



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

OSTEONECROSIS POR BISFOSFONATOS

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN ENDOPERIODONTOLOGÍA

P R E S E N T A:

ENRIQUE ENSALDO CARRASCO

TUTOR: C.D E.E.P. ARIEL CRUZ LEÓN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatorias

A Dios: Por permitirme desarrollarme profesionalmente. Y darme las herramientas para lograrlo.

A mi Padre Eduardo Ensaldo Fuentes Quien me supo encausar y darme los valores que me han permitido lograr mis metas, estos logros también son suyos ya que en cada uno de ellos se encuentra su apoyo.

A mi Madre Angelina Carrasco Soto pues ella me enseñó valores y quien con su constante motivación ha hecho que siempre quiera superarme. Mi madre que siempre me apoya y saca lo mejor de mí.

A mi hermano Eduardo Ensaldo Carrasco con quien me identifiqué. Gracias por apoyarme y por siempre ser mi compañero, mi amigo. Agradezco que siempre me haya acompañado.

Al Doctor Ariel Cruz por apoyarme en la realización de este trabajo permitirme aprender de sus conocimientos. Gracias por la paciencia.

Al Doctor Porfirio Jiménez de quien aprendí tanto. Agradezco la confianza que depositó en mí, sus enseñanzas y por permitirme aprender de él. Gran parte de este trabajo y de lo que logre se lo debo a él.

Al Doctor Javier Garzón por apoyarme y permitirme aprender de su experiencia, dándome las herramientas necesarias para desarrollar mejores habilidades.

Al Doctor Cesar Redondo por su gran apoyo y por sus enseñanzas de las cuales aprendí a querer mucho a la especialidad.

Al Doctor Jesús Villavicencio que siempre compartió sus conocimientos y que desinteresadamente siempre nos ayudó a mejorar.

Al la Doctora Lourdes Aguilar quien siempre estuvo ahí para enseñarnos, le agradezco sus consejos y apoyo. Le agradezco tanto, pues siempre tenía tiempo para ayudarnos.

Al Doctor Eduardo Llamosas por creer en mí y darme la oportunidad de continuar desarrollándome. Su apoyo fue de gran ayuda pues siempre me supo encausar durante la especialidad.

Al Doctor Juan Ángel Martínez quien siempre nos ayudaba tratándonos de simplificar las cosas. Gracias por permitirme aprender.

A la Doctora Rosa Elena Pérez quien siempre me motivó para hacer las cosas un poco mejor.

A Anelena Gómez García por su apoyo durante la especialidad,. Pues aprendí mucho de ella y no creo que hubiera sido lo mismo si no la hubiera conocido.

A Gicela Gutiérrez por tu paciencia y apoyo sin dejar de mencionar su amistad la cual valoro mucho.

A Jesús Flores por la amistad y por todas las dudas que logramos aclarar en la especialidad. Y porque no; por todas las perdidas que nos dio.

A Nadia Ochoa porque aprendimos mucho, discutiendo hasta en lo más mínimo pero todo en pro de mejorar y saber un poco más.

A mis amigos de toda la vida:

Allan por siempre apoyarme y darme ánimos y ayudarme a siempre tratar de superarme.

Ruperto por siempre levantarme el ánimo y festejar mis logros y mis tropiezos

Ruben, Giovana y Alejandra porque me apoyaron durante la especialidad y estuvieron al tanto de este viaje de dos años. .

A Eduardo y Graciela quienes me ofrecieron su confianza y por darme la oportunidad de ir creciendo juntos. Su amistad es muy importante para mí.

A los pacientes quienes me depositaron su confianza y me permitieron aprender y desarrollarme durante la especialidad.

Índice

Introducción.....	1
Capitulo 1. Bisfosfonatos.	
1.1 Bisfosfonatos.....	3
1.2 Bisfosfonatos Orales.....	4
1.3 Bisfosfonatos Intravenosos.....	5
1.4 Mecanismo de acción de los Bisfosfonatos.....	5
Referencias Bibliográficas.....	11
Capitulo 2. Etiología y Patogénesis de la Pulpitis y la Periodontitis Apical.	
2.1 Etiología y Patogénesis de la Pulpitis y la Periodontitis Apical.....	14
2.2 Etiología de la inflamación periapical.....	14
2.2.1 Infección Bacteriana.....	14
2.2.2 Trauma y Causas Iatrogénicas.....	15
2.2.3 Periodontitis Apical Transitoria.....	16
2.3 Fisiopatogenia de la Periodontitis Apical.....	16
Referencias Bibliográficas.....	23
Capitulo 3. Tejido Óseo.	
3.1 Tejido Óseo.....	25
3.2 Arquitectura Ósea.....	25
3.3 Componentes de la matriz.....	28
3.3.1 Osteocalcina.....	28
3.3.2 Sialoproteína ósea.....	28
3.3.3 Osteopontina.....	29
3.3.4 Osteonectina.....	29
3.3.5 Factores de crecimiento.....	29
3.4 Funciones y Tipos de Células Osteogénicas.....	30
3.4.1 Preosteoblastos.....	30
3.4.2 Osteoblastos.....	30
3.4.3 Osteocitos.....	34
3.4.4 Células que cubren el hueso.....	37
3.4.5 Osteoclastos.....	38
3.4.6 Origen y desarrollo del osteoclasto.....	39
3.4.7 Función secretoria del osteoclasto.....	41
3.5 Inhibición de resorción ósea osteoclástica.....	43
3.6 Formación y Resorción ósea.....	45
3.7 Características anatómica de los maxilares.....	46
3.8 Recambio y Remodelado del hueso alveolar.....	48
Referencias Bibliográficas.....	49

Índice

Capítulo 4. Manejo dental de los pacientes bajo tratamiento con Bisfosfonatos.

4.1 Manejo dental de los pacientes bajo tratamiento con Bisfosfonatos.....	51
4.2 Manifestaciones Clínicas y Diagnostico de BON.....	52
4.3 Consideraciones para el manejo de pacientes bajo tratamiento de Bisfosfonatos.....	52
4.4 Guías para el Manejo de Pacientes Bajo Tratamiento con Bisfosfonatos.....	53
4.5 Recomendaciones Generales.....	54
4.6 Manejo Periodontal.....	55
4.7 Colocación y mantenimiento de Implantes.....	55
4.8 Manejo en Cirugía Maxilofacial.....	56
4.9 Manejo en Endodoncia.....	57
4.10 Tratamiento de pacientes con BON.....	57
4.11 Riesgos de desarrollar Osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con Bisfosfonatos.....	58
4.11.1 Factores de riesgo médicos.....	58
4.12 Valoración de riesgos dentales para el desarrollo de Osteonecrosis de los maxilares.....	60
4.12.1 Historia médica.....	60
4.12.2 Examen Clínico y Radiográfico.....	61
4.12.3 Exámenes de laboratorio.....	61
Referencias Bibliográficas.....	62

Capítulo 5. Caso Clínico

5.1 Antecedentes del caso.....	64
5.2 Historia médica.....	64
5.3 Historia dental.....	64
5.4 Fotografías clínicas.....	69
5.5 Serie Radiográfica.....	74
5.6 Índice CPOD y Sondeo Periodontal.....	75
5.7 Diagnostico.....	76
5.8 Plan de Tratamiento.....	77
5.8.1 Fase 1.....	77
5.9 Biopsia de la exposición ósea.....	78
5.9.1 Ocho Días de Evolución.....	79
5.9.2 Quince Días de Evolución.....	80
5.10 Treinta Días de Evolución Postquirúrgica.....	81

Índice

Discusión.....	83
Referencias Bibliográficas.....	85
Conclusiones.....	86

Introducción

Introducción.

Con el advenimiento de nuevos y mejorados medicamentos aunados a innovadores tratamientos para un sin número de enfermedades, la expectativa de vida de la población a crecido, trayendo consigo el aumento en la incidencia del algunos padecimientos. Tal es el caso de la Osteoporosis, Gastritis, Diabetes etc.

El objetivo de medicina siempre ha sido la de mejorar la calidad de la vida de los pacientes bajo cualquier tratamiento, por lo que las investigaciones y descubrimientos de nuevos medicamentos continuara.

En la odontología muchas veces nos encontramos con la posibilidad de diagnosticar algunas patologías bucales las cuales pueden estar ligadas o no a algún compromiso sistémico. De hecho se tiene conocimiento de muchos medicamentos que tienen efectos secundarios en boca, y que algunas veces estos solo pueden ser eliminados cuando el paciente suspende la ingesta de tal medicamento, otras veces esto no es posible, ya que en ocasiones la vida misma de el paciente depende de los medicamentos, por lo que el paciente termina coexistiendo con los efectos secundarios aunque estos sean molestos.

En el caso de la Osteoporosis y algunas metaplasias óseas existe una familia de medicamentos que han probado ser eficientes para su tratamiento, los Bisfosfonatos que pertenecen a un grupo denominado Alendronatos, los cuales son medicamentos relativamente nuevos que vienen en presentación oral y parenteral.

Estos medicamentos inhiben la síntesis de calcio a partir de los huesos, para así evitar la descalcificación de los mismos (Osteoporosis) o disminuir la cantidad de calcio sérico disponible (Mieloma Múltiple).

El sitio de acción de los bisfosfonatos es en un grupo celular en particular, los osteoclastos, los cuales son inhibidos y así se suspende el catabolismo óseo lo cual a su vez inhibe la salida de sales de calcio. Pero al mismo tiempo interrumpen la Homeostasis del recambio óseo, lo cual puede favorecer sitios de necrosis

Introducción

ósea, pues no hay osteoclastos que se encarguen de la absorción de este tejido necrótico. Es importante saber que estas zonas de necrosis ósea se presentan más comúnmente en el tejido óseo con gran actividad metabólica y esta es la causa por la cual la Osteonecrosis inducida por bisfosfonatos solo ha sido reportada en los maxilares.

La osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos se refiere a una condición caracterizada por exposición de hueso en la mandíbula o maxila que persiste por más de 8 semanas en un paciente que ha tomado o actualmente está tomando un bifosfonato y que no tiene historia de radioterapia a los maxilares.

Los pacientes que consumen estos medicamentos, esta expuestos a sufrir un tipo de necrosis ósea, la cual es caracterizada por exposición a través de las mucosas orales y es importante saber que cualquier procedimiento odontológico quirúrgico puede causar esta necrosis ósea o si esta ya existía exponerla al medio externo. La literatura actual no propone una solución a las posibles complicaciones de estos pacientes y aunque se han hecho recomendaciones, todavía no existen estudios que estén basados en evidencias.

El odontólogo que busque algún tipo de información sobre el manejo de estos pacientes, se encontrara con que solo existen recomendaciones de paneles de expertos, muchas de las cuales están basadas en las experiencias de los mismos.

Este trabajo presenta un caso clínico tratado en el Posgrado de Endoperiodontología en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala y reúne información actual sobre los posibles mecanismos implicados en el desarrollo de la Osteonecrosis así como el manejo odontológico de los pacientes tratados con estos medicamentos.

Bisfosfonatos

1.1 Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son compuestos sintéticos análogos de el Pirofosfato Orgánico, cuya función es la de inhibir la deposición minerales en la matriz orgánica. Los bisfosfonatos se unen con gran avidez a los cristales de fosfato de calcio e inhiben su crecimiento, agregación y disolución. La gran afinidad de estos compuestos por el hueso mineral es la base para su uso como marcadores en medicina nuclear e inhibidores de la calcificación y de la resorción del hueso.¹ Su eficacia terapéutica guarda relación con su actividad inhibidora de la resorción ósea, por lo que son utilizados principalmente en enfermedades con alta tasa de metabolismo óseo como en la enfermedad de Paget,^{2,3} metaplasias óseas,⁴ Mieloma múltiple,⁵ y la osteoporosis.⁶

El uso de los bisfosfonatos comenzó de forma industrial a inicios del año 1865, por químicos alemanes¹⁸

Químicamente los bisfosfonatos consisten en un eje fósforo-carbono-fósforo y dos cadenas adicionales de estructura variable, que les confiere las propiedades farmacológicas. La potencia de acción de los bisfosfonatos proviene de las cadenas laterales unidas al núcleo común. Existen dos tipos de bisfosfonatos, los nitrogenados y los no nitrogenados, siendo los primeros más potentes.⁷ Cabe destacar que los bisfosfonatos además se pueden clasificar por generaciones, siendo los más usados los de la segunda y tercera generación por su potencia farmacológica.⁷

Generación	
Primera	Etidronato
	Clodronato
Segunda	Tiludronato
	Pamidronato
	Alendronato
Tercera	Risedronato
	Ibandronato
	Zolendronato

Bisfosfonatos

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento estándar para la hipercalcemia asociada a procesos malignos consistía en la administración intravenosa de pamidronato. No obstante, basándose en diversos estudios, el ácido zoledrónico se ha convertido en el nuevo tratamiento estándar.^{8,9}

1.2 Bisfosfonatos Orales

- Etidronato: Su actividad anti-reabsortiva es relativamente alta pero a dosis elevadas también perjudica el proceso normal de mineralización ósea. Disminuye la formación de piedras en los riñones, inhibe la osificación ectópica¹⁰
- Risedronato: Tiene una alta potencia para inhibir la reabsorción ósea con respecto a la potencia del etidronato. En últimas investigaciones se ha observado un efecto inhibitor de la reabsorción ósea alveolar en periodontitis provocada de forma experimental.¹¹
- Pamidronato: Tiene una potencia superior que el etidronato para inhibir la reabsorción ósea. También tiene un efecto inhibitor de la reabsorción ósea alveolar según experimentos sobre ratas.¹²

Con los bisfosfonatos orales solo se absorbe una pequeña parte de la dosis administrada. La presencia de alimentos u otros fármacos en el estómago reduce aún más la absorción. Por tanto, es importante administrarlos solos, separados de los alimentos. Idealmente, la administración debe ser a primera hora de la mañana, tras el período de ayuno nocturno.

Los bisfosfonatos son fármacos en general bien tolerados, cuando se administran correctamente. Los efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo superior son los más frecuentes.¹³ Aunque también existe el riesgo de osteonecrosis en maxilares.¹²

1.3 Bisfosfonatos Intravenosos

La principal limitación de los bisfosfonatos orales es su pobre absorción y sus efectos adversos sobre el tracto digestivo.¹³ Existen varios entre los que destacan:

- Pamidronato: Es un bisfosfonato que inhibe la aumentada actividad osteoclástica, aparentemente sin afectar la mineralización ósea, se ha empleado para el tratamiento de las complicaciones derivadas de la actividad ósea metastásica.^{14, 15}
- Alendronato: Las propiedades farmacológicas del alendronato son similares a los del resto de bisfosfonatos, algunos trabajos experimentales han sugerido una mayor retención del fármaco en el hueso y una supresión de la resorción ósea, que persiste al menos 6 meses tras la administración de ciclos cortos de tratamiento intravenoso.⁷
- Zoledronato: Es uno de los bisfosfonatos mas nuevos, siendo también el más utilizado para metaplasias óseas por su gran potencial farmacológico el cual es mayor que en los demás bisfosfonatos.¹⁴

1.4 Mecanismo de acción de los Bisfosfonatos

El pirofosfato inorgánico está constituido por un átomo de oxígeno unido a dos átomos de fósforo, está presente en el plasma y en el líquido extracelular, y su función es inhibir la deposición de minerales en la matriz orgánica de los tejidos. En el hueso el osteoblasto produce la fosfatasa alcalina; enzima que pertenece a la familia de las pirofosfatasas y cuya función es degradar el pirofosfato inorgánico permitiendo de esta manera la deposición de minerales en la matriz colágeno del hueso¹⁷. Los bisfosfonatos poseen, a diferencia del pirofosfato, un átomo de carbono en lugar del átomo de oxígeno lo que les confiere por un lado resistencia a la degradación por parte de la fosfatasa alcalina, y por otro dos enlaces libres que permiten la adición de cadenas laterales; que según su composición, le otorgan al bisfosfonato diferentes

Bisfosfonatos

propiedades químicas así, el grupo hidroxilo de una de sus cadenas laterales, es el responsable de la afinidad de los bisfosfonatos por los cristales de hidroxiapatita del hueso. Los bisfosfonatos se depositan en los sitios de mayor metabolismo óseo, y es allí en donde cumplen su principal función terapéutica.^{16, 18}

Los bisfosfonatos se distribuyen por el organismo depositándose en el hueso, depositándose en mayores cantidades en sitios de gran metabolismo óseo, sitios donde se encuentran osteoclasto activos, los cuales se encuentra cumpliendo su función de degradación ósea.¹⁸ El bisfosfonatos ya componente de los cristales de hidroxiapatita en los que se depositó, es liberado y fagocitado por el osteoclasto, e inactiva al osteoclasto de manera definitiva por diferentes mecanismos de los cuales muchos todavía son teorías.¹⁹

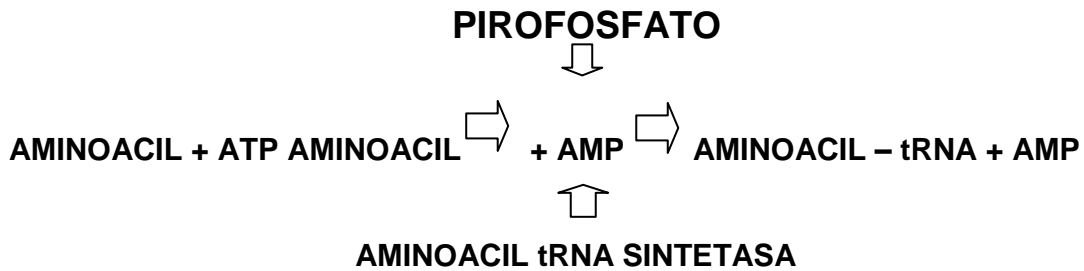
Los bisfosfonatos de primera generación poseen una estructura química simple sin nitrógenos en su composición. Se han utilizado desde hace aproximadamente 30 años en el tratamiento de la osteoporosis. Los resultados terapéuticos son muy buenos.

