("osteonecrosis of the jaw") AND ("fluorescence guided") AND ("bone resection" OR "Bone surgery"). En ScienceDirect no se usó asterisco (*).

Una vez obtenido la totalidad de artículos, se aplicaron criterios de inclusión de tipos de estudios como ensayo clínico controlado, prospectivos, retrospectivos, series de caso, reportes de caso, notas técnicas y estudios preclínicos, que estuvieran en idioma inglés y publicados entre los años 2011 a 2020. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Revisiones, poster, cartas al editor y conferencias.

Cada investigador realizó la búsqueda de manera independiente y los artículos recolectados de la selección primaria se compartieron entre sí para compararlos y verificar si cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. Todos los datos fueron ingresados en una hoja de cálculo Excel para la verificación de éstos y eliminación de posibles errores.

RESULTADOS

Inicialmente se identificaron 66 artículos. Una vez eliminados 14 artículos duplicados, se evaluaron 52 estudios mediante la lectura de título y resumen, descartando 29 de ellos sin relación directa al tema. Luego se procedió a la aplicación de criterios de inclusión y exclusión en los estudios restantes, excluyendo 10 artículos. Finalmente, se incluyeron 13 artículos en el análisis de la síntesis cualitativa, correspondientes a 5 estudios de tipo prospectivos, 2 ensayos clínicos controlados aleatorizados, 2 nota técnicas, 2 estudios retrospectivos, 1 cuasiexperimental y 1 estudio en preclínico (Fig. 1). Los resultados se expresaron en las Tablas I a IV.

De los artículos seleccionados, 6 evaluaron la fluorescencia con tetraciclinas (FT), 5 la autofluorescencia (AF) de los tejidos y 2 realizaron una comparación entre ambas técnicas. Los 13 estudios seleccionados fueron tabulados con base en criterios como autor/año, país, diseño estudio, revista, tipo de técnica, número de pacientes y estadio MRONJ, confirmación histopatológica, y conclusiones (Tabla I).

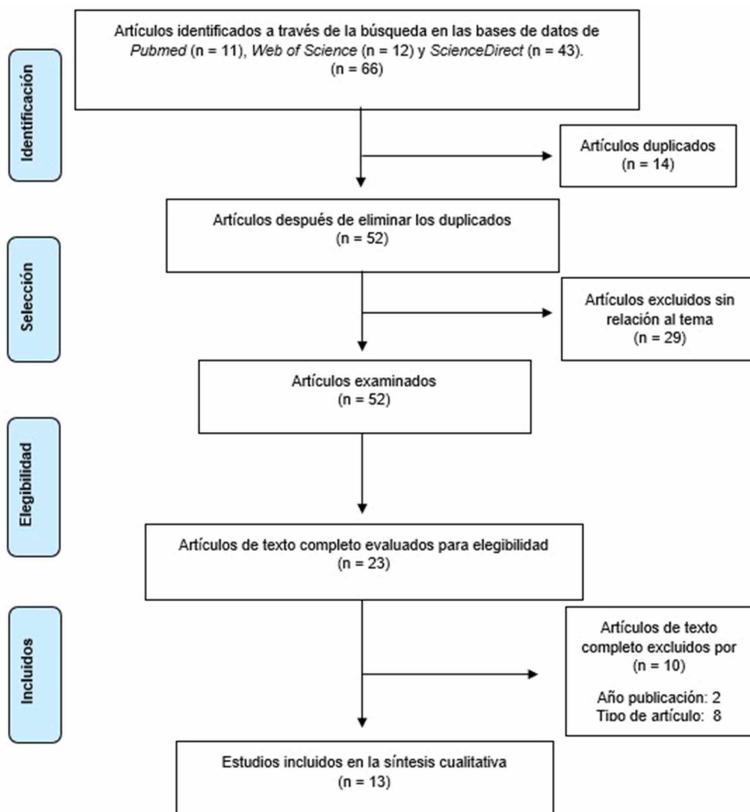


Fig. 1. Diagrama de flujo de recolección de datos adaptada de la declaración PRISMA.

Tabla la. Resumen artículos seleccionados.

