



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

OSTEONECROSIS BUCAL ASOCIADA
AL USO DE BISFOSFONATOS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

FABIOLA COLÍN ROMERO

TUTORA: MTRA. ANA PATRICIA VARGAS CASILLAS

Saben! Cuando comencé a hacer la tesina pensaba que nunca la terminaría a tiempo incluso imagine que cuando tuviera que redactar las dedicatorias esa sería la parte más fácil y no está resultando así. Pero bueno hay que comenzar...

Pa, quién iba pensar que el tiempo pasaría no crees? ya no tengo cinco años, gracias por ser como mi héroe por quererme como lo haces y por siempre pensar en mí cuando me he tenido que quedar en casa. Si alguien me ha echado porras y me ha apoyado incondicionalmente eres tú. Nunca olvidare esas lecciones de defensa personal.

Ma, cualquier cosa que pueda decir de ti es realmente poco a todo lo que eres en realidad. Un día me dijiste: "si vas a hacer las cosas, hazlas bien si no mejor no las hagas", aunque no lo parezca desde ese momento en cada cosa que realizo intento seguir esta que para mí se ha convertido como en un principio. Sin tu apoyo hoy no podría estar aquí gracias por creer y confiar en mí. Después de tantos dolores de cabeza y aunque seguramente faltan mas hoy puedo darte un poco de alegría.

A los dos por ser el mejor equipo que conozco, han sido ejemplo de trabajo, fuerza, responsabilidad, libertad, rectitud e integridad si puedo decir que admiro a alguien es a ustedes, quien nos ha enseñado a luchar por lo que creemos y así mismo cumplir nuestros sueños esta tesina es para ustedes. Los quiero.

Hermanastra, "estaba yo contigo y sigo estando, mi esencia se queda contigo" te suena?... después de hoy ya voy a poder dormir como tú. Ya verás un día voy a inventar algo! aunque me tiras de loca. Si hay algo de soñadora en mí solo es porque me lo has pegado, eres mi bufón favorito y siempre te voy a contratar para mis fiestas porque sí que me haces reír.

Flaco, a ti que puedo decirte, si cuando éramos niños y te pegaba mi mamá yo quería llorar y en ocasiones si lo hice, siempre admire la capacidad que tenias para aprenderte las cosas tan solo con leerlas una vez. Solo puedo decirte que siempre estaré cuando me necesites.

Papá Nico, Mamá Mica, Mami Rosa, Chucho, Graciela, aunque algunos de ustedes ya no estén para ver este logro también esto es para ustedes si pudieran estar aquí creo que estarían felices como yo.

Mami, gracias por firmas mis exámenes reprobados cinco minutos antes de entrar a la escuela que sería de mi si en ese momento no lo hubieras hecho... ah! **Tío Toño y Tío Guicho** quienes siempre han estado compartiendo cada uno de nuestros logros y con quienes siempre festejaremos los mejores momentos.

Samuel, gracias por estar en momentos importantes por los momentos que hemos vivido y por darnos la alegría de tener a esos dos chamacos increíbles; **Axel** un día seré rica y millonaria ya lo veras viajaremos y conoceremos muchos lugares, y la brujilda **Saye** a quien le encanta molestar me y que habla sin parar ¡ya termine de escribir mi libro!, sin ustedes mi vida no tendría tantas risas seria un poco aburrida y no tendría a quien molestar yo también.

Usted, como olvidar que me ayudaste a entender una de las partes más importantes en esta tesina, me tuviste paciencia, fuiste parte fundamental este tiempo cuando ya estaba que no podía mas siempre estuviste ahí, me hiciste reír para desestresarme, usted gracias por seguir aquí la mejor parte creo que ya la sabes.

A mis **amigos. Elena** a pesar de las diferencias que pueda haber siempre estaré aquí, nunca voy a olvidar todas las veces que me defendiste o que me explicabas cosas que no entendía, nunca imagine que en ti encontraría a mi mejor amiga, eres una de las personas que mejor puede entenderme y con quien se siempre puedo contar. **Jou**, tu sí que nos hiciste sufrir, eres como la parte sensata de nosotras, a ti doctora puedo decirte que siempre puedes contar conmigo gracias por todos los momentos que compartimos, las platicas y porque ante todo sigues aquí. **Deny** sin ti definitivamente mi paso por la facultad no hubiera sido el mismo, como olvidar tus gritos y manoteos de felicidad, o la sonrisa que siempre tienes aun en los peores momentos, a quien hubiera arremedado si no era ti con tu forma de hablar o caminar sabes que no era mala onda. A ustedes tres de verdad se les quiere. No puedo olvidar a **Gabriel** después de todo siempre estaremos juntos, oye! por fin termine, **Grecia**, siempre recordare los días en que nos íbamos a tu casa en Coyoacan, **Fabián** eres de lo peor aun así gracias por siempre responder mis dudas.

A la universidad gracias por haberme adoptado como parte del equipo desde mis comienzos como preparatoriana “Prepa 5 eres la mejor”, “Facultad de Odontología” me has dado una carrera, amigos y algo increíble...



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
---------------------------	----------

I DESCRIPCIÓN ANATOMO-FISIOLÓGICA DEL HUESO.

1. Tejido óseo.....	9
2. Clasificación morfológica del hueso.	
2.1 Hueso laminar.	
2.1.1 Hueso maduro.....	10
• Compacto o denso.....	11
• Esponjoso o trabecular.....	11
2.1.2 Hueso inmaduro.....	12
3. Matriz ósea.....	13
3.1 Matriz inorgánica.....	14
3.2 Matriz orgánica.....	15
3.2.1 Componente fibrilar.....	15
3.2.2 Componente no fibrilar.....	16
4. Células óseas.....	17
4.1 Células osteoprogenitoras.....	18
4.2 Osteoblasto.....	18
4.3 Osteocito.....	20
4.4 Células de revestimiento.....	21
4.5 Osteoclasto.....	21
5. Tipos de osificación.....	23
5.1 Osificación intramembranosa.....	23
5.2 Osificación endocondral.....	24
6. Remodelado óseo.....	25
7. Función del hueso.....	27

II BISFOSFONATOS

1.	Introducción de los bisfosfonatos en la industria farmacéutica	29
2.	Estructura química.	31
3.	Variedades de los bisfosfonatos según su estructura molecular.	32
4.	Variedad de los bisfosfonatos según su potencia y eficacia . .	33
5.	Mecanismos de acción.	35
6.	Farmacocinética.	36
7.	Indicaciones terapéuticas.	36
8.	Contraindicaciones.	37
9.	Precauciones.	38
10.	Reacciones adversas.	38

III OSTEONECROSIS BUCAL ASOCIADA AL USO DE BISFOSFONATOS

1.	Osteonecrosis	41
2.	Aspectos generales de la osteonecrosis bucal	43
3.	Osteonecrosis bucal asociada a bisfosfonatos	44
3.1	Factores de riesgo.	44
4.	Sitios de mayor frecuencia.	46
5.	Diagnóstico	
5.1.	Manifestaciones clínicas.	49
5.2.	Manifestaciones radiográficas.	49
5.3.	Manifestaciones microscópicas	50
6.	Prevención y tratamiento de la osteonecrosis bucal asociada al uso de bisfosfonatos	

6.1	Antes del tratamiento con bisfosfonatos.	50
6.2	Durante el tratamiento con bisfosfonatos.	51
6.2.1	Pacientes asintomáticos con bisfosfonatos intravenosos	52
6.2.2	Pacientes asintomáticos con bisfosfonatos orales.	53
6.3	Pacientes con osteonecrosis establecida.	54
	CONCLUSIONES	56
	FUENTES DE INFORMACIÓN.	57

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha descrito una nueva complicación como parte del tratamiento de diversas patologías (mieloma múltiple, metástasis de cáncer de mama y próstata, osteoporosis, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget), la **osteonecrosis de los maxilares**. En todos los casos el único factor en común fue el uso de bisfosfonatos.

El principal efecto farmacológico de los bisfosfonatos es la inhibición de la resorción ósea, mediante una disminución de la actividad de los osteoclastos, sin intervenir en la formación y mineralización del hueso.

Según Marx y Ruggiero¹ la aparición de osteonecrosis en los maxilares se debe a que presentan un mayor aporte vascular y un remodelado óseo más rápido debido a la estimulación mecánica que producen los dientes.

Desde el año 2003 se han publicado en la literatura series de casos en las que podría existir una posible relación entre los bisfosfonatos y la aparición de osteonecrosis a nivel de los maxilares.

En el 2004 la empresa Novartis junto con la FDA (*Food and Drug Administration*) realizan un comunicado alertando sobre el posible efecto de los bisfosfonatos sobre la cavidad bucal modificando así las recomendaciones.