Los bisfosfonatos de segunda y tercera generación tienen cadenas laterales más complejas y se les ha adicionado un átomo de nitrógeno que les da una mayor potencia terapéutica, la cual se mide por su capacidad de absorción sistémica y permanencia en tejido óseo.

Todos los bisfosfonatos inician su función de la misma manera y se ha comprobado que la resorción ósea se detiene casi inmediatamente con una formación ósea que continúa por seis a doce meses luego de que se inicia su administración lo cual aumenta la masa y el volumen óseo.

El mecanismo por el cual inhiben al osteoclasto es diferente entre tipos de bisfosfonatos como los de la primera generación los cuales una vez dentro del osteoclasto libera por un mecanismo aun no dilucidado una vesícula fagocítica transportadora en el citosol e interfiere en el siguiente proceso:

Bisfosfonatos



Esta es la reacción normal que se lleva a cabo en el citosol del osteoclasto, en presencia del pirofosfato pero si en lugar de este último se encuentra el bisfosfonato, la reacción no se completa ya que la aminoacil tRNA sintetasa no actúa sobre el bisfosfonato y la reacción sintetiza un análogo inactivo del ATP que se conoce como APPCP que contiene al bisfosfonato. Este producto inactivo se acumula en grandes cantidades en el citosol del osteoclasto y después en la mitocondria. En la mitocondria interactúa con un componente mitocondrial conocido como adenil nucleótido translocasa inhibiendo la transportación de ATP a través de los poros de la membrana interna de la mitocondria. Como consecuencia se altera la permeabilidad de la misma, con la subsecuente activación de la CASPASA 3 que induce apoptosis celular del osteoclasto. ¹⁶

Con los bisfosfonatos nitrogenado es diferente ya que interfieren en la vía del mevalonato. Ya que se unen a enzimas que catalizan diferentes pasos de la vía de la síntesis del colesterol. La Farnesil Difosfato Sintetasa es el blanco que mejor se ha estudiado. Esta enzima dispara la síntesis de proteínas preniladas, de las cuales un grupo en específico son proteínas de señalización GTPasa. De esta manera se afecta todo el metabolismo celular llevando finalmente a la muerte de la célula. También se afecta el movimiento intracelular de vesículas y la morfología celular al afectar al citoesqueleto que es tan importante en el osteoclasto activo para cumplir sus funciones. ¹⁶

Además por mecanismos no tan claros se ha observado que actúan también a nivel del osteoblasto haciendo que sintetice factores inhibidores de osteoclastos e impidiendo que sinteticen factores que intervienen en la diferenciación de osteoclastos así como su reclutamiento. Por otra parte intervienen inhibiendo la síntesis de metaloproteinasas, fosfatasas y las

Bisfosfonatos

fosfohidrolasas ácidas imprescindibles en el proceso de reabsorción ósea ^{16,18, 19, 20}

Teniendo en cuenta que los bisfosfonatos inhiben de manera irreversible la acción de los osteoclastos afectando su diferenciación, reclutamiento y alteraciones en las funciones normales de los osteoclastos activos. Lo cual causa un desbalance en la homeóstasis ósea. Al anularse la acción del osteoclasto no se lleva a cabo la liberación de la proteína ósea morfogenética ni de las citocinas y factores de crecimiento necesarios para la activación de los osteoblastos. En el proceso de recambio óseo normal, el osteoblasto sintetiza la matriz colágena sobre la que se llevará a cabo la deposición de minerales hasta que queda rodeado de estructura ósea donde se diferencia en un osteocito dentro de su laguna rodeada por hueso. El osteocito es una célula madura poco activa metabólicamente que tiene una vida media de ciento cincuenta días. Una vez que el osteocito muere, los vasos que mantiene la vitalidad del osteocito involucionan y son reemplazados por nuevos vasos una vez que se lleva a cabo la fase vascular del recambio óseo normal.¹⁷

Pero en el hueso de los pacientes tratados con bisfosfonatos encontramos un hueso metabólicamente deficiente y con osteonas acelulares que no son reemplazados puesto que los osteoclastos están inhibidos, y que con el más mínimo trauma la mucosa que cubre a este hueso se rompe y lo deja expuesto.¹⁷

Hay algunos estudios que indican que los bisfosfonatos también inducen la apoptosis de las células endoteliales e inhiben la síntesis de factores de crecimiento endotelial. Sin embargo en las biopsias de los pacientes con diagnóstico de osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos, se observa la presencia de vasos sanguíneos congestionados y la vasculatura de los tejidos blandos circundantes normal.^{19, 21} Además existen medicamentos que tienen un potente efecto antineoangiogénico y nunca se ha reportado una necrosis en los maxilares asociada a su uso. Lo cual apunta a la interferencia en el metabolismo óseo como la única causante de la osteonecrosis.

Bisfosfonatos

La necrosis se ha presentado en pacientes tratados con alendronatos, pamidronatos, risedoronatos y zolendronatos pero también se ha demostrado que es tiempo – dosis dependiente. Se han reportado casos de pacientes que desarrollan la necrosis después de 4 meses de iniciado su tratamiento.²³ Durante el primer año de tratamiento, la incidencia de la necrosis es baja se ha reportado del 1.5% después de 3 años la incidencia aumenta al 7.5% y a últimas fechas ha aumentado hasta el 10%.²⁴

La osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos fue descrita primero por Marx y Stern. En ese momento fue solo un hallazgo curioso de hueso expuesto sin curar; cuando el debridamiento fue realizado, la condición empeoró y condujo a cantidades aumentadas de hueso expuesto. Todos los pacientes descritos en aquel reporte estuvieron recibiendo pamidronato (Aredia, Novartis) para control de depósitos de tumor maligno en hueso. La profesión fue primero formalmente notificada de la complicación de esta droga en una alerta médica publicada en 2003 en el Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (JOMS) por el autor, el cual describió 36 casos asociados con bifosfonatos intravenosos (pamidronato o zoledronato [Zometa, Novartis]).²⁵ Previa a la publicación de esta alerta médica, representantes de Novartis, los cuales producen los dos bifosfonatos intravenosos (pamidronato y zoledronato) que causan esta forma de osteonecrosis, fueron invitados a examinar 2 de los pacientes y a discutir los otros 34 que estaban siendo vistos. Aunque ellos expresaron interés acerca de la situación de estos pacientes, los representantes de Novartis negaron la posibilidad de que la osteonecrosis estuviera de cualquier manera conectada con sus drogas porque no se encontró evidencia de necrosis ósea en sus estudios preclínicos en animales ni en los 3,600+ pacientes enrolados en sus ensayos clínicos en humanos. Atribuyeron las exposiciones óseas a la quimioterapia que estos pacientes habían recibido y posiblemente a la dexametasona que se les había estado dando a aproximadamente 55% de los pacientes.²⁶

La toxicidad de la quimioterapia fue una culpa natural y conveniente. En verdad, el tiraje de JOMS que llevaba la alerta médica también publicó un reporte por Wang y col²⁷ de cuatro casos de necrosis ósea en la mandíbula que

Bisfosfonatos

también ellos atribuyeron a quimioterapia. Sin embargo, se reportó que los cuatro pacientes habían estado tomando Aredia. Realizando su inadvertencia, estos autores después publicaron un artículo de retracción identificando a Aredia como la causa del hueso expuesto.²⁸

Irónicamente, la fuerte evidencia a la fecha de una relación causa-y-efecto entre bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares es proporcionada por los resultados de un estudio de Novartis conducido para obtener la aprobación comercial por la Food and Drug Administration (FDA). En este estudio, los pacientes con metástasis óseas recibieron solo su quimioterapia normal o quimioterapia más un régimen de esteroide y un bifosfonato intravenoso, (Aredia o Zometa). Los pacientes con las mismas malignidades sin metástasis óseas también recibieron su quimioterapia normal y un régimen esteroide idéntico, pero no recibieron bifosfonatos intravenosos. Interesantemente, solo aquellos pacientes que recibieron un bifosfonato intravenosos siempre desarrollaron hueso expuesto. Esto sumó uno de los mejores estudios randomizados, controlados, y precisos doble ciego en la historia de la medicina u odontología.

Referencias Bibliográficas.

1. Fleish H : Bisphosphonates In Bone Diseases. From The Laboratory To The Patient. Third Edition . The Parthenon Publishing Group Inc. London, 1997.
2. O'Doherty DP, Bickerstaff DR, McCloskey EV, et al: Treatment of Paget's disease of bone with aminohydroxybutylidene-1bisphosphonate. *J Bone Min Res* 1990;5, 483-491.
3. Siris E, Weinstein RS, Altman R, et al: Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81 (3): 961-7.
4. Rizzoli R, Thiebaud D, Bundred N, et al: Serum parathyroid hormone-related protein levels ad response to bisphosphonate treatment in hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (10): 3545-50.
5. Mayo PP, Lipton A, Berenson J, Hortobagyi G : Oral bisphosphonates: A review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer* 2000; 88(1): 6-14.
6. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of Alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:875-83.
7. Benford HL, Frith JC, Aureola S, et al. Farnesol and geranyl geraniol prevent activation of caspases by ami-nobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonates drugs. *Mol Pharmacol.* 1999; 56: 131-140.
8. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16: 593-602.
9. Green Jr, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42446, a new, potent, heterocyclic bis-phosphonate compound. *J Bone Miner Res.* 1994;9:745-51.

Bisfosfonatos

10. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. 1997.3rd Edition. pp:18,19,32-38,39-54,68,117-141.
11. Shoji,K.,Horiuchi,H.,Shinoda,H. (1995) .Inhibitory effects of a bisphosphonate(risedronate) on experimental periodontitis in rats. J.Periodontal Res. Jul ; 30(4) : 277-84 .
12. Grier,R.L., Wise,G.E.(1998) .Inhibition of tooth eruption in the Rat by a Bisphosphonate . Journ. Dent. Res . , Jan, 77(1),8-15
13. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? Mayo Clin Proc 2002; 77:1031-43.
14. Green Jr, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42446, a new, potent, heterocyclic bis-phosphonate compound. J Bone Miner Res. 1994;9:745-51.
15. Body JJ, Bartl P, Delmas PD et al. Current use of bisphosphonates in oncology. J Clin Oncol 1998; 16: 3890-3899.
16. Rogers M. J., Frith J. C., Luckman S. P., Coxon F. P., Benford H. L., onkkönen J. M, Auriola S., Chilton K. M. and Russell R. G. G. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates Bone, 24, (5) Suppl 1999. 1: 73S-79S
17. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2005 63(11):1567-75.
18. Van Beek E. R., Löwik C. W. G. M. and Papapoulos S. E.) Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogencontaining bisphosphonates on osteoclast precursors. Bone, 2002, 30, (1): 64-70
19. Thompson Keith, Rogers Michael J., Coxon Fraser P. and Crockett Julie C. Cytosolic entry of Bisphosphonates into macrophages and osteoclasts requires fluid-phase endocytosis and endosomal acidification. Bone. 2006 38 (3) Supplement 1: 47.

Bisfosfonatos

20. Papapoulos Socrates E. Bisphosphonate actions: Physical chemistry revisited. *Bone*. 2006 38, (5): 613-616.
21. Hoefert S., Wierich W., Eufinger H. and Krempien B. BP-associated avascular necrosis of the jaws: Histological findings. *Bone*. 2006 38, (3) Supplement 1: 76.
22. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med*. 2005 34(2):120-3.
23. Naveau Adrien and Naveau Bertrand. Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. *Joint Bone Spine*, 2006 73, (1): 7-9.
24. Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust*. 2005 182(8):413-5.
25. Marx RE. Pamidronate and Zoledronate induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1157
26. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: Risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1238-1239
27. Wang J, Goodger NM. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-1107.
28. Wang J, Goodger NM. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:91

2.1 Etiología y Patogénesis de la Pulpitis y la Periodontitis Apical.

La Periodontitis apical puede ocurrir en consecuencia a una infección pulpar después de algún daño a la pulpa dental entre los que se incluyen a la caries o algún traumatismo. La periodontitis apical en algunos casos toma la forma de un granuloma o quiste, con resorción del hueso que rodea a las raíces afectadas. Estas respuestas incluyen una compleja acción de mecanismos inmunológicos, de los que algunos actúan principalmente para proteger la pulpa y los tejidos periapicales, y algunos otros que al actuar causan destrucción tisular particularmente la resorción ósea. En la regulación de la inflamación periapical y la degradación tisular existen muchos mediadores como las citocinas, metabolitos del ácido araquidónico, neuropéptidos y sistema del complemento. Además también existen agentes inflamatorios exógenos y factores que modifican la extensión y severidad de las respuestas periapicales.