| Autor | País | Diseño | Revista | Fluorescencia estudiada | Histo- patología | Padentes / Estadio MRONJ | Conclusiones |
|----------------------------------|----------|---------------------------|---|-------------------------|---------------------|--------------------------------|--|
| Pautke <i>et al.</i> , 2011 | Alemania | Prospectivo Pilot | <i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> | FT | No | 15, Estadio II-III | La resección ósea guiada por fluorescencia puede considerarse un tratamiento eficaz para BRONJ en estadio II y III. |
| Otto <i>et al.</i> , 2013 | Alemania | Prospectivo | <i>Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery</i> | FT | Sí | 2, Estadio II | Con el dispositivo VELScope®, se pueden alcanzar excelentes resultados con respecto a la resección completa de áreas óseas necróticas y un mejor postoperatorio después del cierre de la mucosa y la cicatrización de heridas. |
| Assaf <i>et al.</i> , 2014 | Alemania | Nota técnica | <i>Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery</i> | FT | Sí | 20, Estadio I-III | La fluorescencia se sugiere como técnica prometedora para lograr márgenes óseos libres de tejido necrótico intraoperatoriamente en el de DRONJ. |
| Ristow & Pautke, 2014 | Alemania | Nota técnica | <i>International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> | AF | Sí | 8, Estadio II | Es necesario evaluar si la resección con AF ofrece resultados comparables a FT. Además del uso de autofluorescencia en otras patologías como osteomielitis. |
| Yoshiga <i>et al.</i> , 2015 | Japón | Prospectivo | <i>Osteoporosis International Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery</i> | FT | Sí | 6, estadio I-III | La técnica de fluorescencia ósea con minociclina ofrece un manejo exitoso de BRONJ. |
| Assaf <i>et al.</i> , 2015 | Alemania | Retrospectivo | <i>Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery</i> | AF | Sí | 21, Estadio I-III | La fluorescencia subestimada la verdadera extensión de las lesiones de BRONJ en comparación con SPECT/CT con Tc-99m-MDP. |
| Otto <i>et al.</i> , 2016 | Alemania | Prospectivo | <i>Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery</i> | FT | No | 54, Estadio I-III | La FT es una opción de tratamiento segura y exitosa que se puede considerar para todas las etapas de BRONJ. También parece prometedora para los casos de DRONJ. |
| Ristow <i>et al.</i> , 2017 | Alemania | Ensayo clínico controlado | <i>International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> | AF y FT | Sí | 40, Estadio I-III | No hay diferencias significativas con respecto a la resección ósea guiada con FT y AF. |
| Giudice <i>et al.</i> , 2018 | Italia | Ensayo clínico controlado | <i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> | AF | Sí | 36, Estadio I-III | Se recomienda la resección guiada por fluorescencia, para permitir la eliminación completa del hueso necrótico y prevenir la progresión de BRONJ. |
| Aljohani <i>et al.</i> , 2018 | Alemania | Retrospectivo | <i>Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery</i> | AF | No | 63, Estadio I-III | No hay diferencias significativas con respecto a la resección ósea convencional y AF. |
| Giovannacci <i>et al.</i> , 2019 | Italia | Prospectivo | <i>Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery</i> | AF | Sí | 8, Estadio II-III | La AF parece ser una propiedad prometedora para diferenciar el hueso necrótico del vital durante la cirugía según estudios histopatológicos. |
| Wehrhan <i>et al.</i> , 2019 | Alemania | Cuasi-experimental | <i>Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery</i> | FT | Sí | 10, Estadio III | La resección guiada por fluorescencia representa una herramienta prometedora y útil durante el tratamiento quirúrgico de lesiones de BRONJ. Los hallazgos histopatológicos de la fluorescencia con doxiciclina pueden ser más precisa y definitiva para la eliminación de los márgenes de la resección en comparación con los indicadores clínicos convencionales que se utilizan en la actualidad como áreas de hueso sangrantes. |
| Ristow <i>et al.</i> , 2020 | Alemania | Preclínico | <i>Clinical Investigations</i> | AF y FT | sí | 8, - | No hay diferencias significativas a nivel macro y microscópico entre la AF y FT. |

Tabla Ib. Características demográficas de pacientes con MRONJ.

| Autor | Pacientes | Hombres (n) | Mujeres (n) |
|----------------------------------|-----------|-------------|-------------|
| Pautke <i>et al.</i> , 2011 | 15 | 5 | 10 |
| Otto <i>et al.</i> , 2013 | 2 | - | 2 |
| Assaf <i>et al.</i> , 2014 | 20 | 9 | 11 |
| Ristow & Pautke, 2014 | 8 | 4 | 4 |
| Yoshiga <i>et al.</i> , 2015 | 6 | - | 6 |
| Assaf <i>et al.</i> , 2015 | 21 | 6 | 15 |
| Otto <i>et al.</i> , 2016 | 54 | 22 | 32 |
| Ristow <i>et al.</i> , 2017 | 40 | 14 | 26 |
| Giudice <i>et al.</i> , 2018 | 36 | 15 | 21 |
| Aljohani <i>et al.</i> , 2018 | 63 | 26 | 37 |
| Giovannacci <i>et al.</i> , 2019 | 8 | 2 | 6 |
| Wehrhan <i>et al.</i> , 2019 | 10 | 8 | 2 |
| Total (n/ %) | 283 | 111 (39 %) | 172 (61 %) |

En la actualidad la utilidad de la resección ósea guiada se fundamenta en la capacidad del sistema VELScope® (Visions Enhanced Lesion Scope, LED Dental, White Rock, British Columbia, Canadá) (LED Dental Inc., 2022) para discriminar entre tejido óseo vital y necrótico, permitiendo determinar los márgenes quirúrgicos de la resección en lesiones de II y III. Se postula que la pérdida de fluorescencia se debe a la destrucción de los enlaces cruzados de las fibras de colágeno junto con la ausencia de actividad metabólica típicamente asociada a la forma activa de las enzimas FAD y NADH (Fig. 2).

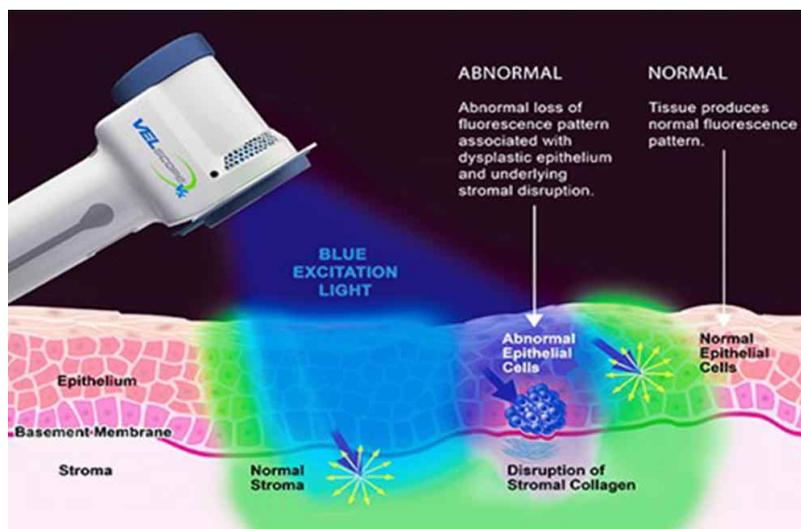


Fig. 2. Esquema de la estimulación de autofluorescencia por VELScope®. Apteryx [Internet]. Última actualización 27, agosto 2019. Disponible en: <https://velscope.com/wp-content/uploads/2022/04/Sell-Sheet-Mar-31-2022-Rev-D.pdf>. [Consultado el 2022]