I. DESCRIPCIÓN ANATOMO-FISIOLÓGICA DEL HUESO.

1. Tejido óseo

El tejido óseo es un tejido mineralizado que se caracteriza por tener una matriz extracelular mineralizada y células especiales: osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos, células de revestimiento y osteoclastos. Dichas células actúan de manera coordinada en la fabricación, conservación y remodelación de hueso.²

3

El hueso es el único tejido del organismo capaz de regenerarse tras un trauma, es un tejido dinámico en constante formación y reabsorción, a este proceso se le denomina remodelado.⁴

El principal componente orgánico de la matriz ósea es el colágeno tipo I que se localiza dentro de la sustancia fundamental amorfa. En cuanto a la porción mineral o inorgánica está presente principalmente el fosfato de calcio en forma de cristales de hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

El hueso está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada. La disposición de estas laminillas es la que determinará que el hueso sea cortical o esponjoso. El hueso cortical o compacto se estructura por medio de conductos de Havers recubiertos de laminillas en disposición concéntrica. El hueso esponjoso lo constituyen laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades areolares en cuyo interior encuentra la medula ósea.³

Aunado a las funciones de sostén y protección, el hueso tiene una función muy importante que es la regulación estricta de los niveles homeostáticos de iones minerales en los líquidos corporales (contractura muscular, conducción nerviosa etc.).^{2, 5}

2. Clasificación morfológica del hueso.

2.1 Hueso laminar

2.1.1 Hueso maduro

El hueso maduro está compuesto por unidades cilíndricas llamadas **osteonas** o **sistema de Havers**. Consisten en laminillas concéntricas de matriz ósea alrededor de un conducto central, el **conducto de Havers** (conducto osteónico), contiene vasos y nervios. Los conductillos que en su interior presentan prolongaciones de los osteocitos en general se disponen siguiendo un modelo radial respecto al conducto. El sistema de canalículos que se abre en el sistema de Havers sirve para el intercambio de sustancias entre los osteocitos y los vasos sanguíneos. Entre las osteonas hay restos de laminillas antiguas que reciben el nombre de laminillas intersticiales, debido a esto el hueso maduro recibe también el nombre de **hueso laminar**. El hueso laminar de una osteona es paralelo al eje longitudinal del hueso. Las **laminillas circunferenciales** siguen la totalidad de la circunferencia interna y externa de la diáfisis de un hueso largo. **Los conductos de Volkman** (conductos perforantes) son túneles en el hueso laminar a través de los cuales pasan vasos sanguíneos y nervios desde la superficie perióstica y endóstica para alcanzar los conductos de Havers además de conectar a estos entre sí. La irrigación sanguínea de la diáfisis en los huesos largos está dada principalmente por arterias que entran en la cavidad medular a través de los agujeros nutricios. La sangre que nutre el tejido óseo sale de la cavidad medular, atraviesa el hueso y luego lo abandona por medio de las venas periósticas, por lo que el flujo es centrifugo. Los conductos de Volkman proveen la vía de entrada principal de los vasos que atraviesan el tejido óseo compacto.⁶

- Hueso compacto o denso

Es una sustancia compacta sin espacios visibles o hueso cortical. Posee una estructura dura y predomina la matriz ósea. Aquí se localizan los osteocitos dentro de las lagunas alrededor de los conductos de Havers formando los sistemas de Havers u osteonas corticales. Otro sistema de canales conductores de vasos son los conductos de Volkmann, que comunican los conductos de Havers entre sí y con la superficie externa e interna del hueso. Este hueso provee rigidez y soporte ya que forma una capa exterior sólida sobre los huesos. Fig. 1

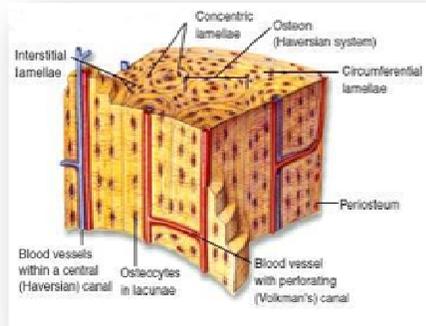


Fig.1 Hueso compacto.⁷

- Hueso esponjoso

Está compuesto por finos listones u hojas que se entrecruzan en distintas direcciones y forman un reticulado esponjoso en forma de redes caracterizado por trabéculas, en donde se encuentran los osteocitos. Actúa como andamio, provee rigidez y soporte a la mayoría del hueso compacto. Fig. 2.⁵

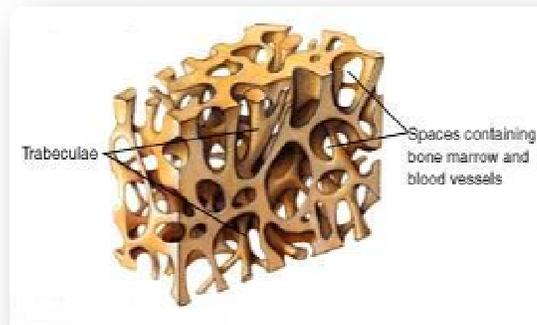


Fig. 2 Hueso esponjoso.⁷

2.1.2 Hueso Inmaduro

Es aquel tejido que se forma primero en el esqueleto de un feto en desarrollo.

- No exhibe un aspecto laminar organizado. Por la disposición de sus fibras colágenas que se encuentran entrelazadas, denominado “no laminar”.
- Contiene una cantidad relativamente mayor de células por unidad de volumen que el hueso maduro.
- Las células tienden a distribuirse al azar.
- Posee más sustancia fundamental.
- Se forma con mayor rapidez.⁶

3. Matriz ósea.

Formada por la porción extracelular, es rica en sales minerales. La matriz ósea es un material moderadamente hidratado, el 10% de su contenido es agua. El restante 90% está formado por un 70% de *matriz inorgánica*: sales minerales principalmente en forma de cristales y 30% lo forma la *matriz orgánica*, que a su vez está constituida en un 95% por el componente fibrilar representado por colágeno, el 5% restante lo forman el componente no fibrilar: biomoléculas regulatorias y carbohidratos. Fig. 3.⁵

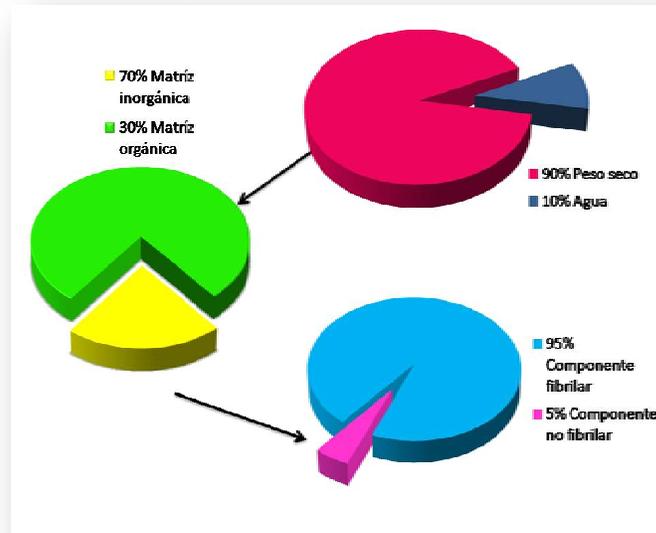


Fig. 3 Composición de la matriz ósea.⁵

3.1 Matriz inorgánica.

Se encuentra constituida por cristales muy pequeños y planos cuyo principal componente es la "hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$ " con 3 nm de espesor y una longitud de 64 nm aproximadamente. Los cristales se disponen en paralelo, en relación estrecha con las fibras de colágeno. Fig. 4.

En los espacios que se encuentran entre los cristales hay agua y macromoléculas orgánicas. Además es posible encontrar aniones citrato, fluoruro, cloruro, cationes de magnesio, sodio, potasio, estroncio, hierro, zinc.⁵

Los cristales se incrustan entre las fibras de colágeno para formar un material que reúne las características de rigidez, flexibilidad y resistencia.⁸

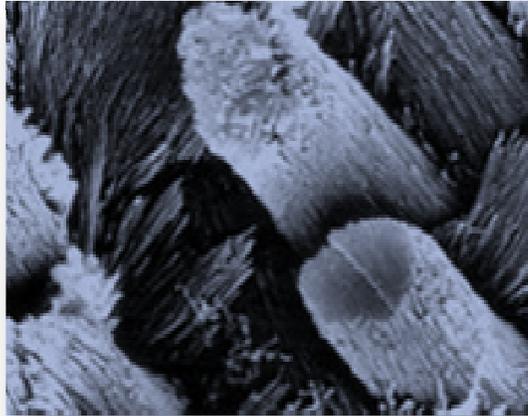


Fig.4 Cristales de hidroxiapatita vistos a través de microscopio electrónico de barrido.⁹

3.2 Matriz orgánica

Se encuentra constituida principalmente por dos componentes: fibrilar y no fibrilar. Sus propiedades de elasticidad y resistencia a la tracción dependen del colágeno.⁵

3.2.1 Componente fibrilar

Representando el 95% de la matriz inorgánica está formado por **colágena** tipo I, el restante 5% lo constituyen proteínas no colágenas específicas: osteocalcina, osteonectina, fosfoproteínas, proteoglicanos.⁴

El colágeno tiene una composición especial de aminoácidos: la glicina representa el componente principal; prolina e hidroxiprolina los aminoácidos restantes se encuentran presentes en menor cantidad o ausentes.⁵