2.2 Etiología de la inflamación periapical.

2.2.1 Infección Bacteriana.

La infección de la pulpa ocurre normalmente como secuela de una caries, trauma y/o procedimientos algún procedimiento dental. La infección pulpar normalmente progresa a la necrosis y después a la periodontitis apical con destrucción ósea confinada a la zona periapical de la raíz o raíces involucradas.¹ La relación entre la periodontitis apical y la infección bacteriana está bien establecida.^{1, 2, 3} Existen varios caminos para que las bacterias puedan infectar la pulpa, la más común es la invasión directa por un proceso carioso, aunque también pueden ser causante la micro filtración alrededor de restauraciones, microfracturas en el esmalte o en cualquier procedimiento dental que involucre la manipulación del complejo dentino-pulpar. Las infecciones por vía sanguínea y anacoressis también son de importancia.⁴

Los microorganismos que entran a la circulación sanguínea después de un trauma a encía como en una profilaxis, cepillado dental o inclusive en la misma masticación pueden asentarse en sitios de inflamación como en las pulpas

afectadas por caries o algún traumatismo y este fenómeno es lo que se le conoce como Anacoresis. La anacoresis ha sido demostrada experimentalmente en sitios orales y extra orales. Cuando las bacterias que fueron inyectadas directamente a la circulación sanguínea, fueron encontradas mas tarde en sitios donde se había inducido una inflamación.⁵ Otra ruta de infección es cuando existe una bolsa periodontal, la cual puede dañar a la pulpa de los dientes afectados.^{4, 6}

La severidad de la inflamación periapical ha sido directamente relacionada con microorganismos dentro de los conductos radiculares y al tiempo de exposición. En contraste no hay evidencia de que la pulpa necrótica per se pueda producir inflamación periapical, por lo que es necesaria la presencia de bacterias. En algunos casos, las bacterias interactúan entre sí haciéndose más virulentos como lo demostró y Sundqvist, dentro de estas bacterias podemos destacar a Prevotellas y Porfiromonas, Fusobacterium y Peptostreptococos los cuales en simbiosis mostraron incremento en la destrucción ósea.⁸

2.2.2 Trauma y Causas Iatrogénicas

Traumatismos físicos a los dientes así como procedimientos de operatoria dental y de prótesis los cuales por desecación de los túbulos dentinarios o por un aumento significativo en la temperatura pueden causar suficiente daño a la pulpa con lo que puede iniciar un proceso inflamatorio. Esta respuesta inmediata puede desatar la producción de mediadores inflamatorios con lo que se puede ver comprometida la circulación, si la inflamación continua o la respuesta es muy fuerte puede llevar a la necrosis de la pulpa. Así como en un traumatismo severo, se puede interrumpir la circulación sanguínea de manera instantánea con lo cual se causas una necrosis, la cual muchas veces es aséptica ya que las bacterias no tienen la oportunidad de invadir el tejido dañado, a menos de que se haya hecho una comunicación con la pulpa al momento del traumatismo.^{1,9}

Aunque está clara la relación entre la infección pulpar y la inflamación periapical, existen algunas preguntas acerca de si es posible que se pueda

producir una periodontitis apical en la ausencia de una infección. La gran mayoría de tratamientos endodónticos exitosos tienen evidencia histológica de inflamación, lo cual puede ser por presencia residual bacteriana, productos bacterianos o por efectos irritantes de los cementos selladores usados en la obturación.¹⁰ Aunque en la mayoría de los estudios no está claro si la periodontitis fue el resultado de la toxicidad de los materiales de obturación o por recidiva, existen estudios bien controlados que reportan que si los materiales de obturación son expulsados fuera del conducto hacia los tejidos periapicales puede desencadenarse una reacción de cuerpo extraño.^{4, 10}

2.2.3 Periodontitis Apical Transitoria

Aunque todavía no se tiene evidencia histológica, la periodontitis apical “estéril”, de naturaleza transitoria, puede aparecer como resultado de un traumatismo moderado de los tejidos periapicales. La radiolucencia periapical aparecida después de una agresión en el periodonto circundante del periápice que se resuelve sin ningún tratamiento, se ha denominado “colapso apical transitorio”. Estos cambios son reversibles, y el diente se normaliza poco a poco. Así pues, se debe establecer el diagnóstico correcto, y tomar en cuenta antecedentes de traumatismos así como pruebas de sensibilidad y estudios radiográficos.¹¹

2.3 Fisiopatogenia de la Periodontitis Apical

La pulpa y el tejido periapical reaccionan ante las bacterias como cualquier tejido conjuntivo del organismo y por consiguiente intervienen los mismos mecanismos inflamatorios. Los cuales van de acuerdo a la virulencia de las bacterias presentes y a la capacidad defensiva del huésped lo cual también tendrán impacto directo en el grado y extensión de la lesión.¹²

Los mediadores de la inflamación, pueden ser de origen plasmático o secretados por células. Los mediadores que intervienen en la inflamación aguda y crónica, así como en los procesos reparativos son múltiples. Muchos de ellos interactúan entre sí, con efecto sinérgico o antagónico,

predominando unos u otros en función de los componentes antigénicos suministrados por las bacterias y de la capacidad defensiva del organismo (Fig-1). La complejidad de estos mediadores es muy elevada y no se conocen totalmente sus efectos e interrelaciones. La eliminación de las bacterias y sus componentes antigénicos del interior del sistema de conductos radiculares es el factor determinante para la disminución de factores proinflamatorios y el aumento de los mediadores que favorecen la reparación.^{4, 14}

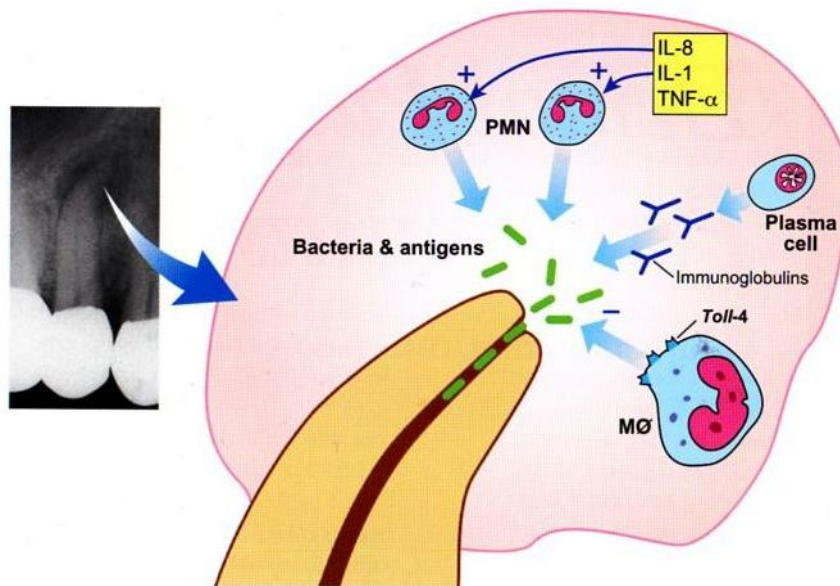


Fig-1 .Ilustración esquemática de los mecanismos inmunológicos que destruyen a las baterías y sus productos provenientes del foramen apical. IL: Interleucina, MØ: Macrófago, PMN: Polimorfonucleares, TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

El sistema de las cininas, es un conjunto de mediadores plasmáticos que intervienen en la fase aguda de la inflamación, tienen efecto vasoactivo favoreciendo la producción de otros mediadores como las prostaglandinas (PG) o el sistema del complemento que está constituido por 18 componentes proteicos diferentes y se encuentran en altas concentraciones en el plasma, el cual se encarga de la destrucción de microorganismos y la eliminación de los complejos inmunes, aumentando la permeabilidad vascular, favoreciendo la quimiotaxis y la opsonización. Otros los mediadores celulares preformados como la histamina que es liberada por basófilos y mastocitos y tiene como

función producir vasodilatación y aumentar la permeabilidad vascular. Los mediadores celulares que son sintetizados en el interior de las células, son liberados cuando reciben un estímulo, como las interleucinas (IL) que son polipéptidos producidos por linfocitos y monocitos estimulados por los antígenos que actúan controlando la actividad de otras células. Pero se ha comprobado que estos polipéptidos también son producidos por otras células, como las endoteliales, fibroblastos, osteoclastos, osteoblastos y queratinocitos, por esta razón actualmente se les llaman citocinas.¹³

Estas citocinas son proteínas de bajo peso molecular, activas a bajas concentraciones que interaccionan con receptores específicos para cada citocina, presentes en las membranas de las células. La IL-1 es la predominante en el ser humano, aunque existen varios subgrupos. El factor de necrosis tumoral (TNF) es otra citocina que actúa conjuntamente con la IL-1. Junto con la IL-6 y la IL-11 constituyen el antes llamado factor activador de osteoclastos, por lo que favorecen la resorción ósea periapical. La IL-1 y el TNF- α , favorecen la resorción de tejidos calcificados por aumentar la secreción de enzimas proteolíticas y la síntesis de metalproteinasas, lo que favorece la destrucción tisular. La IL-1 se ha identificado junto con los macrófagos en las zonas de resorción ósea periapical. También se conoce que la IL-1 es un mediador en la síntesis de las prostaglandinas (PG), e inhibidor de la síntesis de colágeno y proliferación celular. Además parece existir un sinergismo en la acción de resorción ósea entre la IL-1 y la PGE2. Los LPS no producen resorción ósea directamente, pero estimulan la producción de IL-1 y TNF y, éstas, a su vez, estimulan la formación de PG, estos últimos tres mediadores, sí intervienen de modo directo en la resorción estimulando los osteoclastos. La IL-2 ha sido hallada en pulpas inflamadas en concentraciones elevadas, y también se le han atribuido diversas funciones como la estimulación del crecimiento linfocitario, la producción de anticuerpos por parte de los plasmocitos y la diferenciación de las células natural killers (NK). Asimismo la IL-6 posee capacidad para iniciar por sí sola la resorción ósea, y se ha identificado en las lesiones periapicales, sintetizada por neutrófilos, plasmocitos y macrófagos, y en cultivos de células pulpares estimuladas por los

peptidoglicanos, que son componentes de la pared celular de las bacterias Gram positivas. En cuanto a la IL-8, igualmente ha sido identificada en la pulpa, y actúa como un factor quimiotáctico para los neutrófilos y linfocitos T, favoreciendo la desgranulación de los neutrófilos. Además, a partir de los fosfolípidos de las membranas de distintas células inmunitarias destruidas en el proceso de inflamación, por acción de la enzima fosfolipasa A₂ se libera el ácido araquidónico (AA), que es un ácido poliinsaturado de átomos de Carbono, posteriormente la acción de la enzima lipooxigenasa sobre el AA provoca la síntesis de leucotrienos (LT) y lipoxinas (LP) (Fig-2) y la acción de la enzima ciclooxigenasa sobre él AA, da lugar a la síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TxA) (Fig-3).

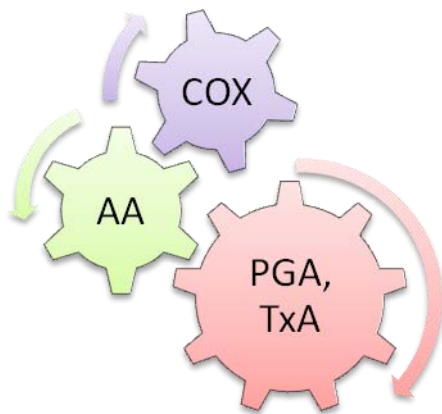


Fig-2. Cuando la Lipooxigenasa (LOX) Actúa sobre el Acido Araquidónico (AA) Se inicia la síntesis de Leucotrienos (LT)

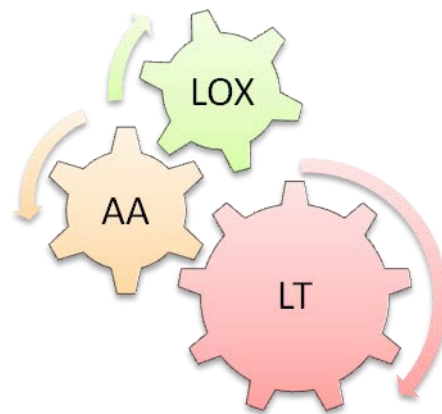


Fig-3. Cuando la Ciclooxigenasa (COX) actúa sobre el Acido Araquidónico (AA) Se inicia la síntesis de Prostaglandina (PG) y Tromboxanos [(TxA)

Las prostaglandinas son ácidos grasos de 20 átomos de Carbono no saturados, y son sintetizadas en las membranas de casi todas las células del organismo, en especial por los polimorfonucleares y los macrófagos del infiltrado inflamatorio. Algunas prostaglandinas se han identificado en pulpas inflamadas y en lesiones periapicales. La PGE₂ se ha asociado con la producción de dolor, fiebre, vasodilatación, quimiotaxis, agregación plaquetaria, resorción ósea e inhibición de la capacidad de los macrófagos para presentar los antígenos. Se han encontrado grandes concentraciones de PGE₂ en los

exudados de conductos cuando la patología periapical es aguda y cuando existe osteólisis visible en las radiografías, pero al preparar el sistema de conductos radiculares disminuye su concentración a nivel periapical. Los leucotrienos LTC₄ y LTD₄ son los componentes de la SRS-A (sustancias de la reacción lenta de la anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad inmediata), los cuales producen una intensa vasoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular y además son potentes broncoconstrictores. El LTB₄ produce quimiotaxis para los neutrófilos y favorece su desgranulación, al mismo tiempo que induce la proliferación de linfocitos T supresores. Se ha encontrado una mayor concentración de LTB₄ en lesiones periapicales sintomáticas que en las asintomáticas; y se ha observado que el LTC₄ se halla aumentado en la pulpa inflamada y lesiones periapicales, (sin diferencias entre lesiones sintomáticas y asintomáticas).^{2, 13, 14}

También en las fases iniciales de la inflamación pulpar, podemos encontrar sustancias como los neuropéptidos involucradas en la llamada inflamación neurogénica que producen un conjunto de cambios vasculares. Previa a la afección del tejido periapical, la infección estimula un proceso inflamatorio que primero involucra a la pulpa dental, la cual en un estado normal, es inmunocompetente y capaz de responder a estímulos nocivos incluyendo a las bacterias.

Pero la pulpa tiene características que la hacen muy vulnerable a la invasión bacteriana pues se encuentra contenida dentro de paredes dentinarias rígidas, que limitan su capacidad de expansión cuando hay edema y su circulación es terminal, lo que impide su revascularización, lo cual lleva a primero a una necrosis localizada la cual no se puede resolver por sí sola y termina en necrosis del tejido pulpar.

Cuando los productos bacterianos llegan al tejido pulpar desencadenan una vasoconstricción transitoria, seguida de una vasodilatación, con incremento del flujo sanguíneo, modulada por mediadores plasmáticos y celulares. Simultáneamente las células endoteliales se retraen y los capilares se tornan más permeables, permitiendo la salida de células hacia el tejido. La salida de

proteínas sanguíneas hacia el tejido aumentan la presión osmótica y se incrementa la salida de plasma formándose entonces un edema.

Al mismo tiempo se produce una marginación de los leucocitos polimorfonucleares hacia la periferia de los vasos, adhiriéndose a las células endoteliales y migrando hacia los tejidos. Los neutrófilos son de vida media muy corta y al morir liberan enzimas proteolíticas contenidas en sus lisosomas las cuales destruyen el tejido. Esto trae como consecuencia la formación de pus, el cual está constituido por restos tisulares, bacterias y diversos residuos. En la destrucción tisular colaboran distintas enzimas y componentes de las bacterias como colagenasas, proteasas, LPS; actuando de modo inespecífico o como determinante antigénico.