Por otro lado, se identificaron dos tipos de técnicas de fluorescencia utilizadas a nivel clínico: Fluorescencia estimulada con tetraciclinas (FT) y autofluorescencia (AF). La primera utiliza

específicamente doxiciclina o minociclina, ya que presentan una alta afinidad por el calcio, incorporándose en zonas con altas tasa de remodelado y aposición ósea, características de tejido óseo vital. Por otro lado, la auto-fluorescencia se produce por fluoróforos internos del tejido que como el colágeno, elastina, tejido mineralizado, etc. Ambas técnicas requieren un estímulo luminescente adecuado, que logre estimular la fluorescencia permitiendo la discriminación de los tejidos (Fig. 3).

En la totalidad de artículos, se estudiaron 283 pacientes, correspondientes a 172 (61 %) mujeres y 111 (39 %) hombres, cuyo promedio de edad fue de $70 \pm 4,1$ años. Por otro lado, la enfermedad más prevalente fue el cáncer de mama, afectando 107 (37,8 %) pacientes, seguido del cáncer de próstata en 76 (26,9 %) pacientes, en tercer lugar la osteoporosis en 52 (18,4 %) pacientes y otros (16,9 %). En directa relación, los medicamentos más utilizados para el tratamiento de estas patologías fueron fármacos tipo bifosfonatos (68 %), denosumab (16 %) y finalmente una combinación de éstos (16 %), donde la vía parenteral de tipo endovenosa representó un 74 % en el uso de bifosfonatos y el más usado fue el zoledronato en 131 pacientes (92 %). Estos pacientes desarrollaron en total 332 lesiones de MRONJ, de las cuales 203 (61 %) se presentaron en mandíbula, 89 (27 %) en el maxilar y 16 (10 %) en ambos. En 8 (2 %) lesiones no se reportó la ubicación de éstas. Los estadios de las lesiones reportadas correspondieron a 4 (1 %) en estadio 0, 39 (12 %) en estadio I, 206 (62 %) en estadio II y 83 (25 %) en estadio III.

El 77 % (n= 10) de los estudios realizaron confirmación histopatológica. Las muestras fueron obtenidas por fluorescencia (FT y AF) y de manera convencional, analizando aquellas zonas óseas que clínicamente presentaron hiperfluorescencia, hipofluorescencia o pérdida de ésta. La mayoría analizó las

Tabla IIa. Resumen de casos, porcentaje de éxito y seguimiento por artículo. FT: Fluorescencia con tetraciclinas. AF: Autofluorescencia. HCV: Hueso clínicamente viable.

| Autor | Muestra (n) | Éxito (%) | | | Seguimiento (Meses) |
|----------------------------------|-------------|-----------|--------|--------|---------------------|
| | | FT | AF | HCV | |
| Pautke <i>et al.</i> , 2011 | 15 | 85 % | | | 1 |
| Otto <i>et al.</i> , 2013 | 2 | 100 % | | | 1,5 |
| Assaf <i>et al.</i> , 2014 | 19 | 94,7 % | | | 12 |
| Ristow & Pautke, 2014 | 8 | 100 % | | | 4 |
| Yoshiga <i>et al.</i> , 2015 | 6 | 100 % | | | 12 |
| Assaf <i>et al.</i> , 2015 | 21 | | | | |
| Otto <i>et al.</i> , 2016 | 54 | 86,2 % | | | 12,9 |
| Ristow <i>et al.</i> , 2017 | 40 | 89 % | 94 % | | 12 |
| Giudice <i>et al.</i> , 2018 | 36 | | 93,3 % | 86,7 % | 12 |
| Aljohani <i>et al.</i> , 2018 | 63 | | 77,3 % | 67,7 % | 10,4 |
| Giovannacci <i>et al.</i> , 2019 | 8 | | 100 % | | 13,1 |
| Wehrhan <i>et al.</i> , 2019 | 10 | | | | |
| Ristow <i>et al.</i> , 2020 | 8 | | | | |

Tabla IIb. Características clínicas según estadio de MRONJ.

| Autor | Pacientes | Lesiones (n) | Estadio 0 (n) | Estadio I (n) | Estadio II (n) | Estadio III (n) |
|----------------------------------|-----------|--------------|---------------|---------------|----------------|-----------------|
| Pautke <i>et al.</i> , 2011 | 15 | 20 | | | 15 | 5 |
| Otto <i>et al.</i> , 2013 | 2 | 2 | | | 2 | |
| Assaf <i>et al.</i> , 2014 | 20 | 23 | | 2 | 10 | 11 |
| Ristow & Pautke, 2014 | 8 | 8 | | | 8 | |
| Yoshiga <i>et al.</i> , 2015 | 6 | 7 | | | 4 | 3 |
| Assaf <i>et al.</i> , 2015 | 21 | 29 | | | 16 | 13 |
| Otto <i>et al.</i> , 2016 | 54 | 65 | 1 | 14 | 42 | 8 |
| Ristow <i>et al.</i> , 2017 | 40 | 51 | | 4 | 41 | 6 |
| Giudice <i>et al.</i> , 2018 | 36 | 39 | | 12 | 12 | 15 |
| Aljohani <i>et al.</i> , 2018 | 63 | 69 | 3 | 7 | 49 | 10 |
| Giovannacci <i>et al.</i> , 2019 | 8 | 9 | | | 7 | 2 |
| Wehrhan <i>et al.</i> , 2019 | 10 | 10 | | | | 1 |
| Total (n/ %) | 283 | 332 | 4 (1 %) | 39 (12 %) | 206 (62 %) | 83 (25 %) |