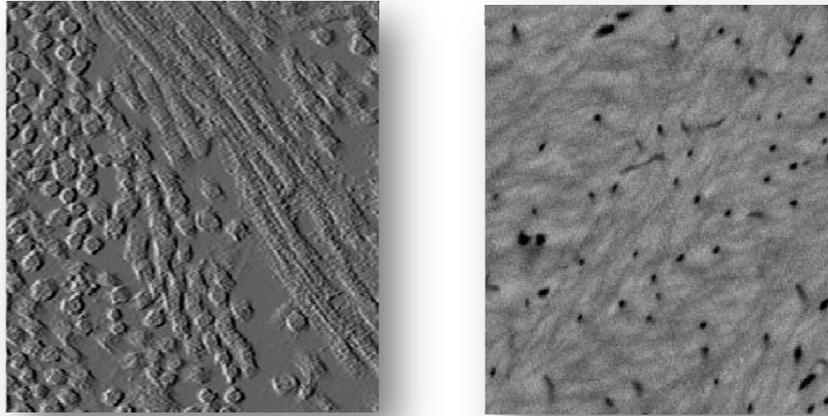


Fig. 5 Fibras de colágeno, vistas a través de microscopio electrónico de barrido.¹⁰

Las moléculas de colágena se unen entre sí a lo largo del eje mayor con enlaces transversales que forman fibrillas colágenas, estructuras filamentosas que proveen un adecuado soporte a todo tejido conjuntivo. El colágeno está sumergido en la matriz mineral con la función principal de brindar resistencia mecánica, permite que se apliquen cargas sin que haya fractura. Fig.5.⁵

3.2.2 Componente no fibrilar.

También conocido como “*componente amorfo*”, se encuentra constituido por moléculas proteicas y glucídicas, en forma de glicoproteínas las que pueden ser: proteoglicanos, osteocalcina, osteonectina, sialoproteínas y algunas seroproteínas, formando un 63% de la componente no fibrilar, la mayoría de estas moléculas son sintetizadas y secretadas por los osteoblastos durante su deposición, otras llegan al torrente sanguíneo. Con la mineralización del osteoide las moléculas quedan atrapadas en el tejido óseo. Fig. 6.⁵

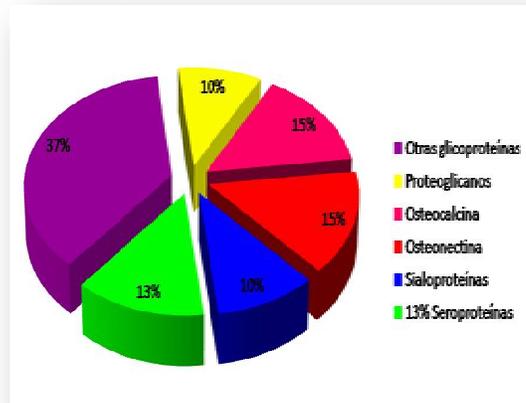


Fig. 6 Matriz amorfa del hueso.⁵

- *Proteoglicanos*: están involucrados en el control de la formación y la extensión de las fibrillas colágenas.
- *Osteocalcina*: bloquea la transmisión de la fase mineral que anticipa la formación de hidroxiapatita e inhibe la precipitación en caso de soluciones saturadas de iones de calcio y fosfato.
- *Osteonectina*: presenta una orientación constante de los lugares que unen al calcio, con el fin de condensar los cristales de hidroxiapatita en forma precisa.
- *Sialoproteínas*: proteínas con capacidad de unir el calcio y regular la dimensión de los cristales.⁴

4. Células óseas.

El hueso es considerado un órgano, el cual está formado por células propias además de algunas otras como: fibroblastos, células endoteliales, células musculares lisas y mesenquimatosas indiferenciadas.

Los únicos elementos capaces de regular la homeostasis fosfocálcica del segmento esquelético son las células óseas propiamente dichas: osteoprogenitoras, osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y células de

revestimiento del hueso. Cada una de las células antes mencionadas muestra una función y relación distinta con el hueso dependiendo del estado funcional específico del tejido. De esta manera una determinada porción o superficie ósea puede tener una función mecánica o metabólica, en un *estado de actividad* o de *reposo*.³

4.1 Células Osteoprogenitoras.

Deriva de una célula madre mesenquimática pluripotencial. Es una célula que presenta mitosis y da origen a un osteoblasto el cual secreta matriz ósea.⁵

Se encuentran en las superficies externa (periostio) e interna (endostio) de los huesos. Comprenden las **células periósticas** formando la capa mas interna del periostio y las **células endósticas** que tapizan las cavidades medulares, conductos de Havers (osteonas) y los conductos de Volkman.⁶

4.2 Osteoblasto.

Los osteoblastos derivan de progenitores mesenequimales los cuales son capaces de diferenciarse hacia otras células.⁸

Son **células formadoras de hueso**, las cuales se agrupan para secretar colágeno y sustancia fundamental constituyendo el hueso inicial no mineralizado u **osteoide** para posteriormente secretar fosfatasa alcalina, enzima que contribuye a la mineralización de la matriz. Fig. 7.^{5,6}

Las superficies óseas están recubiertas por una monocapa de osteoblastos aplanados inactivos que reciben el nombre de “células de revestimiento” o “bordeantes”.

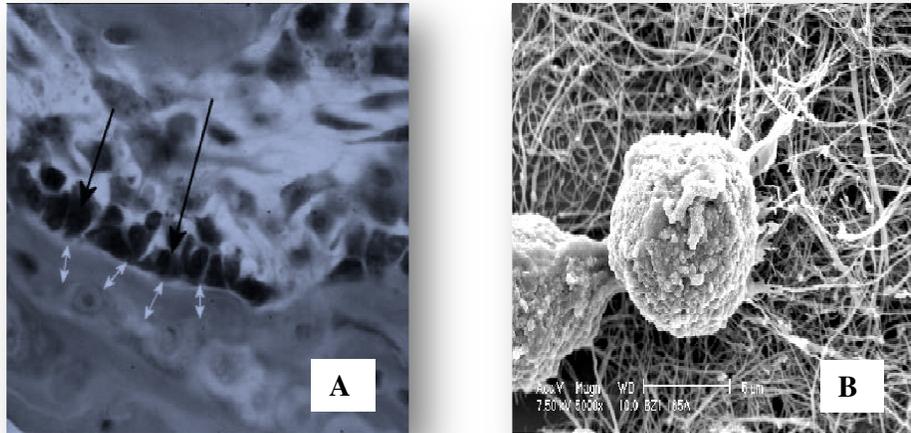


Fig.7 A. Osteoblasto visto a través de microscopio electrónico de barrido, B a mayor amplitud vista de un osteoblasto.¹¹

Los osteoblastos, presentan receptores para muchas hormonas, incluyendo la parathormona (PTH), hormonas sexuales y glucocorticoides. También sintetizan factores del crecimiento y citocinas, al tiempo que son influidos por ellos.⁵

Durante la formación ósea algunos osteoblastos quedan atrapados en la matriz que se va depositando a su alrededor y se diferencian a **osteocitos**, mientras que los osteoblastos restantes se transforman en células de revestimiento al finalizar la formación ósea.⁸

La vida media de los osteoblastos es de 1 a 10 semanas, al término de las cuales pueden desaparecer por mecanismos de apoptosis o transformarse en células limitantes o de revestimiento.³

4.3 Osteocitos.

Se originan a partir de osteoblastos que quedan atrapados en la matriz ósea recién formada. Son los responsables del mantenimiento de los niveles minerales dentro del tejido óseo. Fig. 8.⁵

Los osteocitos también participan en la síntesis y mineralización de la matriz osteoide, pero se cree que su función principal es la de controlar el remodelado óseo, detectando las variaciones mecánicas de las cargas, fenómeno denominado **mecanotransducción**.⁸

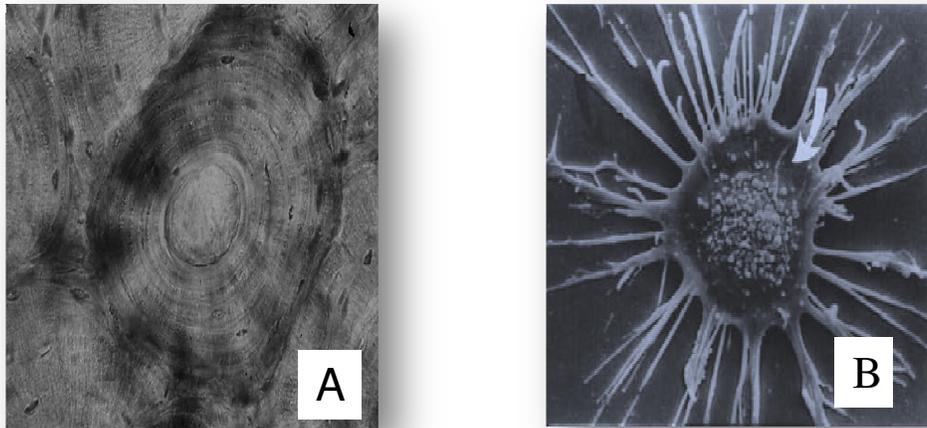


Fig. 8 A. Osteocitos vistos a través de microscopio electrónico de barrido, B osteocito visto a mayor amplitud.¹²