La inflamación crónica aparece de modo precoz ya que, junto con la liberación de mediadores que estimulan la destrucción del tejido, se liberan mediadores que estimulan la reparación. Con ello se establece la inflamación crónica, coexistiendo con zonas de inflamación aguda. En este estadio, desempeñan un papel primordial las células mononucleares que resisten un pH bajo como los linfocitos, células plasmáticas y macrófagos con función fagocítica. En la periferia de la zona inflamada se inicia la proliferación de los fibroblastos, liberándose numerosos mediadores que interaccionan entre sí y en la zona de la pulpa próxima a los componentes bacterianos, se comienzan a formar microabscesos.¹² Mientras que, a su alrededor, se va instaurando la inflamación crónica, el tejido pulpar se va destruyendo a mayor o menor velocidad mediante fenómenos de necrosis por coagulación y licuefacción.¹²

En la pulpa inflamada se localizan diversas células inmunocompetentes, algunas de ellas son: las células dendríticas, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos T colaboradores y citotóxicos/supresores, linfocitos B y células plasmáticas, todas ellas responsables de la respuesta específica, y células naturales agresoras o asesinas (NK), que intervienen en la respuesta inespecífica, lo mismo que los polimorfonucleares y los monocitos. Generalmente estos mecanismos son incapaces de eliminar la infección; entonces el proceso de destrucción celular forma pequeños abscesos que

producen la necrosis pulpar, que eventualmente puede llegar a ser completa.¹⁴ La inflamación periapical se inicia antes de que se complete la necrosis pulpar, pudiendo existir lisis ósea en el periápice. Las fibras nerviosas son las últimas estructuras en destruirse lo que explica la aparición de dolor al instrumentar en dientes con periodontitis.^{12,13, 14}

La inflamación es la segunda barrera de defensa del organismo ante la invasión bacteriana, intentando mantenerlas confinadas dentro del conducto. Inicialmente se puede apreciar un infiltrado inflamatorio de tipo crónico en la proximidad del orificio apical, pudiéndose observar osteoclastos que inician la resorción ósea estimulados por diversos mediadores, tales como: interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF), prostaglandinas (PGE2), explicados anteriormente. Una vez iniciada la resorción ósea, como mecanismo defensivo, se produce la formación de tejido granulomatoso, consecuencia de la proliferación de los fibroblastos de la periferia, sintetizando colágeno y formándose una neurovascularización regulada por distintos mediadores. El tejido granulomatoso es el resultado de la incapacidad del sistema inmunológico para eliminar totalmente las bacterias y los componentes antigénicos que siguen llegando desde los conductos radiculares. Los linfocitos siguen presentes, sintetizando diferentes citocinas, con lo que se mantiene la formación de tejido granulomatoso. Es importante resaltar que cuando un diente con lesión periapical recibe tratamiento endodóntico, disminuye la proporción de linfocitos B y T, y aumenta la proporción de linfocitos T supresores.^{12, 13}

Cabe destacar que en diversos estudios se pudo demostrar que al inducir la infección y exposición pulpar, la necrosis era progresiva a partir del segundo día y a los 7 días se podía observar destrucción ósea. Seguido de un período de rápida destrucción ósea que ocurre durante los primeros 7 a 20 días (fase activa), con una subsecuente disminución de la resorción (fase crónica).¹⁵

Los mecanismos implicados en la periodontitis apical causan resorción ósea, ya que los mismos mecanismos defensivos afectan al tejido óseo periférico, ocasionando su necrosis, lo que activa a los osteoclastos que iniciaran

procesos de resorción ósea en el hueso necrótico. Pero al verse su función inhibida, se formarían lagunas de hueso necrótico que no podrán ser reemplazadas por hueso sano. Y conforme el daño aumente así lo harán las lagunas de necrosis.

Referencias Bibliográficas.

1. Nair PNR On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *International Endodontic Journal*, 2005 39, 249-281
2. Bergenholtz G. Pathogenic Mechanisms in pulpal disease. *JOE* 1990 16,98-101.
3. Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 1965 20, 340-9
4. Cohen B, Burns RC *Vías de la pulpa*. 2004 8ª. Edición. Mosby
5. Rigdon, R.H. Localization of staphylococci in areas of inflammation produced by Xylene. *Archives of surgery* 1940, 41, 879.883
6. Simring M, Golberg M. The pulpal pocket approach: retrograde periodontitis. *Journal of periodontology* 1964; 35: 22-48.
7. Stashenko P. "Etiology and pathogenesis of pulpitis and apical periodontitis" en: Pitt Ford T.R., Orstavik D. *Essential endodontology*. Editorial Blackwell Science Ltd. Capítulo 3. 1998.
8. Sundqvist, G. Taxonomy, ecology and pathogenicity of the root canal flora. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 1994, 78, 522.530.
9. Sundqvist G *Bacteriological studies of necrotic dental pulps*. 1976 Thesis, University of Umea, Umea, Sweden.
10. Holland, GR. A histological comparison of periapical inflammatory and neural responses to two endodontic sealers in the ferret. *Archives of Oral Biology* 1994, 39, 539-544.
11. Andreasen FM "Transient apical breakdown and its relations with color and sensibility changes after luxation injuries to teeth" *Endod Dent Traumatol* 2:9, 1985.

12. Pumarola J, Canalda C. "Etiopatogenia de la enfermedad pulpar y periapical" en: Canalda C, Brau E. Endodoncia. Editorial Masson. Capítulo 5. 2001
13. Pumarola J, Canalda C. "Patología de la pulpa y del periápice" en: Canalda C, Brau E. Endodoncia. Editorial Masson. Capítulo 6. 2001
14. Torabinejad M, Walton R. "Lesiones perirradiculares" en: Ingle, J., Bakland, L. Endodoncia. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 4ta Edición. Capítulo 8. 1996
15. Stashenko P. "Etiology and pathogenesis of pulpitis and apical periodontitis" en: Pitt Ford T.R., Orstavik D. Essential endodontology. Editorial Blackwell Science Ltd. Capítulo 3. 1998.

3.1 Tejido Óseo.

El tejido óseo es un material de construcción biológica extremadamente fuerte. Tiene una fuerza tensil comparable con el hierro fundido, y tiene un punto de ruptura que es intermedio entre el de madera y hierro fundido, a pesar del hecho de que es únicamente alrededor de un tercio de duro que el hierro. Estas propiedades son atribuibles a los principios de ingeniería de construcción tubular hueca, laminación, y matriz reforzada internamente. Todas las propiedades del hueso son extraordinarias porque es un tejido dinámico, que sufre renovación constante en respuesta a influencias mecánicas, nutricionales, y hormonales.

El hueso proporciona una cubierta protectora para el cerebro, médula espinal, y vísceras torácicas, soporte interno rígido para las extremidades y las articulaciones, y adherencia para los músculos necesaria para la locomoción. Además, el hueso funciona como reservorio de calcio.¹

3.2 Arquitectura Ósea

La forma y masa de los huesos individuales son el resultado del remodelado óseo externo e interno. Ambas están bajo control genético durante el desarrollo esquelético. El remodelado externo disminuye cuando huesos adquieren su forma madura; más tarde el recambio óseo en el esqueleto maduro ocurre principalmente por remodelado interno en respuesta a demandas mecánicas y fisiológicas.

En momentos de gran formación ósea, tal como en el desarrollo embrionario, reparación de heridas, o en sitios de alto recambio fisiológico (hueso alveolar), la matriz ósea es rápidamente depositada como una malla colagenosa, y los osteocitos se distribuyen irregularmente en la matriz ósea, por esto mismo el hueso alveolar tiene la apariencia de una matriz fibrilar tejida. En contraste, el hueso que se deposita más lentamente tiene una matriz fibrilar arreglada de una manera más regular, y los osteocitos están atrapados en la matriz de una manera coordinada. Esta actividad lenta y más coordinada resulta en un patrón laminar en el hueso depositado. El patrón laminar de depósito de matriz es la principal característica arquitectural del hueso maduro.

Tejido Óseo

endurecimiento excesivo del hueso. Esta densidad mineral aumentada de una osteona eventualmente conduce a su reemplazo. La naturaleza exacta de las señales que controlan este proceso no se conoce del todo. La formación de osteonas de reemplazo (secundarias) ocurre por el acoplamiento coordinado de reabsorción y formación ósea.^{2,3}

El reemplazo de la osteona inicia con el desarrollo de varios osteoclastos adyacentes a los vasos sanguíneos en canales viejos de havers o volkman. Los osteoclastos forman un túnel a través del hueso viejo, formando un cono cortado que llega a ser ocupado por tejido vascular y células osteogénicas (Fig-2). Los factores de acoplamiento liberados desde la matriz ósea por osteoclastos que estimulan la diferenciación de osteoblastos y la formación de nuevo hueso laminar a lo largo de la parte interna del túnel. El hueso nuevo se deposita a una velocidad de 2 a 3 μm por día, disminuyendo cuando las nuevas osteonas casi se completan. Esta es el delicado balance entre osteoclasto y osteoblastos.³

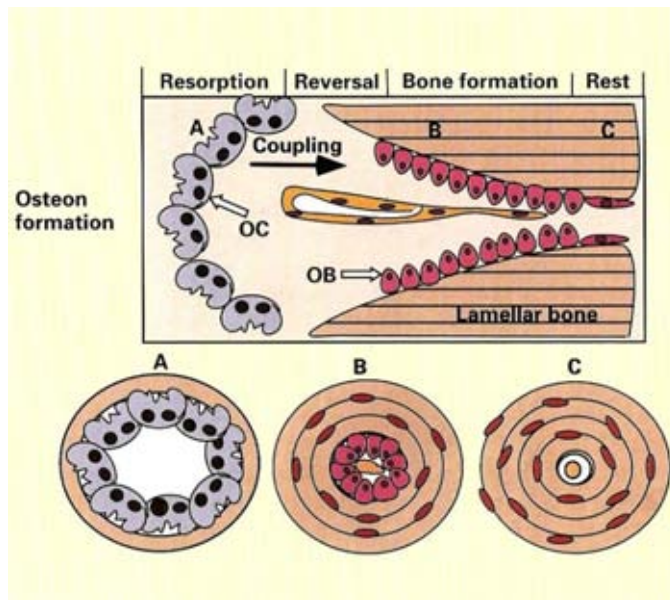


Fig-2 A. La formación secundaria de osteonas ocurre cuando los preosteoclastos (OC) inician la resorción ósea, lo cual dispara la diferenciación de osteoblastos (OB). B. Se inicia el depósito de matriz ósea por parte de los osteoblastos. C. Cuando se ha terminado de depositar la matriz ósea en el área de resorción, se detiene la aposición de matriz ósea.²

3.3 Componentes de la matriz ósea

3.3.1 Osteocalcina

Osteocalcina es una proteína de bajo peso molecular. La osteocalcina es una de las proteínas no colagenosas más abundantes de la matriz ósea. Se requiere vitamina K para su síntesis. Estas proporcionan sitios de unión para calcio que se cree juegan un papel en la mineralización de la matriz ósea o en la regulación de crecimiento de cristales de hidroxiapatita.⁴

El papel de osteocalcina en la mineralización ósea es apoyado por la observación de que el RNA mensajero de la osteocalcina está localizado en osteoblastos y simultáneamente en la matriz ósea mineralizada. Los niveles séricos de osteocalcina se miden como índice de actividad osteoblástica. Osteocalcina y algunas citocinas actúan como quimioatrayentes para preosteoclastos y pueden ser esenciales para la diferenciación de osteoclastos. Estudios in vitro de la respuesta de células gigantes parecidas a osteoclastos a la osteocalcina indican que promueve la adhesión y diseminación de estas células a través de secreción aumentada de osteopontina, fibronectina, y sialoproteína ósea.^{2, 4,5}

3.3.2 Sialoproteína ósea

Contiene un lapso de 10 residuos de ácido glutámico, proporcionando un dominio cargado negativamente con alto potencial de unión de calcio. Así sialoproteína ósea puede unirse fuertemente a la hidroxiapatita así como a algunas células. Localización inmunocitoquímica de la sialoproteína ósea demostró que no se encuentra en osteoide sino que está restringida solo a la matriz ósea mineralizada.

La sialoproteína ósea y osteopontina inhiben el depósito mineral cuando están presentes en solución. Sin embargo, cuando se unen a un sustrato sólido pueden actuar como promotores de depósito mineral. Se ha propuesto que la asociación de osteocalcina y/o sialoproteína ósea con fibrillas de colágena crea localmente altas concentraciones de calcio, conduciendo a precipitación del mineral.^{2, 4,5}

3.3.3 Osteopontina

La osteopontina es similar a sialoproteína ósea, es expresada en células óseas en diferenciación. La osteopontina está concentrada en pequeños depósitos globulares en la matriz ósea y en la lámina limitante en la superficie ósea, sugiriendo que juega un papel en la mineralización ósea y en la adherencia de osteoblastos y osteoclastos a la matriz ósea. Se ha demostrado que osteopontina forma enlaces cruzados con fibronectina. La concentración de osteopontina en las líneas de cemento que permanecen entre segmentos de hueso viejo y nuevo indica que actúa como un agente biológico unidor de la matriz. La osteopontina es expresada por una variedad de tipos celulares y se encuentra en muchos tejidos blandos, sugiriendo que puede tener un papel en la organización de tejidos blandos. Su significado en el desarrollo puede estar relacionado con su expresión aumentada durante la migración de células mesenquimales.^{2, 4,5}

3.3.4 Osteonectina

La osteonectina es la proteína no colagenosa mas abundante en hueso. Es expresada por células osteoprogenitoras, osteoblastos, y osteocitos jóvenes. Aunque se ha propuesto que la osteonectina tiene un papel en el inicio de mineralización de matriz ósea, su función exacta aún es incierta. Numerosas células de tejidos blandos, tales como fibroblastos del ligamento periodontal y células endoteliales, también producen osteonectina. Por su habilidad para unirse a varios tipos de colágenas y sustratos de moléculas de adhesión, osteonectina puede tener una función generalizada en la organización mediada por calcio de matrices extracelulares.^{2, 4,5}

3.3.5 Factores de Crecimiento

Los factores de crecimiento tales como proteína morfogénica ósea, factor de crecimiento transformador β , factor 1 estimulante de colonias, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de crecimiento fibroblástico básico, y factor de crecimiento parecido a la insulina son secretados por osteoblastos. Estos factores de crecimiento pueden actuar inmediatamente de una manera autócrina, parácrina o pueden ser incorporados en la matriz ósea

para posterior acción. Durante la resorción ósea osteoclástica, estos factores de crecimiento son liberados y activados para ejercer efectos reguladores autócrinos o parácrinos en células osteogénicas y osteoclásticas.²

3.4 Funciones y Tipos de Células Osteogénicas

3.4.1 Preosteoblastos

Los preosteoblastos tienen la apariencia de un fibroblasto inactivo, contienen muchos ribosomas libres, solo un poco de retículo endoplásmico rugoso (RER), y un complejo de golgi pequeño.

La diferenciación de una célula mesenquimal en la línea de celular osteogénica es precedida por la activación del gen específico, el cual parece servir como gene maestro para la expresión de osteocalcina, osteopontina, sialoproteína ósea, y síntesis de colágena. Este gen se conoce como *osf2/cbf1*.⁶

Mutaciones en *osf2/cbf1* bloquean la formación de matriz ósea y causan displasia cleidocraneal, una enfermedad autonómica dominante caracterizada por una variedad de anomalías esqueléticas, incluyendo estatura corta, pobre desarrollo de clavículas, y dientes supernumerarios.^{2,6}

3.4.2 Osteoblastos

Los osteoblastos secretan proteínas colagenosas y no colagenosas y los proteoglicanos de la matriz ósea. Los osteoblastos también secretan metaloproteinasas que son enzimas para la degradación de matriz orgánica, existen alrededor de 23 tipos diferentes de metaloproteinasas pero todas las podemos sintetizar en estos grupos:

- Colagenasas
- Gelatinasas
- Estromelisinias
- Matrilisinias
- Metaloelastasas
- Metaloproteinasas de membrana

Tejido Óseo

Pero también puede secretar inhibidores de metaloproteinasas, los cuales son muy importantes para controlar mantener en equilibrio entre degradación y formación.⁷

La fosfatasa alcalina es expresada en altos niveles por los osteoblastos, su presencia en el suero indica formación ósea. Los osteoblastos también contienen adenosin trifosfatasa (atpasa) de calcio en la membrana plasmática, también conocida como la bomba de calcio, un transportador que bombea activamente ca^{++} dentro del espacio extracelular usando energía(ATP). Aunque se ha sugerido que la bomba de calcio está involucrada en la mineralización, su localización a la superficie distal (encarando el tejido conectivo) de los osteoblastos sugiere que puede estar involucrada en la movilización de calcio del hueso más que en la concentración de ca^{++} para mineralización.²

Para alcanzar su nivel más alto de síntesis y secreción de proteínas, los osteoblastos contienen una abundancia de retículos endoplasmáticos rugosos y grandes complejos de golgi (Fig-3).²

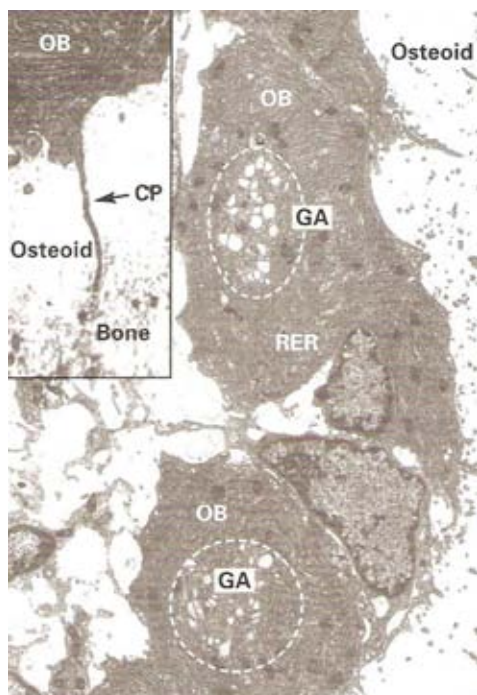


Fig-3 Los osteoblastos (OB) cuando están secretando colágeno exhiben un retículo endoplasmático rugoso (RER) bien definido así como su aparato de golgi (GA). También se puede observar un proceso citoplasmático (CP) del osteoblasto.