muestras con tinción de hematoxilina-eosina (HE), además de la tinción tricómico de Masson, Sirius Red, inmunohistoquímica para RANKL y TRAP, y tinción de Villanueva respectivamente, reportando un 100 % de correlación clínico-histopatológica entre especímenes de naturaleza vital y necrótica de las zonas hiper e hipofluorescentes o con pérdida de ésta respectivamente (Assaf *et al.*, 2015; Yoshiga *et al.*, 2015; Aljohani *et al.*, 2018; Wehrhan *et al.*, 2019). El tejido óseo vital presentó un patrón osteogénico trabecular, con osteocitos vitales y una alta vascularización entre los espacios trabeculares con una delimitación clara de la zona no afectada (Yoshiga *et al.*, 2015. Giovannacci *et al.*, 2019. Ristow *et al.*, 2020). Por el contrario, en el tejido necrótico se observaron zonas superficiales necróticas irregulares con ausencia de osteoblastos con esclerosis del tejido adyacente, cubiertas focalmente por bacterias, principalmente del género *Actinomyces* spp, apreciándose exudado purulento con

compromiso del espacio medular alternado con leve infiltrado linfocitario (Otto *et al.*, 2013; Assaf *et al.*, 2014, 2015; Yoshiga *et al.*, 2015; Giovannacci *et al.*, 2019).

Finalmente, mediante la tinción de Villanueva se confirmó la captación de tetraciclina en la matriz ósea, validando la teoría que permite aumentar la especificidad de la fluorescencia (Yoshiga *et al.*, 2015). Así mismo, Wehrhan *et al.* (2019) compararon las muestras obtenidas por fluorescencia versus la determinación del cirujano, reportando una mayor cantidad de osteocitos por área (mm²) y fibras colágenas significativamente más altas ($p = 0,028$ y $p=0,041$ respectivamente) en el grupo estudio que el control. Estos resultados permiten aseverar que la utilización de tetraciclinas, fija aquellas áreas óseas vitales, permitiendo de mejor manera su discriminación respecto al tejido óseo necrótico. Así mismo, esta técnica debería ser superior a la AF y resección convencional.

Tabla III. Características clínicas según ubicación de MRONJ.

| Autor | Pacientes | Lesiones (n) | Mandíbula (n) | Maxilar (n) | Ambos (n) |
|----------------------------------|-----------|--------------|---------------|-------------|-----------|
| Pautke <i>et al.</i> , 2011 | 15 | 20 | 11 | 5 | 2 |
| Otto <i>et al.</i> , 2013 | 2 | 2 | 2 | - | - |
| Assaf <i>et al.</i> , 2014 | 20 | 23 | 12 | 5 | 3 |
| *Ristow & Pautke, 2014 | 8 | 8 | - | - | - |
| Yoshiga <i>et al.</i> , 2015 | 6 | 7 | 2 | 3 | 1 |
| Assaf <i>et al.</i> , 2015 | 21 | 29 | 19 | 4 | 3 |
| Otto <i>et al.</i> , 2016 | 54 | 65 | 40 | 25 | - |
| Ristow <i>et al.</i> , 2017 | 40 | 51 | 33 | 18 | - |
| Giudice <i>et al.</i> , 2018 | 36 | 39 | 26 | 7 | 3 |
| Aljohani <i>et al.</i> , 2018 | 63 | 69 | 45 | 18 | 3 |
| Giovannacci <i>et al.</i> , 2019 | 8 | 9 | 7 | - | 1 |
| Wehrhan <i>et al.</i> , 2019 | 10 | 10 | 6 | 4 | - |
| Total (n/ %) | 283 | 332 | 203 (61 %) | 89 (27 %) | 16 (10 %) |

Tabla IV. Rango y promedio edad en años de pacientes con MRONJ.

| Autor | Pacientes | ≤29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-89 | Media |
|----------------------------------|-----------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Pautke <i>et al.</i> , 2011 | 15 | 1 | | 1 | | 8 | 5 | | 63,2 |
| Otto <i>et al.</i> , 2013 | 2 | | | | 1 | 1 | | | 63 |
| Assaf <i>et al.</i> , 2014 | 20 | | | | | 6 | 14 | | 72,5 |
| Ristow & Pautke, 2014 | 8 | | | | | | | | |
| Yoshiga <i>et al.</i> , 2015 | 6 | | | | 1 | 2 | 1 | 2 | 73,5 |
| Assaf <i>et al.</i> , 2015 | 21 | 1 | | 1 | 3 | 7 | 6 | 3 | 66,7 |
| Otto <i>et al.</i> , 2016 | 54 | | | | | | | | 71,4 |
| Ristow <i>et al.</i> , 2017 | 40 | | | | | | | | 71,8 |
| Giudice <i>et al.</i> , 2018 | 36 | | | 1 | 2 | 10 | 17 | 6 | 72,1 |
| Aljohani <i>et al.</i> , 2018 | 63 | | | 1 | 9 | 17 | 27 | 9 | 70 |
| Giovannacci <i>et al.</i> , 2019 | 8 | | | | | 1 | 4 | 3 | 75,5 |
| Wehrhan <i>et al.</i> , 2019 | 10 | | | | 2 | 2 | 4 | 2 | 70,1 |
| Total | 283 | 2 | | 4 | 18 | 54 | 78 | 25 | |

Los resultados expuestos permiten realizar una correlación positiva entre el diagnóstico clínico con uso de fluorescencia y el resultado histopatológico. Por otro lado, se encontró una mayor cantidad de osteocitos y fibras de colágeno por área con diferencias significativas a favor de las muestras obtenidas por fluorescencia, corroborando su capacidad de detección y discriminación entre tejido óseo vital y necrótico.