4.4 Células de revestimiento.

Se originan a partir de osteoblastos que han finalizado la formación de hueso. Estas células tapizan el tejido óseo que no está presentando remodelado pero

son análogas de las células osteoprogenitoras en los sitios de crecimiento óseo.⁵

En los sitios en los que no se está produciendo remodelado del tejido óseo maduro, las superficies óseas están revestidas por una capa de células de revestimiento aplanadas con citoplasma muy adelgazado y escasos organelos.⁶

Cuando se activan estas células secretan enzima colagenasa la cual elimina la capa superficial no mineralizada dando paso a los osteoclastos.⁵

4.5 Osteoclasto.

Los osteoclastos proceden de células madre hematopoyéticas. Son células gigantes, móviles, multinucleadas. Son las encargadas de la **reabsorción o desmineralización del hueso**, formando lagunas y surcos festoneados denominadas "*lagunas de Howship*". Fig. 9.⁵

Los osteoclastos tienen dos especializaciones en la membrana: un borde en cepillo, que es donde tiene lugar la reabsorción y una zona clara, rica en microfilamentos, con integrinas que sirven de anclaje a la matriz. Para ello, los osteoclastos se movilizan hacia la zona a reabsorber y, seguidamente, se

adhieren a la superficie ósea mineralizada por el ribete en cepillo sellando los bordes del área mediante las integrinas.^{5, 8}

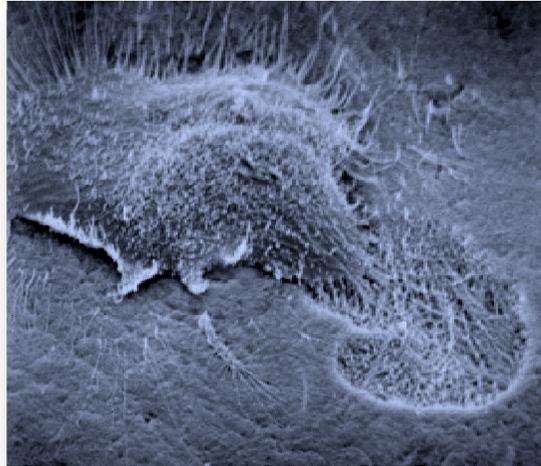


Fig.9 Osteoclasto visto a través de microscopio electrónico de barrido.¹³

La integrina del osteoclasto, reconoce el colágeno y otras proteínas de la matriz osteoide. A este nivel el pH es ácido, ya que se secretan ácidos generados por colagenasas, metaloproteasas, catepsina K, glucuronidasa, que van a originar la reabsorción del hueso mediante la solubilización de la matriz orgánica y de la mineral.⁸

Tras finalizar el proceso de resorción los osteoclastos mueren por apoptosis.⁵

5. Tipos de osificación.

La osificación implica formación de tejido óseo, por medio de síntesis y secreción de colágena y sustancia fundamental por los osteoblastos. El sitio donde inicia la osificación se denomina “**centro de osificación**”. La osificación puede originarse en varios puentes que se fusionan.

Existen dos tipos de osificación: endocondral e intramembranosa, lo cual se refiere al sitio donde se presenta la osificación.⁵

Endocondral quiere decir: “**en el cartilago**”, e intramembranosa “**dentro de membrana**”.⁸

5.1 Osificación Intramembranosa.

La formación de tejido óseo comienza dentro de una placa membranosa densa del mesénquima que rodea el cerebro. Las células mesenquimáticas comienzan a dividirse por mitosis y en la 3ª semana se condensan en tejido conectivo vascularizado.

El hueso se forma por la diferenciación de células mesenquimáticas en osteoblastos. Este primer lugar donde comienza la osificación se denomina *centro de osificación primario*. La matriz recién formada aun no calcificada se denomina **osteide**. El centro de osificación crece en tamaño debido a la incorporación de osteoblastos que se transforman en osteocitos los cuales se mantienen unidos entre sí por finas prolongaciones. Estos osteoblastos son reemplazados por otros, que se diferencian a partir de las células mesenquimáticas circundantes.⁵

Las trabéculas en el tejido óseo recién formado se ubican equidistantes de los vasos sanguíneos por lo que a medida que las trabéculas hacen contacto con zonas vecinas generan un espacio de tejido óseo esponjoso con tejido conectivo vascularizado en los espacios denominado **esponjoso primitivo**.

En los sitios donde posteriormente se forma tejido óseo compacto tiene lugar un engrosamiento constante de las trabéculas por depósitos de tejido óseo recién formado, por lo que se estrechan en forma gradual los espacios ocupados por tejido conectivo alrededor de los vasos sanguíneos así se origina un **compacto primitivo**.

El resultado del proceso es la formación de un tejido óseo primitivo vascularizado, rodeado por una membrana condensada de mesénquima, que mas tarde se transformará en periostio. Esta osificación es característica de huesos planos del cráneo, partes del maxilar inferior y la mayor parte de la clavícula.⁵

5.2 Osificación Endocondral.

El modelo de cartílago hialino es el que guía la formación ósea por remoción de cartílago, que experimenta numerosos cambios histológicos previos: proliferación e hipertrofia celular, calcificación de la matriz cartilaginosa, erosión (invasión vascular), formación de tejido osteoide y posterior mineralización. Es la formación de los huesos a lo largo. Huesos de la base el cráneo o rama del maxilar inferior son ejemplo de la osificación endocondral.⁵

6. Remodelado óseo

El hueso está en un recambio continuo, sin modificar su integridad anatómica y estructural. El recambio óseo se efectúa con el fin de remodelar el hueso para reparar microfracturas y adaptar la microarquitectura según los cambios de fuerzas biomecánicas. Se lleva a cabo mediante la acción sucesiva de osteoclastos y osteoblastos sobre una misma superficie ósea.

Se calcula que en un adulto el 25% de hueso trabecular y 3% del cortical es reemplazado cada año. Esta diferencia se debe a que el hueso trabecular tiene una alta relación superficie/volumen, así el 75% de la superficie del hueso está en contacto con médula ósea y esto facilita la acción osteoclástica.¹⁴

Fases del recambio óseo:

1. **Fase quiescente:** se dice del hueso en condiciones de reposo. Los factores que inician el proceso de remodelado aún no son conocidos.
2. **Fase de activación:** el primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de las células bordeantes (osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endóstica) y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos.
3. **Resorción:** osteoclastos se diferencia a partir de sus precursores y erosiona una superficie ósea dando lugar a imágenes en sacabocados en forma de túnel conocidas como lagunas de Howship. Una vez terminado este proceso los osteoclastos mueren por apoptosis.
4. **Formación:** los osteoblastos que se encuentran en la superficie ósea se transforman en células de revestimiento y los que están dentro de la matriz en osteocitos, para rellenar con hueso nuevo la zona excavada por los osteoclastos.
5. **Fase de mineralización:** a los 30 días del depósito de osteoide comienza la **mineralización**, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el esponjoso.¹⁷

Para que este proceso de remodelado mantenga la masa ósea pico se requiere de un proceso de sincronización y coordinación entre el osteoblasto y el osteoclasto, denominado "fenómeno de acoplamiento" o de "balance óseo". En condición de normalidad su valor es cero hasta la tercera o cuarta década de la vida, y partir de allí hay un ligero balance negativo en cada unidad (3%), que explica la pérdida fisiológica de masa ósea.

El volumen de hueso renovado en la unidad de tiempo es el "recambio", y este se encuentra determinado por la intensidad de activación de los osteoclastos y osteoblastos de cada unidad de remodelación ósea.¹⁴

7. Función del hueso.

Los huesos, vistos tanto como unidad o conjunto, poseen cuatro funciones:

- Estructural: Los huesos dan estructura y forma al cuerpo.
- Locomotor: Resultado de la interacción de los huesos con los músculos y las articulaciones, permitiendo el movimiento.
- Hematopoyética: Se encargan de la producción de ciertos componentes de la sangre, por medio de la médula ósea roja.
- Metabólica: Son las mayores reservas de calcio del organismo, el cual es regulado según sea la necesidad por ciertas vitaminas y hormonas. Esta es la función principal.^{2, 5, 6}

II. BISFOSFONATOS

1. Introducción de los bisfosfonatos en la industria farmacéutica.

Los bisfosfonatos se conocen desde mediados del siglo XIX cuando fueron sintetizados por primera vez en 1865 en Alemania.