Tejido Óseo

Noventa por ciento de la matriz ósea consiste de colágena de tipo 1 (con una fracción menor de colágena tipo V). El restante 10% de la matriz ósea está compuesta de varias proteínas no colagenosas y pequeños proteoglicanos (decorina y biglican). Los complejos de golgi del osteoblasto, y los gránulos presecretorios y secretorios que surgen en el, semejan a los observados en fibroblastos y odontoblastos activos. Gránulos secretorios, de aproximadamente 300 nm de largo y alrededor de 30 nm de ancho y conteniendo un material filamentoso moderadamente denso, están presentes en el complejo de golgi y en el citoplasma.

Se requiere de una malla microtubular intacta para la translocación de gránulos secretorios dentro del polo secretorio de la célula. La fusión de los gránulos a la membrana celular y la extrusión de su contenido dan lugar a la matriz ósea no mineralizada, o la capa osteoide. El osteoide, parecido a predentina, debe sufrir un periodo de “maduración” antes de que llegue a estar mineralizado. Así, existe una banda de osteoide de aproximadamente 10 μm de profundidad entre osteoblastos y el frente de mineralización. Numerosos procesos citoplásmicos que surgen desde la superficie apical de la célula del odontoblasto penetran la capa osteoide. Estos procesos citoplásmicos hacen contacto de unión comunicante con procesos citoplásmicos que surgen desde osteocitos.

La adhesión de osteoblastos a la superficie ósea subyacente está mediada por integrinas de la membrana plasmática las cuales son un conjunto de proteínas que sirven como medio de unión de una célula a una superficie en específico la cual tiene un receptor como la fibronectina para cada tipo de adhesina que pudieran presentar las células. La fibronectina, un producto secretorio temprano de osteoblastos en diferenciación, parece ser responsable de la adherencia inicial de células osteogénicas en el sitio extracelular de formación ósea. Los factores que disminuyen la expresión de adhesinas, tal como glucocorticoides, trastornan la organización de la capa osteoblástica y disminuyen la formación de osteocitos. Las integrinas también median la adherencia de osteoblastos a materiales de implante metálicos.⁸

Además de su función primaria, la cual es la producción de matriz ósea, los osteoblastos también expresan factores de crecimiento, citocinas, y

Tejido Óseo

prostaglandinas que actúan de una forma autócrina para regular la actividad osteoblástica y de una manera parácrina para influenciar a otras células, especialmente osteoclastos. El factor de crecimiento transformador β , un producto secretorio del osteoblasto, actúa como factor autócrino para estimular actividad osteoblástica. Factor de crecimiento transformador β y sus receptores se han localizado en células y matriz ósea en áreas de formación ósea intramembranosa y endocondral. Factor de crecimiento parecido a insulina 1 y 2 estimulan la secreción de matriz ósea (Fig-4).² Los osteoblastos también expresan receptores para vitamina D₃ y Paratohormona (PTH), las cuales activan la resorción ósea y movilización de calcio. Ellas inducen cambios en el citoesqueleto lo cual inicia un cambio en la forma del osteoblasto.

Estos cambios del osteoblasto en respuesta a PTH y vitamina D₃ aumenta la amplitud de los espacios intercelulares para exponer más de la superficie osteoide al fluido intersticial. La retracción del osteoblasto inducida por PTH parece ser uno de los primeros eventos en detener el depósito de matriz ósea y en disparar una respuesta de mensaje para preosteoclastos.

Los osteoblastos promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos a través de la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular, un mitógeno para células endoteliales. El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos es un componente esencial de la formación de nuevo hueso y la reparación de defectos óseos.

Durante la formación ósea, los osteoblastos llegan a estar atrapados en la matriz ósea y se transforman en osteocitos (4). El mecanismo o mecanismos precisos implicados en el atrapamiento de osteoblastos son desconocidos. Se ha sugerido que una ligera reducción en la secreción de matriz ósea por una célula vieja, combinado con una cantidad fija de secreción por osteoblastos vecinos, podría conducir al encierro de las células viejas en la matriz.

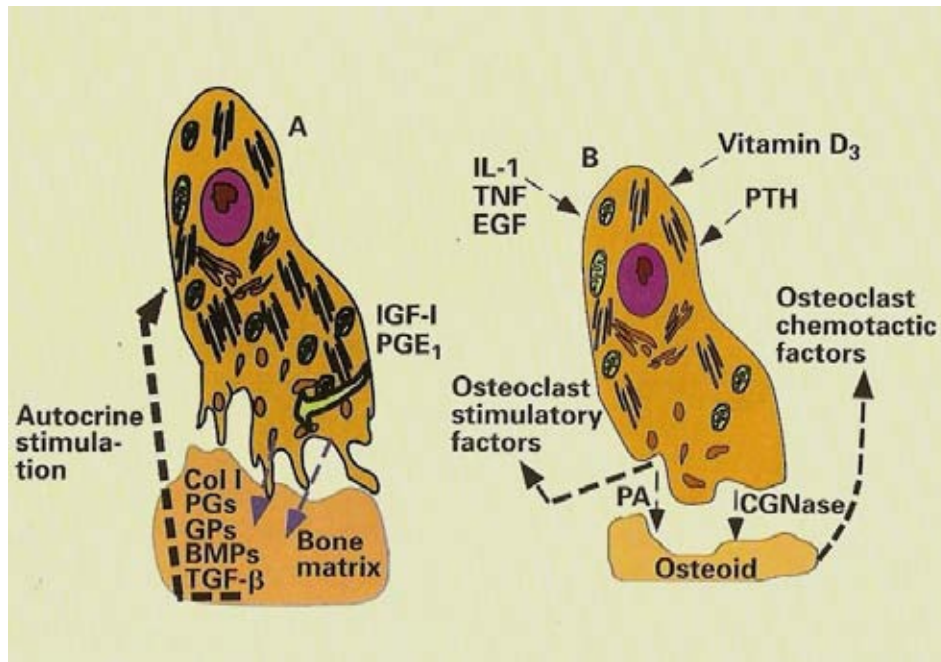


Fig-4 En el dibujo A se muestra un osteoblasto en fase secretora, mientras que en B un osteoblasto en fase de retracción e inactivación. Factores paracrinos como, el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF), prostaglandinas E₁ (PGE₁) estimulan la producción de matriz ósea, principalmente colágeno I (Col 1), Proteoglicanos (PGs), glucoproteínas (GPs), proteínas morfogenéticas (BMPs), factor de crecimiento transformante β (TGF-β). Este último aumenta aún más la producción de matriz ósea. La disminución de su actividad secretora se da principalmente por la interleucina 1 (IL-1), Factor de necrosis tumoral (TNF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF), estas citocinas también causan que el osteoblasto produzca otras citocinas que son esenciales para la estimulación y formación de osteoclastos, como el factor estimulante de las colonias de los monocitos 1. La hormona Paratiroidea y la vitamina D₃ causan la retracción del osteoblasto y la secreción de colagenasa (CGNase) y el factor activador del plasminógeno (PA) y así inicia un ciclo de resorción ósea.

3.4.3 Osteocitos

Los osteocitos están contenidos en un espacio lagunar lleno con fluido óseo, fibrillas de colágeno no mineralizado, y proteoglicanos. Una vez que están totalmente atrapados en la matriz ósea, los osteocitos exhiben capacidades sintéticas y secretoras disminuidas. El compartimiento de retículo endoplasmático rugoso y el complejo de Golgi son pequeños, y los gránulos secretorios raramente están presentes. Gránulos lisosomales y mitocondrias están presentes en números moderados.²

Tejido Óseo

El osteocito desarrolla muchos procesos citoplásmicos, preferentemente dirigidos en la dirección de los osteoblastos suprayacentes y células que cubren el hueso, donde el aporte de nutrientes es alto. Procesos celulares individuales ocupan pequeños canales, o canalículos, que son continuos con el espacio lagunar que rodea al osteocito (Fig-5). La laguna y el canalículo forman un espacio para la circulación de fluido óseo desde los osteocitos más profundos hasta la capa osteoide.⁹

Una segunda vía para un flujo de iones y metabolitos a través del hueso es una ruta intracelular a través de procesos citoplásmicos y uniones comunicantes (Fig-5). Las uniones comunicantes permiten a los osteocitos y las células en la superficie ósea interactuar como un sincicio.

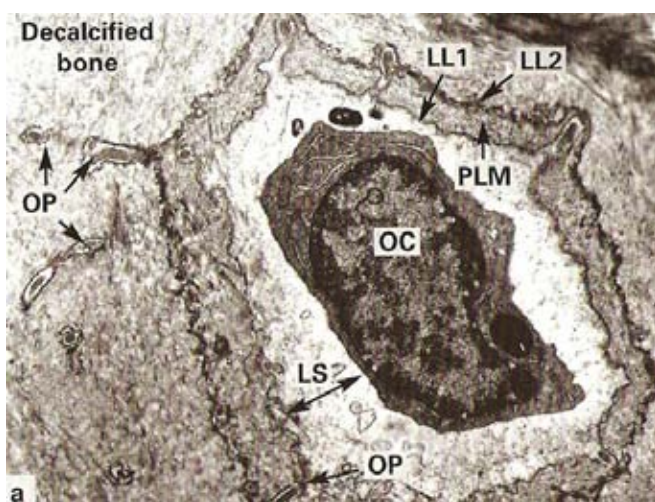


Fig-5. Osteocito (OC) en su laguna, donde podemos ver sus procesos citoplásmicos (OP) penetrar la matriz perilagunar. LL1 y LL2: Líneas limitantes de la lámina densa. PLM: Matriz perilagunar desmineralizada. LS: Espacio Lagunar.

Los osteocitos participan en la homeostasis del calcio. Se ha sugerido que los osteocitos movilizan calcio y otros iones desde la matriz ósea y los transportan vía los procesos celulares y canalículos hasta osteoblastos (y células que cubren el hueso) para intercambio con los líquidos en la superficie ósea. La gran área de superficie del hueso mineralizado que contactan los osteocitos y sus procesos celulares, y el potencial para comunicación citoplásmica vía uniones comunicantes, apoya el concepto de que los osteocitos mueven iones de calcio dentro y fuera de la matriz ósea en respuesta a demandas sistémicas.^{2,9}

Recientes experimentos en osteocitos cultivados han identificado una función mecanosensorial, en los cambios en el fluido óseo durante deformación ósea.

Tejido Óseo

Los osteocitos, actuando como transductores, convierten los cambios físicos en señales químicas que modulan la actividad de remodelado óseo de osteoblastos y osteoclastos locales.

Actuando en esta forma, los osteocitos podrían iniciar alteraciones locales de forma y masa ósea diseñadas para reducir las fuerzas ejercidas por fuerzas de carga.²

Durante resorción ósea, los osteocitos son liberados de la matriz ósea por osteoclastos. Este proceso ocurre directamente debajo del osteoclasto. El destino de los osteocitos liberados no es completamente entendido. Observaciones con microscopio electrónico de sitios de resorción ósea activa indican, sin embargo, que muchos osteocitos parecen estar sumergidos por una zona clara del citoplasma de osteoclastos.

Cuando es completamente aislado de los fluidos intersticiales por el osteoclasto, el osteocito sufre condensación de material nuclear, vacuolización citoplásmica, y desintegración. No se conoce si todos los osteocitos liberados son destruidos en este proceso apoptótico o si algunos sobreviven para retornar hacia el pool osteogénico. De hecho, se ha sugerido que eventos apoptóticos tempranos en osteocitos envejeciendo disparan la actividad osteoclástica y el recambio óseo. Así, el destino eventual de todos los osteocitos está programado para muerte celular.

En el desarrollo de hueso trabecular, cuando el engrosamiento del hueso se acerca a su límite fisiológico, el reclutamiento de nuevos preosteoblastos hacia la superficie ósea se disminuye. La reducción en producción de osteoide osteoblástico probablemente está regulada por la incapacidad de los osteocitos más profundos de obtener nutrición adecuada y/o por señales hormonales sistémicas o parácrinas que tropiezan en la capa osteoblástica. La habilidad de los osteocitos para comunicarse vía uniones comunicantes con los osteoblastos, así como también con las células que cubren al hueso, es probablemente una vía clave para la transmisión de factores que regulan y coordinan estos cambios.

3.4.4 Células que cubren el hueso

Las células que cubren el hueso extienden prolongaciones citoplásmicas planas sobre la superficie ósea (Fig-6)². Se estima que 80% de la superficie ósea total está cubierta por células que revisten el hueso. Aproximadamente 20 células que cubren el hueso se alinean cada milímetro lineal de superficie ósea en reposo. Debajo de la célula que cubre el hueso, el osteoide es reemplazo por una estrecha zona de matriz de tejido conectivo no mineralizado.

Las células que cubren el hueso actúan como guarda barreras, protegiendo a la superficie ósea de los osteoclastos, regulando la composición iónica del fluido óseo, y regulando el inicio de formación de nuevo hueso o resorción ósea.^{2, 6, 10}

Las células que cubren el hueso contienen un número relativamente pequeño de organelos. Mitocondrias, ribosomas libres, reticulos endoplasmáticos rugosos, y aparatos de golgi están localizados adyacentes al núcleo aplanado de las células que cubren el hueso. Las células que cubren el hueso pueden ser estimuladas y dar lugar a osteoblastos. La capacidad osteoprogenitora de las células que cubren el hueso es importante para responder a fuerzas aumentadas y en la formación de un callo de fractura durante reparación ósea.^{2, 6}

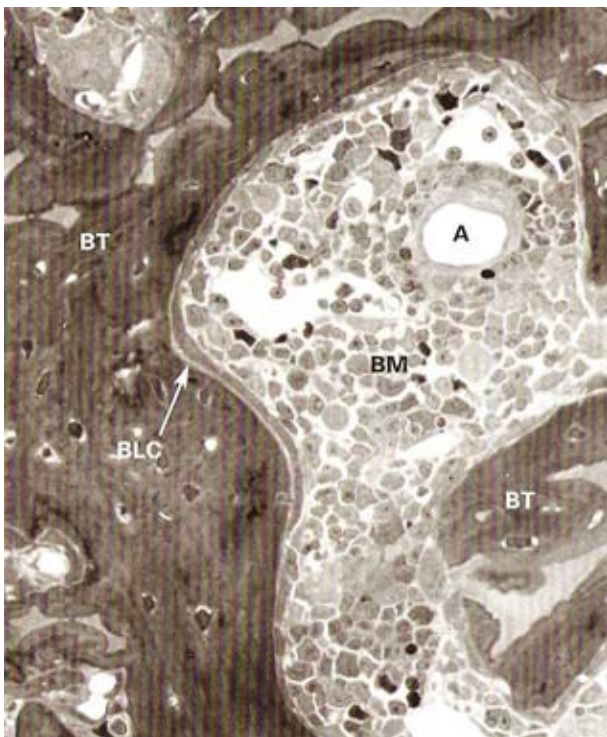


Fig-6. Trabécula Ósea (BT) cubierta por una línea ancha de células que rodean al hueso (BLC) a lo largo de su superficie endostial la cual da hacia la medula ósea (BM).

3.4.5 Osteoclastos

Los osteoclastos son células altamente especializadas para la resorción mineral y orgánica, a través de la secreción coordinada de iones hidrógeno y enzimas proteolíticas (metaloproteinasas). Aunque la mayoría de los osteoclastos son células grandes multinucleadas, hay reportes de osteoclastos mononucleares.² En secciones de tejidos, los osteoclastos son identificados por su apariencia multinucleada y expresión de receptores de calcitonina.