En relación al éxito quirúrgico, éste fue establecido principalmente por el cierre mucoso de las lesiones de MRONJ y algunos consideraron la ausencia de signos y síntomas asociados como dolor, entumecimiento, infección, etc. Esta información fue analizada respecto a la tasa de éxito y tiempo de seguimiento, reportando un éxito de 85 a 100 % para FT en 1 a 12,9 meses, mientras que para AF un 77,3 % a 100 % en 4 a 13,1 meses y resección convencional sin fluorescencia un 86,7 a 89 % en 4 a 13,1 meses (Tabla II).

Esta técnica representa una innovación que presenta ciertas ventajas y desventajas. Los estudios la mencionan como una herramienta de visualización intraoperatoria válida, especialmente cuando el acceso quirúrgico es limitado, permitiendo determinar con precisión el sitio óseo a tratar. Por el contrario, la principal desventaja descrita, corresponde a la interferencia de la estimulación de la fluorescencia de los tejidos por zonas hemorrágicas debido a la hemoglobina.

DISCUSIÓN

De los tipos de fluorescencia. Aun cuando se utiliza la fluorescencia mediante el uso de tetraciclinas y autofluorescencia de los tejidos, actualmente no se conoce exactamente el mecanismo de acción de ambas (Pautke *et al.*, 2011; Ristow & Pautke, 2014; Otto *et al.*, 2016; Ristow *et al.*, 2020). Se describe que el

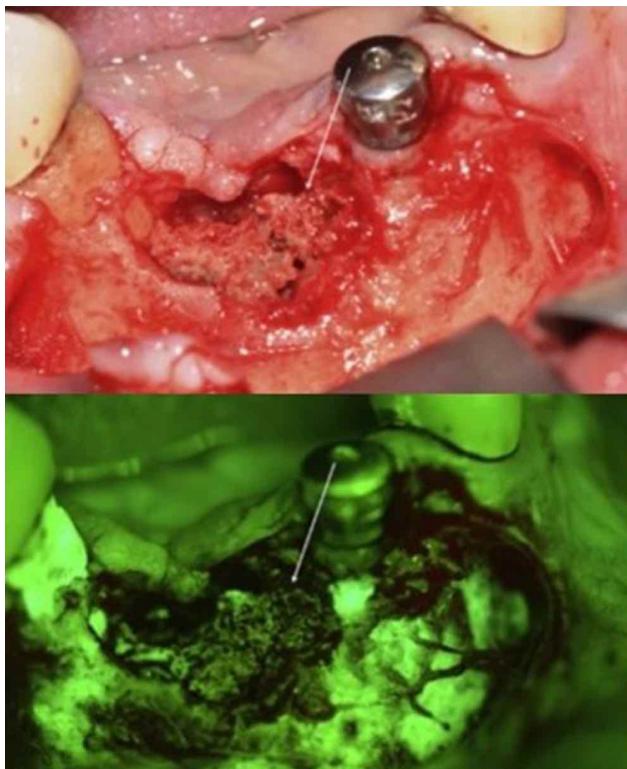


Fig. 3. Lesión de osteonecrosis mandibular en zona de premolares inferiores izquierdos e imagen por autofluorescencia. Imagen modificada de Giudice *et al.*, Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 76(5):982-95, 2018.

desarrollo progresivo de la enfermedad lleva a una degradación del colágeno del tejido óseo y disminución en la síntesis de éste en tejido osteoide, explicando los diferentes grados de fluorescencia observados. En relación al uso de tetraciclinas, los estudios son diversos en cuanto al medicamento utilizado y el esquema de premedicación. Es así como se menciona el uso de doxiciclina y minociclina en dosis empíricas de 100mg vía oral 2 veces al día durante 7 a 10 días, incluso la administración intravenosa (IV) 1 hora antes del procedimiento (Assaf *et al.*, 2014). Así mismo, es interesante destacar que una dosis IV parece ser suficiente para lograr dicho efecto en los tejidos, siendo una excelente alternativa en pacientes que presenten trismus, odinofagia y/o disfagia.

La literatura reporta y sugiere el uso de estas innovadoras técnicas en lesiones orales similares como osteomielitis, osteoradionecrosis y también para desbridamiento en fracturas crónicas del miembro inferior (Rupp *et al.*, 2020; Otto *et al.*, 2021).