El conocimiento de las características biológicas de los bisfosfonatos se remonta a resultados de estudios científicos *in vitro* realizados en 1968 sobre el pirofosfato inorgánico que se encuentra contenido tanto en el plasma sanguíneo como en la orina donde se observó que inhibía la formación y precipitación de cristales de fosfato de calcio. Por esta razón se sugirió que el pirofosfato inorgánico podría actuar como un regulador fisiológico de la calcificación y tal vez también de descalcificación *in vivo*. Dichas investigaciones no tuvieron el éxito que se esperaba debido a que el pirofosfato inorgánico carecía de acción al ser administrado por vía oral y producía una rápida hidrólisis cuando se administraba por vía parenteral, aunado a lo anterior, no se había tomado en cuenta que la concentración local de pirofosfato inorgánico está determinada por la actividad enzimática de la pirofosfatasa. Por lo tanto, los científicos de la época se dieron a la tarea de encontrar análogos que mostraran actividad fisicoquímica similar al pirofosfato, pero resistentes a la hidrólisis enzimática, encontrando que los bisfosfonatos cumplían estas condiciones.¹⁵

Los bisfosfonatos son fármacos inhibidores de la resorción ósea. Se depositan en los sitios de mayor metabolismo óseo, y es allí donde cumplen su principal función terapéutica.^{16, 17}

Han sido usados por años en el tratamiento de enfermedades en las que por diferentes mecanismos se presenta una excesiva actividad osteoclastica, lo que se traduce clínicamente en una mayor reabsorción ósea, que genera un desbalance en el ciclo formación- reabsorción con la subsecuente pérdida de densidad y masa ósea. Dentro de estas patologías se encuentran: osteoporosis

posmenopáusica, enfermedad de Paget, hipercalcemia maligna (hipercalcemia inducida por el tumor), mieloma múltiple entre otras; aumentando así la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.^{1, 18}

Los bisfosfonatos presentan una gran afinidad por los sitios de mayor metabolismo, se ha demostrado que se concentra en mayor cantidad a nivel de los maxilares ya que tienen un metabolismo mucho más alto y rápido que el resto de los huesos del organismo.¹⁷

1. Estructura química.

Son compuestos sintéticos, análogos al pirofosfato inorgánico. El pirofosfato inorgánico está constituido por un átomo de oxígeno unido a dos átomos de fósforo (P-O-P). Fig. 10.

Los bisfosfonatos poseen, a diferencia del pirofosfato, un átomo de carbono en lugar del átomo oxígeno (P-C-P) lo que le confiere resistencia a la degradación

por parte de la fosfatasa alcalina, y por otro lado enlaces libres que permiten la adición de cadenas laterales; que según su composición, le otorgan diferentes propiedades químicas así, el grupo hidroxilo de una de sus cadenas laterales, es el responsable de la gran afinidad de los bisfosfonatos por los cristales de hidroxiapatita del hueso.^{15, 17}

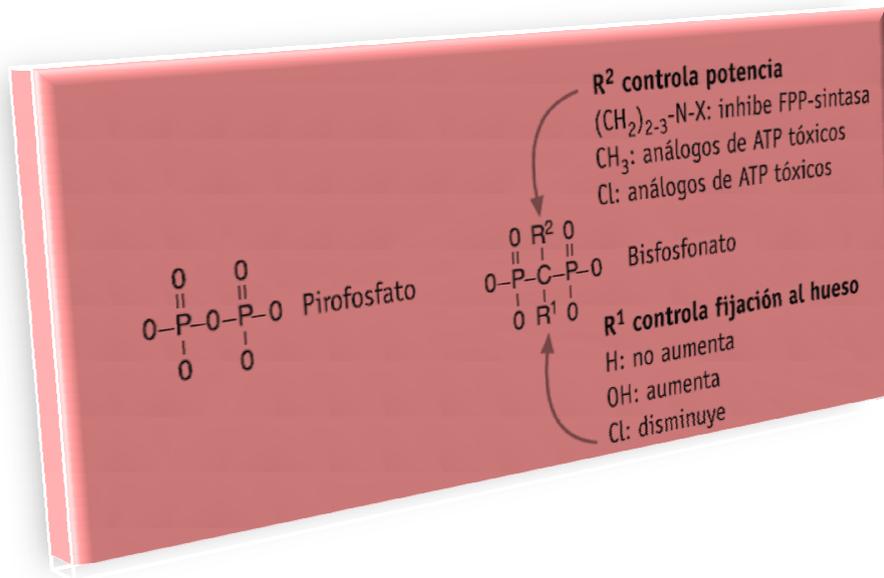


Fig. 10 Estructura química de los bisfosfonatos.¹⁷

2. Variedades de los bisfosfonatos según su estructura molecular.

La estructura P-C-P permite un gran número de posibles variaciones en la molécula de los bisfosfonatos, pudiéndolos clasificar en dos tipos principales: bisfosfonatos nitrogenados y no nitrogenados en su estructura molecular. Fig. 11.^{19, 24}



Fig. 11 Variedades de bisfosfonatos de acuerdo a su estructura molecular. Y su via de administración (VO:via oral, VI: via intravenosa)^{15, 20}

3. Variedades de los bisfosfonatos según su potencia y eficacia

A pesar de que los bisfosfonatos tienen similares estructuras moleculares y mecanismos de acción común, existen entre ellos importantes diferencias en su potencia y toxicidad, pudiéndose clasificar entonces por generaciones de acuerdo al siguiente grafico. Fig. 12.¹⁵



Fig. 12 Variedades de bisfosfonatos según su potencia y eficacia.²¹

Los bisfosfonatos de segunda y tercera generación bloquean la resorción del hueso y no afectan la mineralización. Son útiles en el manejo de enfermedades esqueléticas crónicas por su vida media prolongada y pocos efectos adversos.²¹

Los bisfosfonatos de tercera generación son los más potentes, siendo los más empleados el Pamidronato (Aredia®) y el ácido Zoledrónico (Zometa®), ambos se administran solo por vía intravenosa.

- *Alendronato*. Fosamax®. Vía oral. Produce incrementos en la densidad mineral ósea que se pueden observar transcurridos tan sólo 6 meses del inicio de la terapia. Está indicado únicamente en el tratamiento de la *osteoporosis postmenopáusica*. Reduce la incidencia de fracturas osteoporóticas, incluidas las de cadera.

- *Pamidronato*. Es uno de los más potentes, se emplea para disminuir el dolor producido por las *metástasis óseas* asociadas al cáncer de mama y al mieloma múltiple. Solamente se administra de forma intravenosa. Reduce y retrasa la aparición de complicaciones esqueléticas como: el dolor óseo, las fracturas patológicas y la hipercalcemia.

- *Ácido zoledrónico*. Zometa®. Es unas 850 veces más potente que el Pamidronato, su concentración a nivel óseo es muchísimo más elevada que en plasma y sus niveles descienden lentamente a partir de los seis meses. Terapia para *metástasis ósea*. Se administra por vía intravenosa y debido al riesgo del deterioro significativo en la función renal no se administra en pacientes con problemas renales o durante el embarazo.²²

4. Mecanismo de acción

A nivel tisular los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea y disminuyen el recambio óseo. A nivel celular actúan sobre los osteoclastos y pueden afectar su función mediante la inhibición del reclutamiento, disminución de su vida media y alteración de la actividad osteoclástica en la superficie ósea. El mecanismo de acción de los bisfosfonatos depende de la presencia o ausencia de una molécula de nitrógeno en su estructura bioactiva.

Los no nitrogenados producen toxicidad celular al ser metabolizados intracelularmente en análogos citotóxicos de ATP, provocando la apoptosis celular.

Los compuestos nitrogenados producen, mediante la inhibición de vías metabólicas específicas de los osteoclastos, la inactivación de estas células y su apoptosis temprana. Fig. 13. ^{15, 22}

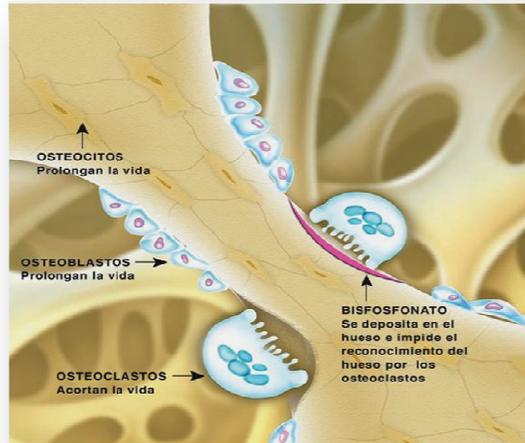


Fig.13 Mecanismo de acción de los bisfosfonatos.²³

5. Farmacocinética.

- **Absorción:** por vía oral es pobre (-1%), y disminuye mucho cuando se toma junto con alimentos que contienen hierro o calcio. Se almacenan y excretan sin alteración.
- **Biodisponibilidad:** por vía oral 1 - 10% y por vía intravenosa mas 50% esta biodisponible por su incorporación dentro de la matriz ósea.
- **Vida media plasmática:** 15-60 minutos.
- **Eliminación por vía renal:** 50-80%.
- **Unión al hueso:** 20-50%.
- **Volumen de distribución:** 0.3-1.3 L/kg
- **Vida media dentro del hueso:** Prolongada.
- **Depuración renal:** 60% de la dosis absorbida. Pueden disminuir el calcio o fósforo, pero no es lo usual, excepto en el tratamiento de la hipercalcemia por neoplasia.
- **Tolerancia:** Buena.²⁰

6. Indicaciones terapéuticas.

Las indicaciones para el tratamiento con bisfosfonatos han sufrido una gran evolución desde que se empezaron a utilizar en el tratamiento de varios desórdenes óseos y del metabolismo del calcio.