La resorción ósea osteoclástica es activada para la alteración de la forma y masa ósea en adaptación a estrés físico ejercido en el esqueleto. Bajo condiciones fisiológicas, los osteocitos y células que cubren el hueso, pero no los osteoclastos, se sintonizan con el fluido intersticial y niveles plasmáticos de calcio.

En condiciones inflamatorias patológicas, tal como enfermedad periodontal, la actividad osteoclástica inicia en respuesta a factores estimuladores producidos por células del infiltrado inflamatorio. La prostaglandina E_2 y el factor activador de osteoclastos (ahora referido como interleucina 1β) son dos sustancias generadas en tejidos inflamados que estimulan a los osteoclastos.

En el recambio óseo, la fase de resorción es seguida por una subsecuente fase de formación. La fase de resorción del ciclo óseo dura alrededor de 8 a 10 días. Presumiblemente este es el lapso de vida del osteoclasto multinucleado. Evidencia morfológica y bioquímica indica que los osteoclastos viejos sufren apoptosis.

Microcinefotografía de osteoclastos vivos revela células grandes, móviles capaces de migrar sobre la superficie ósea. La resorción ósea toma lugar debajo de osteoclastos estacionarios en regiones de la célula caracterizada por intenso movimiento citoplásmico y tráfico vesicular. Siguiendo a la remoción de hueso y la creación de una laguna de resorción, el osteoclasto puede moverse lateralmente para empezar una nueva laguna de resorción.^{2,7}

En su forma multinucleada y totalmente diferenciada, el osteoclasto es fácilmente identificado en secciones histológicas. Situado en la superficie ósea, ocupa una concavidad (laguna de howship) creada por su actividad secretoria polarizada. Un área superficial agrandada creada por plegamientos de la membrana plasmática, el borde ondulado, caracteriza a la superficie secretoria o apical dirigida hacia el hueso (Fig-7). En secciones histológicas de rutina, el

Tejido Óseo

borde ondulado parece estriado y ligeramente teñido. La presencia de un borde ondulado es una indicación de que el osteoclasto está activo en la resorción ósea. Osteoclastos grandes pueden tener varios bordes ondulados.

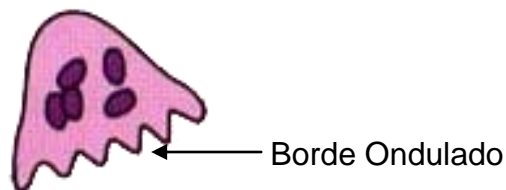


Fig-7

A nivel del microscopio electrónico, la membrana celular del borde ondulado se observa que contiene numerosas partículas proteicas estrechamente espaciadas que se proyectan dentro del citoplasma. Estas partículas asociadas a la membrana se ha demostrado que son complejos de bombas de protones transmembrana responsables de generar el medio ácido del compartimiento de resorción ósea localizado debajo del borde ondulado.

Metaloproteinasas y enzimas lisosomales están empacadas en gránulos secretorios relativamente pequeños en el complejo de golgi. Los osteoclastos contienen la concentración más alta de mitocondrias que cualquier tipo de célula. Las mitocondrias generan ATP, necesario para la bomba de protones del borde ondulado. Microcinefotografía de superficies óseas en reabsorción ha demostrado que los osteoclastos grandes pueden tener más de una zona de borde ondulado y que los osteoclastos son células muy móviles. Un solo osteoclasto puede crear múltiples hoyos de resorción migrando de un sitio a otro o activando varias zonas de borde ondulado.

3.4.6 Origen y desarrollo del osteoclasto

Los osteoclastos derivan de células madre hematopoyéticas que dan lugar a la línea celular de monocito y macrófago (Fig-8)². Bajo condiciones apropiadas, las células formadoras de colonias de monocitos y macrófagos derivadas de la médula ósea, monocitos de sangre periférica, y macrófagos tisulares pueden sufrir diferenciación osteoclástica. Los factores que regulan el desarrollo de osteoclastos funcionales incluyen factores celulares osteoblásticos, tales como factor estimulador de colonias de monocitos 1, factor de diferenciación de osteoclastos, interleucinas, vitamina D₃, factor de necrosis tumoral α , y contacto con partículas óseas mineralizadas que contienen osteocalcina.

Tejido Óseo

A nivel microscópico, el preosteoclasto se parece a una célula mononuclear caracterizada por grandes números de mitocondrias, un aparato de golgi moderadamente bien desarrollado, números bajos de retículos endoplasmáticos rugoso, y solo pequeños almacenes de partículas de glucógeno. Estas células difieren en apariencia de monocitos y macrófagos nuevamente diferenciados porque ellas carecen de numerosos procesos citoplásmicos parecidos a dedos y hoyos y vesículas cubiertas encontradas en monocitos. Aunque las condiciones que marcan una superficie ósea para resorción no han sido totalmente identificadas, una condición que debe ser considerada es la exposición del hueso mineralizado al fluido intersticial. Esto es completado por contracción del osteoblasto y/o células que cubren el hueso, las cuales aumentan la amplitud de los espacios intercelulares. Esto es seguido por la degradación del osteoide y/o capa de tejido conectivo que cubre a la superficie ósea mineralizada por osteoblastos o macrófagos activados (Fig-4). Factores responsables para aumentar el número y actividad de osteoclastos, tales como PTH, vitamina D₃ e Interleucina.

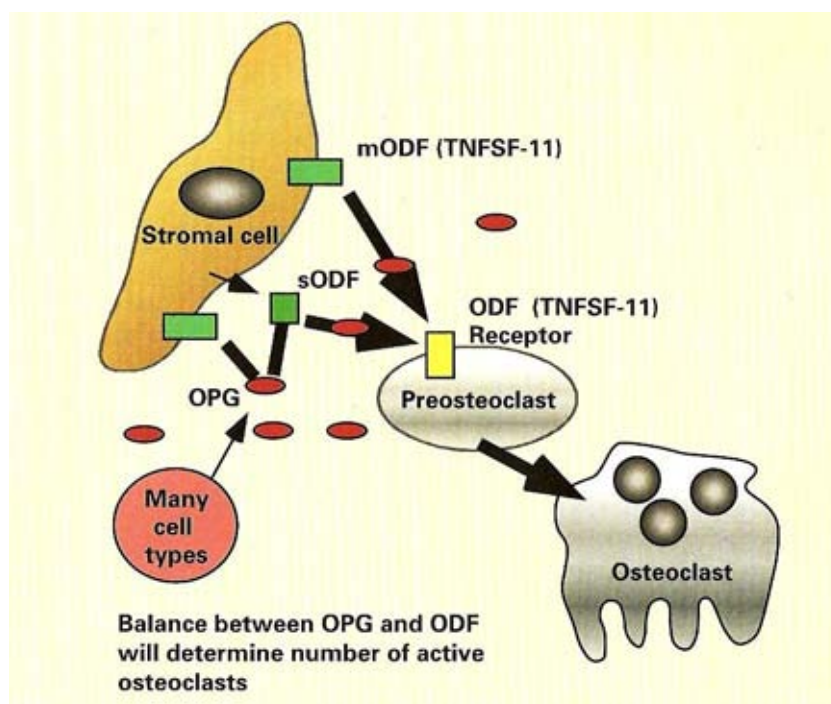


Fig-8. Regulación de la formación de osteoclastos a través de el factor de necrosis tumoral perteneciente a una variación 11 (ODF/TNFSF-11) a su receptor y al mismo tiempo una regulación negativa de su formación por la interacción de la osteoprotegerina (OPG).

Existen componentes del citoesqueleto que participan en la estabilización de la adherencia inicial osteoclasto-a-matriz como las adhesinas. Estas moléculas citoplásmicas asociadas producen anclaje local del citoesqueleto en la misma manera como en la formación de adhesiones locales en otras células del tejido conectivo. Las adhesiones locales en los osteoclastos toman son pequeñas formaciones, circulares especializadas llamadas podosomas (Fig-9)

En osteoclastos migrantes, los podosomas se encuentran predominantemente en el borde direccional, mientras que en osteoclastos en reposo aparecen eventualmente distribuidos alrededor de la periferia de la célula. Muchas sustancias pueden bloquear el ensamble del citoesqueleto, trastornar la estructura podosomal y con esto interferir con la resorción ósea osteoclástica.

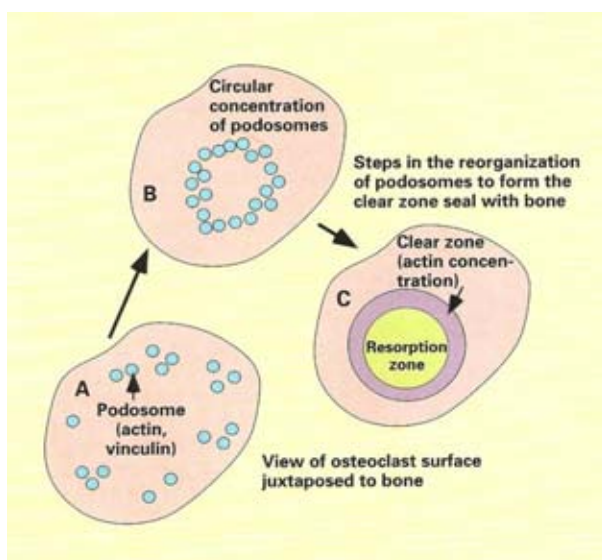


Fig-9:

- A. Formación de podosomas que contienen Actina y moléculas de adhesión (vinculina)
- B. Concentración circular de podosomas individuales las cuales ocurren antes de la fase de resorción, caracterizada por el inicio de una zona clara.
- C. En la zona clara cambios en el citoesqueleto causan un contacto íntimo entre el osteoclasto y la superficie ósea, para aislar la laguna de resorción del espacio intersticial.

3.4.7 Función secretoria del osteoclasto

La polaridad citoplásmica, establecida durante la formación de la zona clara en la superficie ósea, dirige el transporte mediado por microtúbulos de gránulos secretorios hacia el borde ondulado, creando un compartimiento de resorción (Fig-11). La fusión del gránulo con la membrana celular y la subsecuente liberación de enzimas ocurren en el borde ondulado. Los mecanismos precisos responsables para establecer y mantener el dominio secretorio apical de la superficie del osteoclasto aún no han sido definidos. Los gránulos de secreción

Tejido Óseo

en el complejo de golgi contienen enzimas como metaloproteinasas. Aunque la secuencia precisa de activaciones enzimáticas y pasos degradadores de la matriz efectuados por catepsinas y metaloproteinasas está aún sin resolver. La inhibición de metaloproteinasas con doxiciclina y otras tetraciclinas modificadas químicamente bloquean la resorción ósea.

Una acidez en un pH 4.5 en la laguna de resorción es creada por bombas de protones (en las membranas de los bordes ondulados (Fig-10)). La adherencia a la superficie ósea estimula la extrusión ácida desde la región del borde ondulado. Los protones son aportados por la actividad catalítica de anhidrasa carbónica (Fig-10).

Durante resorción ósea, la concentración de calcio en el lado interno del osteoclasto aumenta hasta un nivel que finalmente desactiva al osteoclasto. Un sensor de calcio en la membrana plasmática del osteoclasto está involucrado en las vías de regulación y señalización para controlar los canales de calcio y la liberación de calcio desde almacenes intracelulares. La permeabilidad de este canal (sensor de calcio) está controlado por el nivel de calcio ionizado en el espacio extracelular inmediato. El calcio citoplásmico elevado ejerce una influencia inhibitoria en el citoesqueleto, provocando la separación de la célula de la matriz ósea y pérdida del borde ondulado.

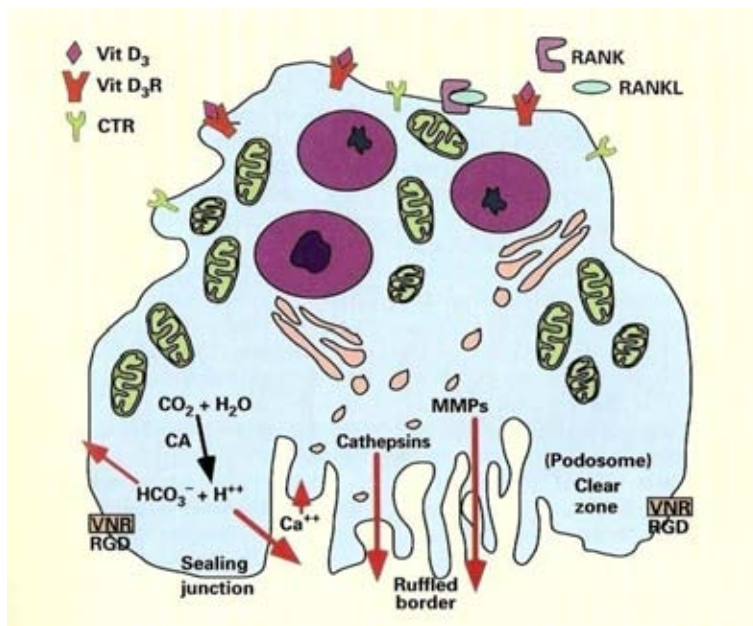


Fig-10 La superficie apical del osteoclasto, el sitio de secreción de metaloproteinasas (MMps) para la degradación de la parte orgánica del hueso, los iones H^{++} los cuales constituyen a la bomba de protones, disminuyen el pH lo cual conlleva a la disolución de la parte mineral del hueso. La anhidrasa carbónica (CA) convierte al dióxido de carbono en carbonato lo cual produce la pérdida de iones H^{++} Lo cual forma la bomba de protones. La laguna de resorción es sellada por medio de la unión de proteínas de adhesión como los receptores de vitronectina (VNR) y (RGD) que son un conjunto de proteínas. El calcio que se libera es un sistema de autocontrol que inhibirá la resorción ósea conforme su concentración aumente

3.5 Inhibición de resorción ósea osteoclástica

Las enfermedades causadas por resorción ósea aumentada incluyen osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedades óseas asociadas a cáncer, y ciertas condiciones inflamatorias crónicas tal como artritis reumatoide y periodontitis. El conocimiento de la osteoclastogénesis y el mecanismo de acción de los osteoclastos han revelado numerosas estrategias para inhibir la resorción ósea. Sin embargo solo pocas pueden usarse terapéuticamente, principalmente en el tratamiento y prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.^{2, 11}

Tejido Óseo

Otras clases de compuestos usados terapéuticamente con potente acción anti-resorción-ósea son los bisfosfonatos. Los bisfosfonatos causan apoptosis osteoclástica.

La calcitonina bloquea la resorción ósea por interactuar con receptores de calcitonina en osteoclastos. La unión del ligando en la superficie basolateral eleva la concentración citoplásmica de calcio y bloquea la extrusión de H^+ . La calcitonina también desorganiza el citoesqueleto de la zona clara y disminuye la expresión de osteopontina. En minutos de exposición a calcitonina, los osteoclastos llegan a estar separados de la superficie ósea y pierden los bordes ondulados.

La resorción ósea osteoclástica está disminuida por la acción autócina del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Este regulador es secretado por osteoblastos, y es liberado desde la matriz ósea por acción proteolítica del osteoclasto. El factor de crecimiento transformador β también inhibe a osteoclastos por estimular la producción de osteoprotegerina por células estromales de la médula ósea.

Acercamientos adicionales para bloquear la resorción ósea osteoclástica incluyen:

1. Bloquear la adherencia de osteoclastos a la superficie ósea con anticuerpos para integrinas y/o para proteínas de la matriz que contienen RGD.
2. Bloquear integrinas con péptidos RGD.
3. Bloquear la enzima anhidrasa carbónica con acetazolamida.
4. Bloquear TRAP con anticuerpos anti-TRAP.
5. Bloquear sistemas de transporte activo, incluyendo la bomba de protones y $Na^+-K^+-ATPasa$.
6. Inhibir la formación de nuevos osteoclastos con factor de crecimiento transformador β .
7. Bloquear la actividad degradadora de metaloproteinasas.
8. Bloquear la actividad de cisteína proteasas.