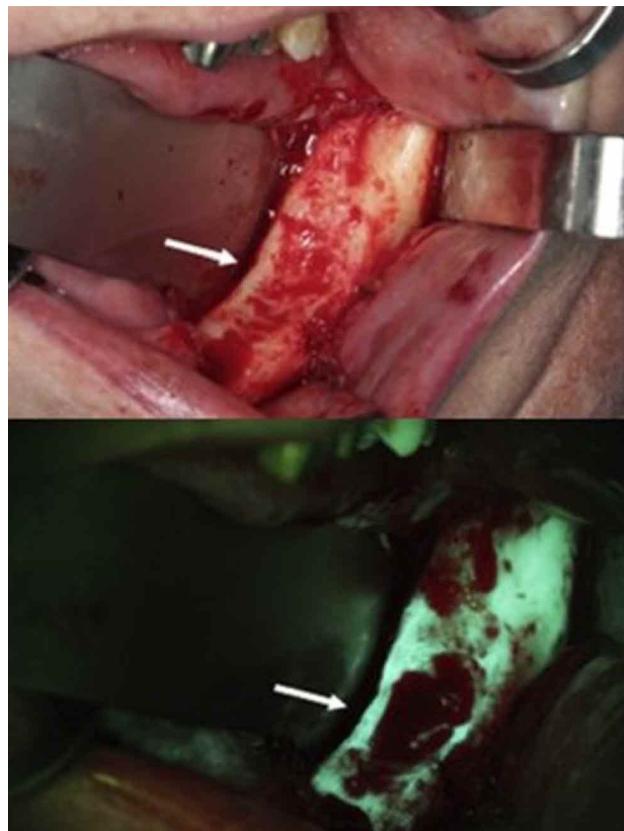


Fig. 4. Interferencia de fluorescencia por zona hemorrágica. Ristow O, Otto S, Geiß C, Kehl V, Berger M, Troeltzsch M, *et al.* Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 46(2):157-66, 2017.

De las características clínicas. Los resultados son coincidentes con la literatura, confirmando una mayor afectación de las mujeres versus hombres, con una edad presentación mayoritariamente entre la 3ra y 4ta década de vida. El cáncer se establece como la enfermedad más prevalente, seguido de la osteoporosis, para las cuales se indican bifosfonatos EV y orales, teniendo un riesgo potencial de MRONJ de hasta 6,7 y 0,2 % respectivamente. Esto explica la mayor cantidad de lesiones en pacientes sometidos a ácido zoledrónico, que es el bifosfonato con mayor potencia farmacológica.

Por otro lado, las lesiones reportadas son similares a lo descrito en la literatura, tanto en ubicación como estadio, siendo más frecuentes en la mandíbula, maxilar y de manera simultánea en ambos huesos. Respecto al estadio, no existen datos que establezcan la frecuencia de estos, sin embargo,

para este estudio la mayor prevalencia fue del estadio II y III. Esto se puede explicar porque la aparición de signos y síntomas clínicos como dolor, movilidad dentaria, eritema, ulceración y otros, pueden tardar desde semanas hasta años en presentar sintomatología.

De la correlación clínico-histopatológica. Los resultados de esta revisión, reportan un 100 % de efectividad de la técnica de fluorescencia a nivel histopatológico, sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela debido al número limitado de muestras obtenidas y las variabilidades de éstas en cuanto al estadio de la lesión y técnica de reconocimiento empleada. Para ahondar más en este punto, si bien estas técnicas logran discriminar la vitalidad del tejido óseo, en un ensayo clínico controlado, se concluye que no hubo diferencia entre ambos grupos, $p > 0,05$ (Ristow *et al.*, 2017). Incluso en un reciente estudio preclínico en cerdos, no se encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas (Ristow *et al.*, 2020).

Es importante destacar que la tinción de Villanueva confirmó la captación de tetraciclina en la matriz ósea, validando la teoría que permite aumentar la especificidad de la fluorescencia (Yoshiga *et al.*, 2015). Estos resultados permiten aseverar que la utilización de tetraciclinas, fija aquellas áreas óseas vitales, permitiendo de mejor manera su discriminación respecto al tejido óseo necrótico. Así mismo, esta técnica debería ser superior a la AF y resección convencional ya que establece un parámetro más objetivo y reproducible.

De la efectividad reportada. Si bien se reporta una alta tasa de éxito para todas las técnicas descritas, es necesario destacar el tamaño muestral de dichos estudios. De esta manera, para el 100 % de efectividad de FT y AF, se estudiaron 2 y 8 pacientes con un tiempo de seguimiento de 1.5 y 4 meses respectivamente (Otto *et al.*, 2013; Giovannacci *et al.*, 2019). Por otro lado, la mayor muestra de FT y AF fue de 54 y 27 pacientes, en los cuales se describió un éxito del 86,2 % y 77,3 % (Giudice *et al.*, 2018; Wehrhan *et al.*, 2019). Otto *et al.* (2021) reportan un éxito similar del 81,7 % para AF. En nuestro estudio, solo Ristow *et al.* (2017) compararon ambas técnicas en 40 pacientes, obteniendo un éxito del 94 % (n=15) AF y 89 % (n=16) FT en 12 meses de seguimiento, sin embargo, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos respecto al cierre mucoso, dolor, signos de infección y entumecimiento ($p > 0,05$).

La interpretación de los resultados expuestos debe ser cautelosa, ya que presentan limitaciones a considerar respecto a la comparación entre los diseños de estudios, tamaño muestral, y variables clínicas como enfermedad de base y medicamento asociado, estadio de MRONJ, tiempo de seguimiento, entre otros factores.

De las ventajas y desventajas reportadas. La técnica de resección ósea guiada por fluorescencia representa una innovación para la detección y discriminación de tejido óseo vital y necrótico. La forma convencional para la decisión del margen quirúrgico se basa en la experiencia del cirujano y el sangrado que se considera signo de hueso vital, sin embargo, un estudio de Pautke *et al.* (2010) sugieren que no hay asociación entre sangrado y vitalidad ósea. Cabe señalar que, en este sentido, esta técnica puede ser útil en casos de difícil acceso, esclerosis ósea del margen quirúrgico y limitar la exéresis de hueso sano.

En relación a la FT, la utilización de tetraciclinas al ser un antibiótico de efecto bacteriostático y de amplio espectro, permite tratar o prevenir infecciones secundarias, representando una ventaja adicional para esta técnica. Por el contrario, una de las principales indicaciones y ventajas de la AF es su uso en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a éstas (Ristow *et al.*, 2017). Así, la AF sería más confiable, ya que no depende del cumplimiento del paciente en la ingesta y/o la biodisponibilidad del fármaco, incluso permitiendo un tratamiento inmediato ya que no requiere medicación previa. Además, puede ser usada como herramienta diagnóstica mediante la detección de lesiones en estadios tempranos de MRONJ.