Los bisfosfonatos orales son potentes inhibidores de los osteoclastos, pero menos eficaces en el tratamiento de los procesos óseos asociados a enfermedades malignas, por lo que estarían principalmente indicados:

- En la osteoporosis postmenopáusica y la inducida por corticosteroides. En estos casos el más utilizado es el Alendronato, que evita aparición de fracturas patológicas.

Los bisfosfonatos por vía intravenosa se indican en pacientes con:

- Hipercalcemia asociada a malignidad; tratando de corregir la hipercalcemia, reducir el dolor, prevenir el desarrollo de lesiones osteolíticas y fracturas.
- Metástasis óseas del cáncer de mama y de próstata, para aliviar el dolor, evitar las fracturas y la hipercalcemia.
- Enfermedad de Paget, para mejorar la morfología ósea y disminuir el dolor.
- Mieloma múltiple, para reducir la patología ósea asociada como los colapsos vertebrales y las fracturas, y también del dolor óseo.^{15, 23}

7. Contraindicaciones.

- El tratamiento con bisfosfonatos está contraindicado en pacientes que no sufran patologías óseas.
- En pacientes que manifiesten reacciones alérgicas o muestren intolerancia al tratamiento con bisfosfonatos.

8. Precauciones.

- Deben ser usados con cautela en pacientes que padecieron enfermedades renales o ante el aumento de los valores de la creatinina sérica, especialmente mayor a 3.0 mg/dl.
- En caso de presentarse dificultades a la administración por vía intravenosa, se puede considerar la posibilidad de administrar bisfosfonatos oralmente.
- Tan pronto se considere necesario administrar bisfosfonatos por parte del oncólogo u otro especialista, el paciente debe ser referido a un odontólogo para realizar un examen bucal, el cual consistirá en una exploración clínica y radiográfica completa.
- Hay que tener cuidado cuando se administran bisfosfonatos intravenosos en grandes cantidades ya que se ha descrito que su inyección rápida puede provocar una insuficiencia renal, al formar una fase sólida en la sangre, que se retiene en el riñón.^{24,25}

9. Reacciones adversas.

La fiebre asociada a la administración de bisfosfonatos generalmente es leve (entre 37.7°C y 38.3°C), se manifiesta algunas horas después de la administración intravenosa.²⁴

Los bisfosfonatos intravenosos pueden provocar flebitis (inflamación venosa) (18%) en el sitio de la punción, este efecto desaparece en un par de días.¹⁸

En el caso de los bisfosfonatos orales, los efectos secundarios digestivos son los más frecuentes: erosiones, úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágica.

Se han referido casos de hipocalcemia, habitualmente asintomática, tras altas dosis de bisfosfonatos. No obstante, la mayoría de los pacientes no la sufren gracias al aumento compensatorio de paratohormona.

La administración continuada de Etidronato puede producir un cuadro de osteomalacia que desaparece al suspender la terapia. No obstante, los bisfosfonatos más modernos carecen de este efecto adverso.

Se han descrito algunos casos de ulceraciones crónicas en la mucosa oral asociados a la toma de Alendronato en pacientes con osteoporosis.²⁴

Todos los bisfosfonatos son potencialmente tóxicos para los riñones, provocando así disfunción renal.¹⁸

Desde hace algunos años se han ido publicando numerosos casos de una forma especial de osteonecrosis de los maxilares en pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos de alta efectividad, preferentemente con Pamidronato y Zolendronato que son bisfosfonatos de administración intravenosa en los cuales se ha observado que son potentes, presentan una vida media prolongada y gran biodisponibilidad.²⁴

III. OSTEONECROSIS BUCAL ASOCIADA AL USO DE□□ BISFOSFONATOS□□

1. Osteonecrosis.

También llamada ***necrosis avascular*** es una enfermedad producida por la falta temporal o permanente de aporte sanguínea al hueso. Cuando se interrumpe el aporte sanguínea, el tejido óseo se necrosa y el hueso se destruye. Si la necrosis avascular tiene lugar cerca de una articulación, es posible que se destruya también la superficie de la articulación.

Si bien la necrosis avascular puede producirse en cualquier hueso, aparece con mayor frecuencia en los extremos de un hueso largo. Puede afectar a uno o a varios huesos simultáneamente o bien a distintos huesos en distintos momentos.

Puede ser el resultado de lo siguiente:

- Causas traumáticas (lesiones, fracturas o daños en los vasos sanguíneos).
- Causas no traumáticas (uso prolongado de ciertos medicamentos, como corticosteroides).

Algunos otros factores de riesgo son: consumo de alcohol, tratamientos con radiación y quimioterapia.

Los síntomas más frecuentes son: dolor leve en las articulaciones el cual aumentará a medida que el hueso y las articulaciones comienzan a destruirse además se presenta movilidad limitada a causa del dolor.²⁶

Su diagnóstico se realiza a través de: radiografías, tomografías computarizadas, imágenes por resonancia magnética o biopsia.

El objetivo del tratamiento es mejorar el funcionamiento o evitar mayores daños en el hueso o en la articulación afectada. Para impedir la desintegración de las articulaciones es preciso recurrir al tratamiento, que puede incluir lo siguiente:

- Medicamento para reducir dolor.
- Osteotomía para modificar la forma del hueso y reducir la presión sobre la zona afectada.
- Injertos óseos.²⁶

2. Aspectos generales de la osteonecrosis bucal.

Los primeros casos de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bisfosfonatos fueron reportados por primera vez por Robert Marx en el 2003 y posteriormente el número de casos publicados se ha incrementado. Los pacientes mencionaron en ese reporte estar recibiendo bisfosfonatos.

El descubrimiento de la posible asociación entre los bisfosfonatos y osteonecrosis de los maxilares fue hasta septiembre del 2004.²⁷

Debido a estas publicaciones representantes de Novartis, quien produce bisfosfonatos intravenosos (Pamidronato, Zoledronato), realizaron estudios para ver esta posible relación, llegando a la conclusión que estos medicamentos son un factor de riesgo, pero que por sí solo el medicamento no produce osteonecrosis. Por ende, la casa comercial Novartis junto con la FDA (Food and Drug Administration) realizaron un comunicado avisando y modificando las recomendaciones en el uso de estos medicamentos incluyendo la osteonecrosis como posible efecto secundario. (Como se mencionó en el capítulo anterior).¹⁷

Se ha observado que la utilización de bisfosfonatos de manera experimental a nivel molecular pueden inhibir la angiogénesis y la supresión de las células endoteliales, lo que se traduce en una osteonecrosis.²⁸

La incidencia de osteonecrosis bucal es extremadamente baja en pacientes medicados con bisfosfonatos. En la actualidad es de 1 caso cada 100.000 pacientes/año tratados con bisfosfonatos asociados a otras medicaciones y post-tratamiento odontológico.²⁹

Es de destacar que los estudios clínicos realizados hasta el momento (ámbito médico mejor controlado) en más de 700.000 pacientes tratados con bisfosfonatos no han reportado casos con esta entidad patológica.

Por otra parte, se debe tener en cuenta que si bien algunos pacientes oncológicos tratados con bisfosfonatos han desarrollado osteonecrosis bucal, esta alteración es poco frecuente y también puede aparecer en pacientes oncológicos aunque no estén tratados con bisfosfonatos.²⁹

3. Osteonecrosis bucal asociada a bisfosfonatos.

No existe actualmente una definición universal acerca de esta entidad patológica, pero, entre las definiciones que se manejan actualmente se coincide en que la **osteonecrosis bucal asociada a bisfosfonatos** es “la exposición de hueso dentro de la cavidad oral, persistente por más de 8 semanas en un paciente bajo tratamiento con bisfosfonatos y el cual no tiene antecedentes de radioterapia en los maxilares”. Se origina en el hueso alveolar y puede extenderse al hueso basal.^{28, 29}

3.1 Factores de riesgo.

Los factores desencadenantes de osteonecrosis no han sido identificados del todo además de tener algunas variantes. Factores potenciales que pueden incrementar el riesgo de presentar osteonecrosis en pacientes que están recibiendo terapia con bisfosfonatos son:³⁰

A. Factores relacionados con el fármaco.

- Potencia del bisfosfonato.
- Potencia antiresortiva ósea del medicamento.
- Duración: tratamientos muy prolongados parecen asociarse a un aumento del riesgo de osteonecrosis.^{22, 28}

B. Factores locales.

- Cirugía oral: exodoncias, cirugía periapical o periodontal, colocación de implantes dentales.
- Factores anatómicos: torus palatinos y/o linguales.
- Patología oral: procesos traumáticos, inflamatorios o infecciosos a nivel dental u oral.
- Factores sistémicos: tratamiento corticoideo, diabetes, tabaquismo, osteopenia/osteoporosis, alcohol, mala higiene oral, enfermedad periodontal, radioterapia de cabeza y cuello, coagulopatías y quimioterapias.²⁹

C. Factores demográficos.

- Edad: casos de mieloma múltiple y recibiendo bisfosfonatos el riesgo aumenta un 9% con cada década.
- Tipo de proceso oncológico: mayor riesgo en casos de mieloma múltiple seguido por cáncer de mama.³¹