La mayoría de estas estrategias de bloqueo se han demostrado in vitro y son inapropiadas para uso clínico a causa de que tienen amplios efectos tóxicos o podrían detener la resorción ósea fisiológica sistémicamente.¹² La aplicación clínica en la práctica dental requiere inhibición local de resorción ósea en el sitio de inflamación.¹³ Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos que bloquean las acciones de IL-1 y PGE₂ y las tetraciclinas modificadas químicamente que bloquean metaloproteinasas han probado reducir la resorción ósea patológica en modelos animales.^{12, 13} Se han hecho intentos recientes para bloquear la resorción ósea en ratas con enfermedad periodontal a través de inyecciones de receptores solubles para IL-1 y TNF que inhiben la diseminación de células inflamatorias dentro del hueso alveolar.¹⁴

3.6 Formación y Resorción ósea

Bajo condiciones normales, la formación ósea está acoplada a la resorción en una secuencia de activaciones celulares metabólicamente controlada. La secuencia de eventos celulares está controlada localmente por mecanismos autorreguladores. En una superficie ósea blanco para resorción, una fase de resorción osteoclástica de 10 días será seguida por una fase de reparación que dura alrededor de 3 meses. Durante la fase de reparación, una cascada de eventos de diferenciación, incluyendo quimiotaxis y adherencia celular, mitosis, y diferenciación de precursores de osteoblastos, toma lugar en el microambiente relacionado con el hueso (Fig-11).

El proceso conduce al depósito de nuevo hueso para reparar el hueco creado por resorción osteoclástica previa. La primera función secretoria de los osteoblastos nuevamente diferenciados es el depósito de una línea de cemento rica en osteopontina. Varios factores de crecimiento y moléculas de adhesión se han identificado como potenciales factores de acoplamiento entre formación y resorción ósea. Estos factores de acoplamiento se cree que actúan localmente de forma autócrina y parácrina en células óseas y sus precursores. Algunos factores de acoplamiento son producidos por osteoblastos y son almacenados en la matriz ósea en asociación con proteínas de unión específicas. Los candidatos primarios como agentes de acoplamiento son

miembros de la familia del factor de crecimiento transformador β y del factor de crecimiento y el factor de crecimiento parecido a insulina (Fig-11).

Los factores de acoplamiento son liberados desde la matriz ósea, y desde sus proteínas de unión durante la resorción ósea, por el ambiente ácido creado por osteoclastos. Los factores de acoplamiento inhiben además la degradación osteoclástica de matriz a través de un asa de retroalimentación negativa, suprimen la formación de osteoclastos, y estimulan la proliferación y diferenciación de osteoblastos y la formación de nuevo hueso (Fig-11). El ciclo se repite cuando el estímulo que actúa en células osteogénicas conduce a la degradación de osteoide y la liberación de quimioatrayentes para preosteoclastos y factores de diferenciación de osteoclastos. El principio de acoplamiento óseo es demostrado durante el reemplazo de injertos óseos autólogos vivos por nueva formación de hueso. Interleucina 1, una citosina proinflamatoria, actúa como un desacoplador óseo por inhibir la formación ósea mientras que promueve la resorción ósea. A causa de que IL-1 está presente en tejidos conectivos gingival y periodontal, se ha propuesto que la progresión de pérdida ósea alveolar en periodontitis es en parte causada por desorganización de este proceso de acoplamiento.^{2, 11, 13, 14}

3.7 Características anatómica de los maxilares

Los maxilares están funcionalmente divididos en hueso alveolar y hueso basal (Fig-12). El soporte del hueso alveolar y los dientes puede considerarse como una sola unidad funcional. El desarrollo del hueso alveolar es dependiente de la formación radicular. La presencia continua de hueso alveolar parece requerir la presencia de los dientes; después de extracción dental algo de hueso alveolar se pierde, y en individuos edéntulos el hueso alveolar puede reabsorberse hasta el hueso basal. El hueso basal aloja los nervios y vasos sanguíneos mayores de los maxilares.

Tejido Óseo

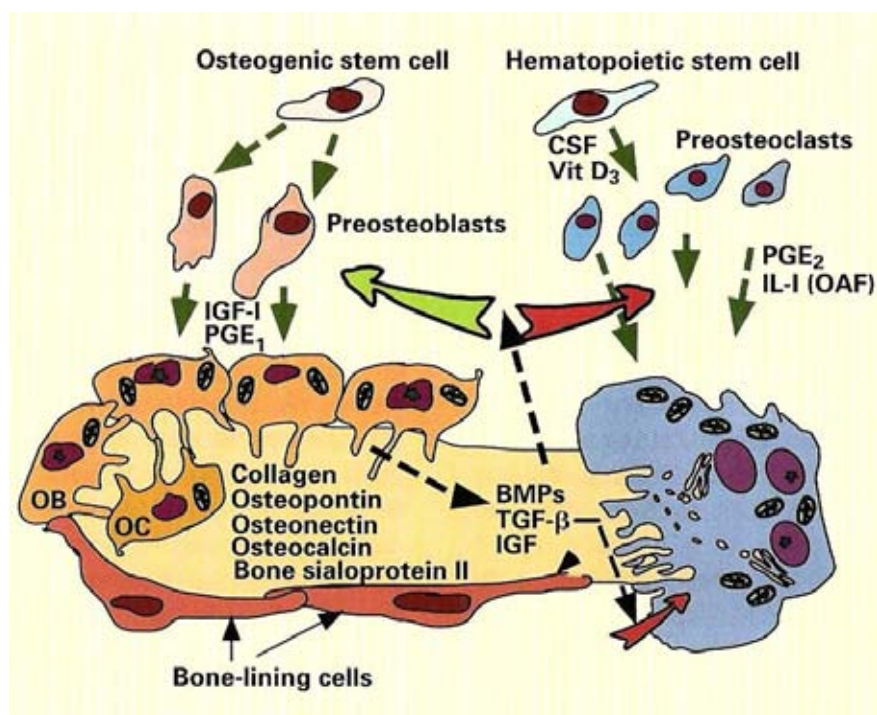


Fig-11. El factor de crecimiento β (TGF β) es liberada de la matriz ósea conforme la resorción es llevada a cabo. Funciona como un factor inhibitor de la resorción ósea y también inhibe la formación de osteoclastos (OC). TGF β tienen también la capacidad de estimular a los osteoblastos (OB) y que formen matriz ósea. Otros factores actúan sistémicamente y localmente en esta homeostasis ósea. En general, la formación de nuevo hueso se llevara a cabo en las superficies donde actuaron los osteoclastos.

Flechas verdes: Estimulantes Flechas Rojas: Inhibidores. CSF: Factor estimulante de colonias. IGF: Factor de crecimiento parecido a la insulina. IL.1: Interleucina 1. OAF: Factor estimulante de los osteoclastos. PGE₁: Prostaglandina E₁. PGE₂: Prostaglandina E₂. Vit D₃: Vitamina D₃.

Las superficies externas (placas corticales) de los maxilares están constituidas de hueso compacto laminar. Los sistemas haversianos típicamente están presentes en las placas corticales.

El compartimiento interno de la maxila y la mandíbula, el hueso medular o esponjoso, está confeccionado de hueso trabécula y médula. Con el incremento de la edad, los elementos hematopoyéticos de la médula son reemplazados por tejidos adiposo y fibroso. Los sitios interdentes e interradiculares del hueso alveolar contienen hueso esponjoso con trabéculas arregladas a lo largo de líneas de presión funcional generadas por la masticación. En la mandíbula, las trabéculas están con frecuencia arregladas en una configuración parecida a escalera perpendicular al eje mayor del diente.

Tejido Óseo

La placa vestibular usualmente es delgada a causa de la inclinación hacia vestibular de los dientes. La exposición radicular es un hallazgo común en el segmento anterior. Las exposiciones se catalogan como dehiscencias o fenestraciones. Una fenestración es una abertura en la placa cortical con el área crestral intacta. En una dehiscencia, el defecto también incluye el hueso crestral. Las fenestraciones ocurren en alrededor del 17% de los dientes, principalmente en la placa cortical vestibular. Raramente se observan en las placas palatina y lingual.²

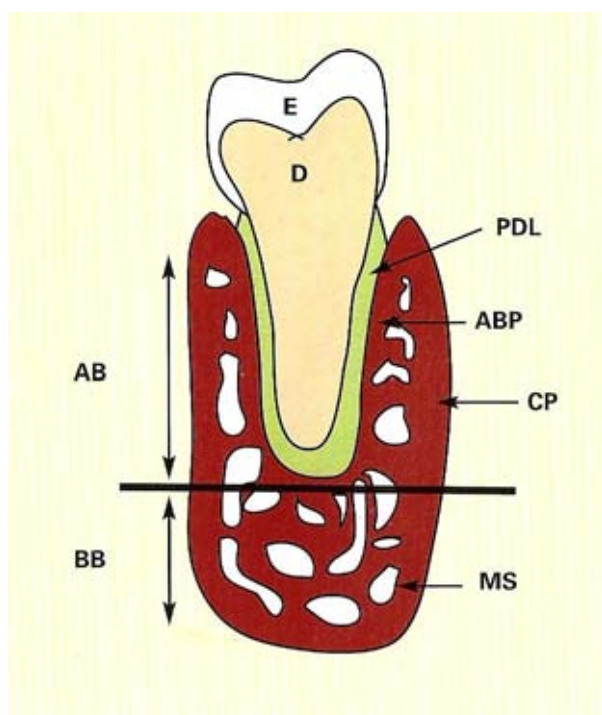


Fig-12. Las superficies más externas e internas conocidas como las placas corticales (CP), están formadas por hueso compacto que contiene sistemas Haversianos típicos del tejido óseo. El hueso alveolar propio (ABP) contiene una superficie que ancla al ligamento periodontal (PDL). En el hueso alveolar observamos espacios medulares (MS) que sirven para dar nutrición.

AB Hueso alveolar.

BB Hueso Basal

E Esmalte

D Dentina

3.8 Recambio y Remodelado del hueso alveolar

El hueso alveolar se remodela más rápidamente que el de otras partes del esqueleto. Parte del recambio está relacionado con el remodelado normal para acomodar la desviación mesial y oclusal de los dientes con el tiempo. Estas desviaciones surgen en parte desde fuerzas de tracción no opuestas producidas en el tejido conectivo del periodonto y en parte por la masticación. La desviación mesial, totaliza alrededor de 3 a 4 mm durante un espacio de vida normal, compensándose por desgaste del esmalte en los puntos de contacto de dientes adyacentes.²

Referencias Bibliográficas.

1. Noda M. Cellular and Molecular Biology of the Bone, New York: Academic Press 1990-1994.
2. Garant, Oral Cells and Tissues, Quintessence books, 2003, pp 216, 217.
3. Peter frasca, Mineral and Collagen Fiber orientation in Human Secondary Osteons J Dent Res 57(3):526-533, March 1978.
4. Felix R, Halasy, Synthesis of membrane and matrix bound colony stimulating factor-1 in osteoblast. Journal of Cell Physiology.
5. Roach HI. Why does bone matrix contain non- collagenous proteins? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bone sialoprotein in bone mineralization and resorption. Cell Biology Int 1994;18:617-628.
6. Ducy P. Osf2/Cbfa1: A transcriptional activator of osteoblast differentiation. Cell 1997;89:747-754.
7. Bords S, Production of collagenases by human osteoblasts and osteoclast in vivo. Bone 1996;19:35-40
8. Gronowicz G. Responses of human osteoblast to implant materials: Integrin-Mediated adhesion. Journal of Orthop Res 1996;14:878-887
9. Aarden EM, Function Of osteocytes in bone. Journal of Cell Chem. 1994;55:287-299.
10. Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. Med J Aust. 2005 182(8):413-5.
11. Fujihashi K, Yoshiharu J, Beagley KW, et al. Cytokines and periodontal disease: Immunopathological role of interleukins in chronic inflamed gingival tissues. J Periodontol 1993;64:400-406.
12. Aarden EM, Function Of osteocytes in bone. Journal of Cell Chem. 1994;55:287-299.
13. Golub L, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy N. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. J Clin Periodontol 1995;21:1-9.

14. McCulloch C. Collagenolytic enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodontitis. *Ann NY Acad Sci* 1994;732:152-164

4.1 Manejo dental de los pacientes bajo tratamiento con Bisfosfonatos

Los primeros reportes de la Osteonecrosis inducida por bisfosfonatos (BON) como el ácido Zoledrónico y el Pamidronato empezaron a surgir en el 2003^{1,2} El ácido Zoledrónico y el Pamidronato son Bisfosfonato intravenosos los cuales son utilizados para algunos tipos de cánceres dependientes de calcio para su supervivencia y en la enfermedad de Paget.

La mayoría de los casos reportados de BON refieren que la osteonecrosis se presentó después de un tratamiento dental y en muy pocos de manera espontánea.³

A principios del 2006 empezaron a circular reportes de BON en pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos orales para la Osteoporosis.^{3, 4, 5, 6}

El total de casos reportados de pacientes con BON orales es de 170 mundialmente según Merck. La incidencia en pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos orales es de 0.7 casos por 100.000 la cual es muy baja.

La cantidad de información actual es muy poca como para identificar la mayoría de los factores de riesgos. Pero al revisar los casos de pacientes bajo tratamiento de bisfosfonatos intravenosos para el tratamiento de cáncer, es posible que al utilizar corticoides y estrógenos como parte de su terapia, aumente el riesgo de osteonecrosis. En estos pacientes se obtuvo una media de el tiempo que tardaron en manifestar la osteonecrosis después de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos la cual fue de 25 meses,⁷ adicionalmente se observó que hay mayor riesgo conforme aumenta la edad del paciente.^{7, 8} Los signos bucales iniciales normalmente son signos de periodontitis los cuales son observables clínicamente y radiográficamente.⁵

Ante la incertidumbre actual sobre la incidencia de BON y sus factores de riesgo, los odontólogos y médicos tratantes se han preguntado sobre el manejo de los pacientes que son tratados con bisfosfonatos. La Asociación Dental Americana (ADA) convocó una asamblea con un panel de expertos para

desarrollar guías para tratar a estos pacientes de las cuales se desarrollan mas adelante en este texto.