Por otro lado, la principal desventaja es la hemorragia activa, ya que la hemoglobina provoca interferencia en la fluorescencia del tejido. Este fenómeno se denomina "Banda de Soret", el cual absorbe el espectro de luz visible azul con un peak de longitud de onda a 407 nm, explicando la disminución y/o extinción de las señales de fluorescencia emitidas, dando falsos negativos (Vardapetyan *et al.*, 2010; Giovannacci *et al.*, 2019; Wehrhan *et al.*, 2019; Ristow *et al.*, 2020). Por esta razón necesario prevenir complicaciones vasculares intraoperatorias y en caso que sucedan, realizar las medidas correspondientes al caso para lograr una correcta hemostasia y luego estimular la fluorescencia (Fig. 4).

Se describe como inconveniente de la técnica no permitir la realización simultánea de la resección con la estimulación de fluorescencia, proceso que se

realiza de manera intermitente para poder determinar los márgenes, por lo que se propone el desarrollo de un microscopio de fluorescencia que permita al cirujano visualizar y realizar el procedimiento quirúrgico simultáneamente, solucionando la intermitencia de la técnica (Wehrhan *et al.*, 2019; Ristow *et al.*, 2020). Otra de sus desventajas reportada por la literatura es el alto costo del dispositivo VELScope. Así, Ballardin *et al.* (2018) proponen el uso de una lámpara genérica UV (390-410 nm) como alternativa eficaz y de bajo costo para la fluorescencia ósea, aunque se debe tener presente que el dispositivo ocupado no está aprobado por la FDA para su uso médico.

CONCLUSIÓN

La resección ósea guiada por fluorescencia, es una herramienta útil y eficaz para la determinación objetiva y reproducible de los márgenes de la resección, permitiendo la estandarización del procedimiento quirúrgico. Aunque se reporta un éxito del 100 % para ambas técnicas, estos resultados no son concluyentes debido al diseño y muestra de los estudios. Existe una correlación clínico-histopatológica positiva para ambas técnicas en el diagnóstico de vitalidad y necrosis ósea en el 100 % de las muestras. La principal ventaja y desventaja de las técnicas descritas, corresponde a que permiten tratar lesiones escleróticas donde el acceso quirúrgico es limitado y la interferencia de la estimulación de fluorescencia de los tejidos por zonas hemorrágicas, debido a que la hemoglobina absorbe las señales de fluorescencia emitidas, pudiendo dar falsos negativos.

LIMITACIONES. Las limitaciones de esta investigación incluyen el reducido número de artículos encontrados en las bases de datos producto que es una técnica relativamente nueva. Además, debido a la baja prevalencia de MRONJ y muerte de los pacientes, se hace difícil obtener una muestra representativa.

ROCO, B. J.; PINTO, G. A.; DETHLEFS, C. J. Fluorescence-guided bone resection in patients with drug-associated osteonecrosis of the mandible: scoping review. *Int. J. Odontostomat.*, 16(2):321-330, 2022.

ABSTRACT: Medication-related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a serious but low prevalence disease in which the surgical margins of bone resection are clinically determined by the surgeon based on subjective parameters. Because of this, fluorescence-guided bone

resection has been proposed. The objective of this study is to describe the current knowledge of fluorescence-guided bone resection in patients with MRONJ. Scoping Review was carried out, searching the databases of PubMed, ScienceDirect and Web of Science, using the boolean operator AND and OR. Inclusion and exclusion criteria were applied. Of 66 articles, 13 were selected that met the eligibility criteria. The technique of fluorescence with tetracyclines (FT) and autofluorescence (AF) is used, describing a success of 85 to 100 % and 77.3 to 100 % in 1 to 12.9 and 4 to 13.1 months respectively. There was 100 % Clinical-Histopathological correlation for vital and necrotic bone tissue. Fluorescence-guided bone resection is able to clinically discriminate between vital and necrotic bone tissue, allowing the delimitation of surgical margins based on objective and reproducible parameters. In addition, it allows to standardize the surgical procedure.

KEY WORDS: Bone fluorescence, guided resection, MRONJ, medicaments.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aghaloo, T.; Hazboun, R. & Tetradis, S. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.*, 27(4):489-96, 2015.
- Aljohani, S.; Gaudin, R.; Weiser, J.; Tröltzsch, M.; Ehrenfeld, M.; Kaeppler, G.; Smeets, R. & Otto, S. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 46(9):1515-25, 2018.
- Assaf, A. T.; Zrnc, T. A.; Remus, C. C.; Adam, G.; Zustin, J.; Heiland, M.; Friedrich, R. E. & Derlin, T. Intra-individual comparison of preoperative (99m)Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 43(8):1461-9, 2015.
- Assaf, A. T.; Zrnc, T. A.; Riecke, B.; Wikner, J.; Zustin, J.; Friedrich, R. E.; Heiland, M.; Smeets, R. & Gröbe, A. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 42(5):e157-64, 2014.
- Ballardin, C.; Pereira-Stabile, C. L. & Stabile, G. A. V. Use of a generic violet light in the surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a technical note. *Oral Maxillofac. Surg.*, 22(4):477-81, 2018.
- Chang, J.; Hakam, A. E. & McCauley, L. K. Current understanding of the pathophysiology of osteonecrosis of the jaw. *Curr. Osteoporos. Rep.*, 16(5):584-95, 2018.
- Giovannacci, I.; Vescovi, P.; Magnoni, C.; Corradi, D.; Corcione, L.; Lucchina, A. G.; Mortellaro, C.; Nammour, S. & Meleti, M. Autofluorescence and histopathologic evaluation of medication-related osteonecrosis of the jaws: Perspectives for treatment. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 30(4):1039-43, 2019.
- Giudice, A.; Bennardo, F.; Barone, S.; Antonelli, A.; Figliuzzi, M. M. & Fortunato, L. Can autofluorescence guide surgeons in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A prospective feasibility study. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 76(5):982-95, 2018.