4. Sitios de mayor frecuencia.

Hasta la fecha la osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos solo se ha presentado en los maxilares. Fig. 14.²⁸

La osteonecrosis esta facilitada por el cese de la remodelación ósea cuando los bisfosfonatos inhiben osteoclastos. Los bisfosfonatos se concentran en gran cantidad en los huesos maxilares, ya que tienen mayor aporte sanguíneo que otros huesos y un intercambio óseo más rápido lo que requiere de mayor actividad osteoclastica. Como explicación de la frecuente localización en maxilares, se le atribuye al el estrés fisiológico a que son sometidas dichas

áreas, únicas en exponer hueso al medio externo (vía dientes). Este estrés aumenta por procesos patológicos dentales y periodontales que exigen aumentar la velocidad de recambio o remodelación ósea dependiendo más de los osteoclastos.^{22, 24}

Los bisfosfonatos inducen osteonecrosis de los maxilares no solo en áreas dentadas sino también alrededor de torus y en pacientes edéntulos. La composición de un torus es deficiente celularmente, el hueso cortical vascular es pobre, además de tener un alto recambio así como una mucosa que los cubre muy delgada; de ahí que aun con la mínima reducción en el recambio óseo ocasione necrosis. En el caso de pacientes edéntulos el simple uso de dentaduras o cada vez que ejercen masticación sobre los procesos edéntulos, se ven forzados a realizar reabsorción y remodelación significativa lo que como se ha mencionado crea una osteonecrosis inducida por bisfosfonatos.²⁸

Por otro lado si se presenta un trauma como una extracción, el hueso alveolar no puede responder a la nueva formación de hueso, así llega a necrosarse, subsecuentemente la mucosa que cubre al hueso es desprovista de su propio aporte sanguíneo proveniente del hueso subyacente y se ulcera dejando al hueso clínicamente expuesto.²⁸

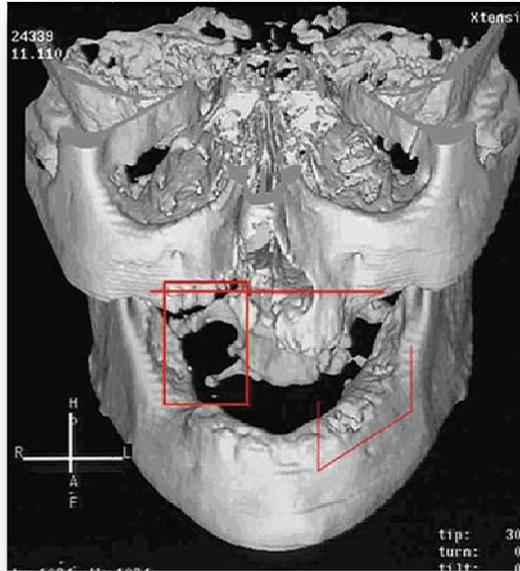


Fig.14 Tomografía computarizada donde se observan zonas de osteonecrosis.¹⁹

A lo anterior se agrega el “**efecto antiangiogénico**” de los bisfosfonatos, que disminuye la formación de capilares e inhibe los factor de crecimiento de endotelios, favoreciendo la necrosis avascular, posiblemente esto explica la incidencia en la mandíbula (63-80%), ya que es un hueso de menor irrigación en relación al maxilar superior (14-38%).Otro factor que favorece la osteonecrosis en esta zona es el hecho que las arterias mandibulares son arterias terminales.^{22, 24, 32}

5. Diagnóstico.

El diagnostico está basado en la historia médica y dental del paciente, además de la observación clínica mediante los signos y síntomas de este proceso patológico.³³

Si se sospecha de la presencia de osteonecrosis, se deben tomar radiografías intraorales para observar con mayor detalle cambios óseos, la radiografía

panorámica y una tomografía computarizada nos darán un panorama más amplio en el caso de la presencia de lesiones. Fig. 15³⁰

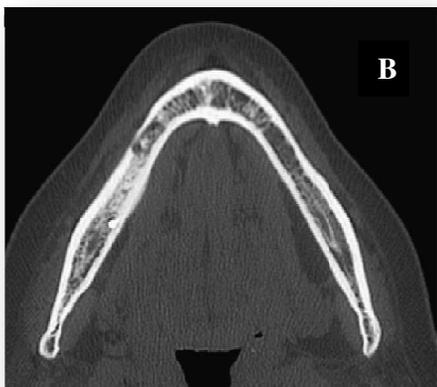


Fig.15 Tomografía computarizada donde se observan cambios óseos en la maxila de lado derecho (A), tomografía computarizada de un paciente asintomático muestra cambios en el hueso trabecular cercano a un implante en el lado derecho de la mandíbula (B).³⁴

5.1 Manifestaciones clínicas.

Como ya se ha mencionado la enfermedad se presenta exposición de hueso alveolar que ocurre espontáneamente o llega a ser evidente después de un procedimiento quirúrgico invasivo como puede serlo una extracción dental, cirugía periodontal, apicectomía o la colocación de un implante dental. Fig.16.



Fig.16 Apariencia clínica de la osteonecrosis en zona de molares maxilares.³⁴

5.2 Manifestaciones radiográficas

- Esclerosis generalizada y de la lámina dura.
- Pérdida de la lámina dura.
- Ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal particularmente en asociación con molares.
- Puede presentar una apariencia normal o una idéntica a cualquier osteomielitis bacteriana u osteoradionecrosis.²⁸

5.3 Manifestaciones microscópicas.

- Presenta una apariencia no específica de hueso necrótico con algunas colonizaciones de bacterias.

La osteonecrosis se presenta de manera asintomática, pero puede desarrollar dolor severo cuando la necrosis del hueso llega a infectarse de manera secundaria después de ser expuesto al medio oral. Cuando el tejido está gravemente infectado, los pacientes pueden presentar dolor severo y sensación de parestesia. Esto puede ser indicación de la compresión de un nervio periférico.³³

6. Prevención y tratamiento de la osteonecrosis bucal asociada a bisfosfonatos.

Como en cualquier otro tratamiento profiláctico las medidas para prevenir la aparición de una osteonecrosis maxilar deberían implantarse antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos.

6.1 Antes del tratamiento con bisfosfonatos.

Tan pronto como se considere necesario administrar bisfosfonatos por parte del oncólogo u otro especialista, el paciente debe ser referido a un odontólogo para realizar un examen bucal urgente, que debe consistir en una exploración clínica y radiográfica completa.²⁴

El tratamiento bucal en estos pacientes está dirigido a la eliminación de todos los focos infecciosos y a la prevención de la necesidad de realizar procedimientos dentales invasivos en un futuro cercano. Por ello la terapia preventiva debe ser agresiva y debe incluir: extracciones dentarias, cirugía periodontal, tratamientos de endodoncia, control de caries, restauraciones dentales y colocación de prótesis si fuera preciso. Se recomienda la eliminación preventiva, un mes antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos, de los torus mandibulares grandes o de los torus palatinos recubiertos por una fina mucosa, por el peligro de ulceraciones.³¹

Si el paciente sólo requiere cuidado dental no invasivo no es necesario retrasar el tratamiento con bisfosfonatos. Pero si el paciente requiere la realización de procedimientos invasivos se debe diferir un mes el tratamiento con bisfosfonatos para permitir que el hueso se recupere y cicatrice perfectamente.

Se recomienda plantear un programa continuado de vigilancia cada 4 meses con control de placa y medidas higiénicas estrictas.

Los pacientes que serán sometidos a terapia con bisfosfonatos intravenosos no son candidatos a la colocación de implantes ya que suponen un elemento de riesgo.²⁴

6.2 Durante el tratamiento con bisfosfonatos.

La historia clínica completa es de suma importancia en ella se anotará todo sobre el tratamiento que este refiriendo en este caso si esta bajo terapia con bisfosfonatos: nombre del medicamento, dosis, frecuencia de la administración y tiempo que lleva bajo el tratamiento.

El odontólogo debe examinar cuidadosamente la cavidad oral buscando la presencia de exposiciones óseas en las áreas más comúnmente afectadas, como la zona posterior, lingual de la mandíbula y zonas de tours. Se realizará un estudio radiográfico completo buscando evidencias de cambios estructurales óseos, ensanchamiento del espacio periodontal y afectación periodontal.

Se debe considerar la realización de una limpieza dental cuidadosa y el uso preventivo de flúor y clorhexidina, así como la instauración de medidas de higiene bucal estrictas.²⁸

6.2.1 Pacientes asintomáticos con bisfosfonatos intravenosos

No deberá utilizarse anestésico con vasoconstrictor.²⁹

Si el diente no es restaurable, la endodoncia y la amputación de la corona son preferibles a la extracción. Los tratamientos de endodoncia se deben realizar

con procedimientos que impliquen un mínimo trauma sobre el periodonto marginal y apical. En el caso de dientes con ligera movilidad se intentará ferulización conacrílico.²²

En relación con la enfermedad periodontal sólo se extraerán los dientes que presenten movilidad grado III o mayor o aquellos asociados a un absceso periodontal. En estas situaciones, hay que dar un tratamiento antibiótico adecuado.²⁴

Los procedimientos quirúrgicos están contraindicados; no obstante, en los que tienen que someterse a cirugía, puede ser recomendable la suspensión del bisfosfonato ya que se puede producir una mala recuperación si sigue bajo tratamiento. No obstante, no se sabe con certeza si al suspender el medicamento prevendrá la aparición de la osteonecrosis, ya que su vida media es larga. En caso de realizar procedimientos quirúrgicos se deben tener precauciones especiales como: realizar técnicas estrictamente asépticas, realizar una cirugía atraumática y lograr un cierre por primera intención cuando sea posible.

Cuando sea necesario el uso de prótesis, deben ser fijas y bien realizadas, para evitar en lo posible la aparición de úlceras traumática.

En los pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos se recomienda plantear un programa continuado de vigilancia cada 3 o 4 meses con control de placa y medidas higiénicas estrictas.²⁴

6.2.2 Pacientes asintomáticos con bisfosfonatos orales:

El riesgo de desarrollar osteonecrosis en los maxilares es menor. Las intervenciones de cirugía oral no están contraindicadas en estos pacientes,

pero deben ser informados del riesgo de desarrollar osteonecrosis inducida por los bisfosfonatos. Si el estado del paciente lo permite se puede interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos dos o tres meses antes. Se aconseja el uso de enjuagues con clorhexidina durante dos meses tras la cirugía.

- Pacientes en tratamiento con bisfosfonatos orales menor a tres años y sin algún otro factor de riesgo, pueden realizársele todos los procedimientos dentales, quirúrgicos o periodontales sin tener que suspender su tratamiento.
- Pacientes en tratamiento con bisfosfonatos orales menor a tres años y con factores de riesgo, en este caso se debe valorar la interrupción del tratamiento durante al menos 2 o 3 meses antes de cualquier intervención. No se reanudara su administración hasta no haber un buen estado óseo.
- Pacientes en tratamiento con bisfosfonatos orales por más de tres años con/sin factores de riesgo, habrá que valorar la interrupción del tratamiento al menos 2 o 3 meses antes de cualquier intervención.

6.3 Pacientes con osteonecrosis establecida.

Cuando el hueso necrótico en los maxilares es identificado por el oncólogo o dentista, el paciente debe ser remitido al cirujano maxilofacial quien puede proveerle información sobre la naturaleza y el efecto irreversible de la exposición de hueso así mismo coordinarse sobre el tratamiento que el oncólogo u otro especialista necesitan para el paciente.²²

La exposición de hueso por sí misma no es dolorosa ya que está físicamente necrosado y no inervada. Aunque si la exposición de hueso llega a ser

colonizada o invadida por microorganismos, se presentara una infección acompañada por dolor.

Por esta razón a estos pacientes se les debe controlar cualquier posible infección.²⁸

Una vez establecida la osteonecrosis el tratamiento intentara disminuir o eliminar la sensación dolorosa, controlar la inflamación y/o infección de hueso y de las partes blandas así mismo controlar la progresión de la necrosis ósea.

La mayor parte de los intentos de controlar y disminuir las zonas óseas necróticas por medio de legrados, fresados o cobertura con colgajos locales de tejido blando suelen resultar ineficaces, únicamente se realizarán cuando el dolor es refractario al resto de tratamientos no quirúrgicos. El desbridamiento quirúrgico no consigue en ocasiones un margen quirúrgico vascularizado ya que la totalidad del maxilar esta bajo la influencia del fármaco.

Las zonas necróticas expuestas que produzcan roce e inflamación de la encía, la mucosa oral o lingual deben ser regularizadas, incluso a pesar del riesgo de aumentar la exposición del hueso. Los fragmentos de secuestro óseo deben ser retirados, sin manipular hueso adyacente.

Según Marx la asociación de antibióticos y desbridamientos limitados son la mejor opción de tratamiento de las zonas necróticas expuestas.²²

La utilización de la cámara hiperbárica, mínimo 30 secciones, también es utilizada para posteriormente realizar resecciones óseas, hasta un margen óseo vascularizado.²⁹

CONCLUSIONES

Los bisfosfonatos se utilizan en el tratamiento de mieloma múltiple, metástasis de cáncer de mama y próstata, osteoporosis, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget, disminuyendo el riesgo fracturas, sin embargo, se ha observado que predispone el desarrollar de osteonecrosis bucal.

En base a los estudios que se han realizado para determinar la posible relación de la osteonecrosis bucal inducida por bisfosfonatos se dice que la administración de estos fármacos es un factor de riesgo para desarrollar la patología pero que por sí solo el medicamento no produce osteonecrosis bucal.

Es importante establecer pautas de tratamientos, destinados a preservar la salud bucal, por parte de los odontólogos hacia los pacientes, antes de instaurarse el tratamiento con bisfosfonatos, así como un protocolo de seguimiento y control de los mismos.

Resulta de suma importancia un diagnóstico temprano de la osteonecrosis bucal producida por el empleo crónico de bisfosfonatos, ya que puede evitar o reducir la morbilidad asociada a las lesiones destructivas del hueso.

Siendo esta una patología de reciente aparición existe la necesidad de seguir investigando el rol de los bisfosfonatos en el desarrollo de estos cuadros de necrosis del área maxilofacial.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Jimenez SY, Bagan JY, Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osteonecrosis, Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10:12 88-91
2. Davis WI, Histología Y Embriología Bucal, 1988, Edit. Interamericana Mc. Graw-Hill, P.P. 75-91
3. Gómez ME, Campos A, Histología y embriología bucodental bases estructurales de la patología, el diagnóstico, la terapéutica y la prevención odontológica, 2ª Ed 2002 Edit. Panamericana, P.P.368-374
4. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera Gracia Ma, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. histología Y fisiología del tejido óseo, Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006 11: 47-51
5. Geneser F. Histología. 3ª Ed. Editorial Médica Panamericana, 2000. Pp. 268-284
6. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histología. Texto y atlas a color con biología celular Y molecular. 4ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2000. Pp. 182-204
7. <http://www.biologyreference.com>
8. Arnett T, Manual práctico de Osteoporosis Y enfermedades del metabolismo mineral
9. <http://al-quimicos.blogspot.com>
10. <http://www.tecnian.ac.il>
11. <http://www.nsti.org/news/item.html>
12. <http://depts.washington.edu/bonebio/ASBMRed/ASBMRed.html>
13. http://www.brosc.org.uk/gallery/boyde_f89L4.jpg

-
14. Fernández I, Tresguerres G, Alobera Ma, Canto M, Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II, El proceso de remodelado, Med. Oral Patol Oral Cir. Bucal. 2006 11:2F
 15. Fleish H. Bisphosphonates: mechanisms of Action. Endocr Rev 1998:19 80-100
 16. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy. Strategies For prevention and early Recognition. Journal Of American Dental Association 2005; 136: 1675-1681
 17. Sarmiento LAK. Bisfosfonatos y su asociación a necrosis maxilo-mandibular. Rev. Científica 2006; 12:1: 62-68
 18. www.mieloma.org
 19. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NI, Wilson Df, Goss An. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. Australian Dental Journal Medications Supplement 2005; 50:4: 4-13
 20. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term bisphosphonates on implant wound healing: literatura review and a case report. J. Periodontol 2007 78:3
 21. Poma A, Gutierrez G, Casas J, Bisfosfonatos: aplicaciones actuales en osteoporosis y cáncer. Anales De La Facultad De Medicina 1999 60:1 6
 22. Pardo JI. García JA Arroyo S. Daldeano M. Calderón J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. Rev. Esp Cirug Oral Y Maxilofac 2007: 29:11
 23. <http://www.gador.com.arg>
 24. Ponte N, Fresco RH, Aguirre JM, Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects. Med. Oral Patol Oral Surg Bucal 2006; 11: 396-400
 25. Shane E, Goldring S, Christak S, Drezner M, Eisman J, Silverman S, Pendrys D. Osteonecrosis of the Jaw: More Research Needed, Journal of bone and mineral research. 2006 21:10
-

-
26. <http://www.niams.nih.gov>.
 27. Fresco E, Ponte N, Aguirre JM, Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:
 28. Marx RE, Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, history, etiology, prevention and treatment, Edit. Quintessence Publishing Co. Inc. 2007
 29. Montangero VE, Gómez AC, Osteonecrosis avascular maxilar. Guías de prevención para pacientes tratados con bisfosfonatos, 2007 *Raao* 11:32
 30. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Shubert MM, Huryn JM, Toth B, Damato K, Valero V, Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer, *Journal Of Oncology Practice* 2006 Vol. 2: 1
 31. American Dental Association Council On Scientific Affairs, Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. Expert panel recommendations, *JADA* 2006;137(8):1144-50.
 32. Anguita T, Agurto J, Roa I, Laissle G, Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: a propósito de un caso clínico, *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1161-1165
 33. Migliorati CA, Casiclia J, Epstein J, Jagobsen PI, Siegel Ma, Wood SB, Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis, *JADA* 2005 136:
 34. Sanna G, Preda L, Bruschinia R. Cossu M. Rerretti S, Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer, *Annals of Oncology* 2006 17: 1512–1516
-