- Khan, A. A.; Morrison, A.; Hanley, D. A.; Felsenberg, D.; McCauley, L. K.; O’Ryan, F.; Reid, I. R.; Ruggiero, S. L.; Taguchi, A.; Tetradis, S.; *et al.* Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J. Bone Miner. Res.*, 30(1):3-23, 2015.
- LED Dental Inc. *Esquema de la estimulación de autofluorescencia por VELScope®. LED Dental Inc.*, Toronto, 2022. Disponible en: <https://velscope.com/wp-content/uploads/2022/04/Sell-Sheet-Mar-31-2022-Rev-D.pdf>
- Marx, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 61(9):1115-7, 2003.
- Otto, S.; Baumann, S.; Ehrenfeld, M. & Pautke, C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 41(7):694-8, 2013.
- Otto, S.; Ristow, O.; Pache, C.; Troeltzsch, M.; Fliefel, R.; Ehrenfeld, M. & Pautke, C. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 44(8):1073-80, 2016.
- Otto, S.; Schnödt, E. M.; Haidari, S.; Brunner, T. F.; Aljohani, S.; Mosleh, M.; Ristow, O.; Troeltzsch, M.; Pautke, C.; Ehrenfeld, M.; *et al.* Autofluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective single-center study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 131(5):519-26, 2021.
- Pautke, C.; Bauer, F.; Bissinger, O.; Tischer, T.; Kreutzer, K.; Steiner, T.; Weitz, J.; Otto, S.; Wolff, K. D.; Stürzenbaum, S. R.; *et al.* Tetracycline Bone Fluorescence: A Valuable Marker for Osteonecrosis Characterization and Therapy. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 68(1):125-9, 2010.
- Pautke, C.; Bauer, F.; Otto, S.; Tischer, T.; Steiner, T.; Weitz, J.; Kreutzer, K.; Hohlweg-Majert, B.; Wolff, K. D.; Hafner S.; *et al.* Fluorescence-guided boneresection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: First clinical results of a prospective pilot study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 69(1):84-91, 2011.
- Pautke, C.; Bauer, F.; Tischer, T.; Kreutzer, K.; Weitz, J.; Kesting, M.; Hölzle, F.; Kol, A.; Stürzenbaum, S. R. & Wolff, K. D. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 67(3):471-6, 2009.
- Ristow, O. & Pautke, C. Auto-fluorescence of the bone and its use for delineation of bone necrosis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 43(11):1391-3, 2014.
- Ristow, O.; Nehrbass, D.; Zeiter, S.; Arens, D.; Moratin, J.; Pautke, C.; Hoffmann, J.; Freudlsperger, C. & Otto, S. Differences between auto-fluorescence and tetracycline-fluorescence in medication-related osteonecrosis of the jaw—a preclinical proof of concept study in the mini-pig. *Clin. Oral Investig.*, 24(12):4625-37, 2020.
- Ristow, O.; Otto, S.; Geiß, C.; Kehl, V.; Berger, M.; Troeltzsch, M.; Koerd, S.; Hohlweg-Majert, B.; Freudlsperger, C. & Pautke, C. Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 46(2):157-66, 2017.
- Ruggiero, S. L. Diagnosis and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.*, 27(4):479-87, 2015.
- Ruggiero, S. L.; Dodson, T. B.; Fantasia, J.; Goodday, R.; Aghaloo, T.; Mehrotra, B.; O’Ryan, F. & American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 72(10):1938-56, 2014.
- Rupp, M.; Henssler, L.; Brochhausen, C.; Zustin, J.; Geis, S.; Pfeifer, C.; Alt, V. & Kerschbaum, M. Can necrotic bone be objectively identified in chronic fracture related infections? - First clinical experience with an intraoperative fluorescence imaging technique. *Injury*, 51(11):2541-5, 2020.
- Tricco, A. C.; Lillie, E.; Zarin, W.; O’Brien, K. K.; Colquhoun, H.; Levac, D.; Moher, D.; Peters, M. D. J.; Horsley, T.; Weeks, L.; *et al.* PRISMA extension forscoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann. Intern. Med.*, 169(7):467-73, 2018.
- Vardapetyan, H. R.; Martirosyan, A. S.; Tiratsuyan, S. G. & Hovhannisyan, A. A. Interaction between hypericin and hemoglobin. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 101(1):53-8, 2010.
- Wehrhan, F.; Weber, M.; Neukam, F. W.; Geppert, C. I.; Kesting, M. & Preidl, R. H. M. Fluorescence-guided bone resection: A histological analysis in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 47(10):1600-7, 2019.
- Yoshiga, D.; Sasaguri, M.; Matsuo, K.; Kokuryou, S.; Habu, M.; Oda, M.; Kodama, M.; Tsurushima, H.; Sakaguchi, O.; Sakurai, T.; *et al.* Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging using Visually Enhanced Lesion Scope in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and pathological evaluation. *Osteoporos Int.*, 26(7):1997-2006, 2015.

Dirección para correspondencia
Joaquín Alexis Roco Bazáez
Universidad Andrés Bello
Facultad de Odontología
Sede Viña del Mar
Viña del Mar
CHILE

E-mail: dr.rocobazaez@gmail.com