4.2 Manifestaciones Clínicas y Diagnostico de BON

La típica presentación clínica de BON presenta dolor, inflamación de tejidos blandos, movilidad dental, infección y supuración así como exposición ósea.⁹ La exposición ósea puede ser de forma espontanea o después de algún tratamiento dental quirúrgico. La mayoría de las veces los pacientes buscan atención odontológica cuando las molestias de la Osteonecrosis se confunde con otro padecimiento dental pero las molestias no responden a las terapias comúnmente utilizadas y el diagnóstico se complica todavía más cuando todavía no existe alguna exposición ósea

En algunos casos BON puede ser asintomático por semanas o hasta meses y hacerse evidente hasta que exista alguna exposición ósea. Lo más común es que BON se confunda con enfermedad periodontal, ya que muchos de los signos y síntomas son iguales, pero no responden al tratamiento periodontal. Cuando sepamos de antemano que el paciente consume bisfosfonatos deberemos de sospechar de BON aunque no exista exposición ósea.^{8, 9, 10}

Si se sospechamos que se podría tratar de BON, se deberá de tomar una radiografía panorámica¹¹ y de ser posible una tomografía.¹¹ En los dos tipos de estudio se pueden observar secuestros óseos, así como signos de osteólisis pero son mejor observados en una tomografía. Las radiografías periapicales también son útiles para demostrar cambios un poco más sutiles además de darnos más detalle sobre alguna lesión. En las primeras etapas de BON es muy difícil notar cambios radiográficos, pero conforme evoluciona se pueden notar algunos cambios radiolúcidos en el hueso y/o alrededor de una raíz.¹²

4.3 Consideraciones para el manejo de pacientes bajo tratamiento de Bisfosfonatos

En base a la información actual, el riesgo de BON es mayor en pacientes recibiendo bisfosfonatos intravenosos que en los que los consumen oralmente,

ya que menos de 1% de la dosis consumida oralmente es absorbida en el tracto intestinal, y cerca del 50% si es administrada intravenosamente.^{10, 11}

Los factores de riesgo para desarrollar BON siguen sin ser identificados del todo por lo que un panel de expertos convocado por la ADA publicaron una serie de guías para la atención de estos pacientes. Aunque ya existían guías para el manejo de pacientes consumiendo bisfosfonatos intravenosos, no las había para los pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos orales.^{9, 12}

4.4 Guías para el Manejo de Pacientes Bajo Tratamiento con Bisfosfonatos.

Aunque existen casos donde BON se presenta de manera espontánea se ha visto que esta se presenta en mayor número después de que el paciente recibe algún tipo de tratamiento dental que traumatice el tejido óseo.^{3, 4, 5}

Aunque es un hecho que las probabilidades de desarrollar BON en pacientes con bisfosfonatos orales después de un tratamiento dental es muy bajo (0.7 por 100.000 casos). Aun con los nuevos bisfosfonatos orales nitrogenados se espera que la tasa de incidencia sea la misma. Además de el consumo de bisfosfonatos orales, la posibilidades de desarrollar BON aumentan con la edad del paciente (más de 60 años), además de el consumo de corticoides, hormonas y hasta el padecer de periodontitis.^{5, 6, 7}

En el caso que le paciente sea tratado bisfosfonatos intravenosos las probabilidades aumentan, por lo ya mencionado anteriormente, además de que los pacientes que reciben bisfosfonatos intravenosos normalmente están siendo atendidos en oncología por lo que también son sometidos a otros tipos de terapias (quimioterapia, radioterapia, corticoides), los cuales aumentan aun mas las posibilidades de presentar BON.^{11, 12}

Las recomendaciones del panel de expertos se enfocan en procedimientos quirúrgicos conservadores, técnicas de esterilización adecuadas, el uso de desinfectantes orales y los principios de las terapias antibióticas. No existen pruebas clínicas que evalúen el manejo dental de los pacientes recibiendo

bisfosfonatos por lo que estas recomendaciones están basadas solo en las opiniones de expertos.¹³

4.5 Recomendaciones Generales¹³

Al igual que con todos los pacientes, es necesaria una inspección minuciosa. En caso de que contemos con la oportunidad de saber si un paciente está a punto de recibir terapia con bisfosfonatos, es necesario llevar a cabo una evaluación del estado de salud bucal de los pacientes, o en su defecto hacerlo al poco tiempo de que haya iniciado su terapia. Es de vital importancia saber que las indicaciones quirúrgicas como en periodoncia, implantes o cualquier otro tratamiento que implique cirugía solo están indicadas en pacientes que consuman bisfosfonatos orales¹³ y contraindicados en pacientes que estén bajo tratamiento de bisfosfonatos intravenosos.¹²

Los odontólogos deben de informar al paciente sobre:

- Que existen un bajo riesgo de desarrollar BON después de algún tratamiento dental.
- Que existen maneras para disminuir el riesgo, pero no para eliminarlo completamente.
- Una buena higiene bucal así como cuidados dentales regulares son la mejor manera de disminuir el riesgo.
- No existe todavía algún método diagnóstico para saber si un paciente se encuentra en alto riesgo de desarrollar BON o no.

Los pacientes deben de ser instruidos a contactar a su odontólogo si notan algún cambio en su cavidad bucal, explicándoles que BON se puede presentar de manera espontánea.

Si el paciente será sometido a procedimientos de rutina como operatoria, profilaxis etc. no será necesario hacer algún tipo de modificación, pero si algún tratamiento quirúrgico que involucre al hueso o periostio se necesita realizar, es importante que el paciente este al tanto de los riesgos de desarrollar BON aunque las probabilidades sean mínimas. En el caso de necesitar varios actos quirúrgicos, se deberá de realizar de ser posible de uno por uno o por

sextantes, pero dejando una ventana de 2 meses entre cada procedimiento, ya que sabe que es el tiempo que tarda en desarrollarse BON, por lo que también tiene que estar bajo observación durante estas ventanas de dos meses.

Es importante tener en cuenta que las patosis periapicales, fistulas, bolsas periodontales activas, periodontitis severas y abscesos ya están comprometiendo al hueso y pueden inducir una osteonecrosis por si solos, por lo que hay que tratarlas inmediatamente.

En caso de tratamientos de emergencia hay que saber que la recomendación de trabajar ya sea uno por uno o por sextante no es aplicable, aunque estén comprometidos varios sextantes. Las zonas donde existan exostosis y torus son altamente susceptibles, así como las zonas de la mucosa que se vean constantemente traumatizadas, por lo que es importante también revisar las prótesis de los pacientes y cambiarlas de ser necesario.^{12, 13}

4.6 Manejo Periodontal.¹³

En la periodoncia parece que el efecto que tienen los bisfosfonatos en el metabolismo óseo se puede utilizar a favor, ya que logran modular la resorción ósea y así disminuir los efectos de las periodontitis sobre la pérdida ósea.^{14, 15}

Por lo que es recomendable que los pacientes reciban terapia periodontal no quirúrgica, enfocándose más en la fase 1, la cual podría ser más prolongada que con otros pacientes. Si fuera necesario podría realizarse alguna cirugía pero evitando hacer demasiado remodelado óseo. La regeneración tisular guiada, deberá de ser cuidadosamente seleccionada, ya que está comprobado que los bisfosfonatos también disminuyen la irrigación sanguínea¹⁶ lo que puede comprometer a los materiales de injerto utilizados.

Si el paciente no tiene enfermedad periodontal es importante iniciar tratamiento preventivo, para disminuir el riesgo a desarrollar BON.

4.7 Colocación y mantenimiento de Implantes.¹³

De momento existe muy poca información sobre el efecto que pudieran tener la colocación de implantes en pacientes tomando bisfosfonatos orales, aunque

existe un reporte sobre el fracaso de osteointegración de un implante¹⁴, por lo que deberá de tenerse mucho cuidado al tomar la decisión de colocar uno, ya que su colocación requiere de una fase quirúrgica donde se lleva a cabo una osteotomía. Por lo que es muy importante que el paciente este consiente de los posibles efectos negativos de este procedimiento.

El mantenimiento de los implantes se debe de realizar tanto mecánicamente como farmacológicamente para prevenir la periimplantitis, así como el monitoreo regular del paciente. Si ya se presentara la periimplantitis es necesario intentar resolverla con una terapia no quirúrgica (fase 1 periodontal). Si no se pudiera resolver, sería necesaria la cirugía, evitando el remodelado óseo excesivo.

4.8 Manejo en Cirugía Maxilofacial.¹³

Cuando la terapia dental convencional así como la periodontal han fracasado, la intervención quirúrgica podría ser la única alternativa disponible. Al igual que en el resto de los tratamientos quirúrgicos ya revisados, es importante hacer una tratamiento quirúrgico lo menos invasivo posible, además de discutir con el paciente los posibles efectos adversos que pudiera presentar. Es recomendable que el paciente sea muy bien instruido sobre la los cuidados postquirúrgicos. Algunos expertos recomiendan el uso de enjuagues de clorhexidina, dos a tres veces al día por 2 meses. También puede ser necesaria lo profilaxis antibiótica después de la cirugía, pero no se debe de abusar de ella, hay que tener en cuenta el tipo de cirugía así como la extensión en indicación de la misma, y siempre tiene que ser utilizada conforme al juicio del odontólogo tratante. En situaciones donde pudiera existir infecciones o secuestros óseos después de la cirugía es necesaria la utilización de antibióticos. Los antibióticos que preferentemente deberán de utilizarse están listados en Tabla 1, pero es importante enfatizar que no existen estudios controlado en pacientes con BON por lo que estas guías son solo recomendaciones emitidas por expertos.

Antibióticos que podrían ser utilizados para tratar un posible inicio de BON¹³		
Tipo de Paciente	Antibiótico sugerido	Régimen oral
No alérgico a la Penicilina	Amoxicilina--- la cual puede ser combinada con Metrodinazol---	500 mg 3 veces al día por 14 días 250 mg tres veces al día por 14 días
Alérgico a la Penicilina	Clindamicina o Azitromicina	300 mg 3 veces al día por 14 días 250 mg 1 vez al día por 10 días

Tabla 1

Es muy importante destacar que no todos están de acuerdo con el uso de Clindamicina, ya que Marx reporta que en las exposiciones óseas se han encontrado especies de *Actinomyces*, *Eikenella*, y *Moraxella* que son completa o parcialmente resistentes a la clindamicina, por lo que el recomienda usar otro antibiótico.

4.9 Manejo en Endodoncia.¹³

El tratamiento endodóntico es preferible a cualquier manipulación quirúrgica si es que el diente es salvable, incluso algunos autores recomiendan no hacer ninguna extracción y mejor quitar la corona del diente con la subsecuente terapia de conductos y así disminuir aun mas las probabilidades de desarrollar BON en especial en pacientes bajo tratamiento de bisfosfonatos intravenosos.¹² Se deberá de realizar la terapia endodóntica de manera normal, evitando la sobre instrumentación, ya que esta puede causar una periodontitis pasajera la cual puede disparar una BON. Si fuera necesario algún procedimiento quirúrgico, las recomendaciones del manejo en cirugía son las mismas.

4.10 Tratamiento de pacientes con BON.¹²

Es importante la interconsulta con un cirujano maxilofacial cuando encontramos BON, y con un oncólogo en caso de que sea un paciente bajo tratamiento de cáncer. En vistas de que la heridas no curan completamente en BON, los tratamientos no quirúrgicos muchas veces previene que más hueso sea involucrado. Por lo que se deberá de quitar las superficies filosas del fragmento óseo expuesto para evitar traumatismo sobre los tejidos circundantes. La

biopsia no es recomendada a menos de que se sospeche de alguna metaplasia ya que si el paciente sigue bajo terapia con bisfosfonatos se puede potencializar la BON. Se puede hacer algún tipo de aparato removible que cubra al hueso expuesto pero cuidando que no traumatice los demás tejidos y enseñando al paciente a lavar ese aparato y a quitárselo para dormir.

El manejo de antibióticos ha demostrado ser beneficioso. Pero su objetivo es la de evitar una infección secundaria. Hasta ahora no se ha podido definir que tanto tiempo debería de estar el paciente bajo tratamiento antibiótico, pero si se ha notado al menos de manera anecdótica que los síntomas mejoran. Pero la decisión de utilizar antibióticos solo le corresponden al especialista y a su médico tratante.

Todos los pacientes deben de ser monitoreados cada tres meses o más, si es que los síntomas continúan o empeoran.

En casos muy severos de BON se debe considerar alguna intervención quirúrgica e inclusive la suspensión de los bisfosfonatos. Pero debe de antemano existir una estrecha comunicación entre el especialista, el cirujano maxilofacial y el médico tratante. Ya que como los bisfosfonatos se vuelven parte de la matriz ósea, es incierto si la suspensión de estos mejora de alguna manera esta situación. Al hacer alguna cirugía es importante recetar antibióticos los cuales están listados en la Tabla 1.

4.11 Riesgos de desarrollar Osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con Bisfosfonatos

4.11.1 Factores de riesgo médicos

Para pacientes que toman bisfosfonatos orales, los dos factores que aumentan significativamente su riesgo de desarrollar BON son¹⁸ la duración de la terapia con bisfosfonatos orales; el tratamiento de 3 años o más está asociado con riesgo aumentado, y¹⁹el uso concomitante de esteroides, particularmente prednisona.

El primer factor de riesgo es interesante porque los bisfosfonatos orales son administrados continuamente por varios años. Desde el 2000, el uso de

bisfosfonato orales ha aumentado sostenidamente, particularmente en mujeres posmenopáusicas de otro modo sanas. Muchos individuos en esta población ya han excedido el umbral de 3 años y probablemente continuarán con bisfosfonatos orales por muchos años más. Además, los pacientes que los tomaron por 7 años o más tienen grandes cantidades de hueso expuesto y síntomas más severos.²⁰

El uso concomitante de prednisona eleva el interés acerca de los números relativamente pequeños de pacientes que toman un bisfosfonato orales para tratar osteoporosis inducida por esteroides. Estos individuos, otra vez principalmente mujeres, tienen una condición reumatológica tal como artritis reumatoide, polimiositis, o lupus eritematoso sistémico y requieren prednisona para manejar su enfermedad. Los corticosteroides en general y prednisona en particular aumentan la toxicidad de bisfosfonatos y por lo tanto el riesgo de desarrollar Osteonecrosis de los maxilares. Prednisona también apresura el inicio de exposición ósea una vez que el paciente empieza a tomar un bisfosfonato oral y aumenta la severidad de la condición una vez que se desarrolla.

El umbral de 3 años está basado en información obtenida de tres fuentes. La primera fuente es una revisión retrospectiva de 184 pacientes que sufrieron un procedimiento dental invasivo cuando tomaban bisfosfonatos orales (antes que sus efectos colaterales fueran reconocidos). El seguimiento a estos procedimientos dentales invasivos (incluyendo remociones dentales, injertos de aumento del seno, injertos para aumento del reborde, y colocación de implante dental) no reveló complicaciones en pacientes que habían estado tomando un bisfosfonato oral por un periodo menor de 3 años. Sin embargo, se notaron complicaciones de curación en un pequeño número de pacientes tomando un bisfosfonato oral por más de 3 años, y se observó que la incidencia aumentaba en proporción directa a la duración de la terapia con bisfosfonato oral, hasta 10 años.²⁰

El umbral de 3 años también está basado en la población de pacientes que tienen un diagnóstico confirmado de BON. Este grupo incluye 24 pacientes manejados directamente por Marx y más de 200 casos tratados por cirujanos

orales y maxilofaciales en los EU que consultaron a Marx. Cada uno de estos casos tuvo una historia de al menos 3 años del uso de bisfosfonatos orales y de 6 a 10 años en los casos más severos.²⁰

La tercera fuente de información es un examen sérico conocido como **Telepéptido de enlace cruzado de C-terminal (CTX)** que mide la actividad del recambio óseo. Los valores normales o de riesgo mínimo son de ≥ 150 pg/ml, y son se observables en pacientes que toman un bisfosfonatos orales por un periodo menor de 3 años, mientras que los valores asociados con alto riesgo son de < 100 pg/ml y son observables en pacientes que toman Bisfosfonatos orales regularmente por más de 3 años. Hay que resaltar que este examen de laboratorio esta únicamente disponible en los Estados Unidos.

4.12 Valoración de riesgos dentales para el desarrollo de Osteonecrosis de los maxilares

4.12.1 Historia médica

La valoración del riesgo empieza con la historia médica. Actualmente médicos y dentistas deben incorporar preguntas acerca del uso de bisfosfonato en la historia médica: ¿Cuál ha estado tomando? ¿Por cuánto tiempo, y en qué dosis y frecuencia? ¿Previamente hubo el uso concomitante de prednisona u otro esteroide? Generalmente hablando, Fosamax posee un riesgo mayor que Actonel, mientras que el riesgo asociado con Boniva es desconocido. La dosis recomendada para Fosamax es de 10 mg al día o 70 mg una vez a la semana; para Actonel, 5 mg diarios o 35 mg una vez a la semana; y para Boniva, 150 mg una vez al mes (ocasionalmente se prescribe una dosis de 2.5 mg al día. Cuando estos bisfosfonatos se toman en dosis mayores que las recomendadas, el riesgo de desarrollar osteonecrosis aumenta.²⁰

El uso regular de un bisfosfonatos orales por un periodo menor de 3 años sugiere riesgo mínimo o inexistente. El uso regular por un periodo mayor a 3 años sugiere un perfil de riesgo que sostenidamente aumenta con el tiempo de uso. Si se toma diariamente, semanalmente, o mensualmente, el intervalo de dosificación es irrelevante ya que todos los bisfosfonatos tienen una vida media que excede a 10 años, y todos ellos se acumulan en el hueso. El uso previo o

concomitante de prednisona aumenta el riesgo de desarrollar Osteonecrosis ya que aumenta la destrucción de colágena.²⁰

4.12.2 Examen Clínico y Radiográfico

Un segundo medio de valorar el riesgo es a través de un examen clínico y radiográfico. Una radiografía panorámica de buena calidad y una serie radiográfica, están indicadas y se deberá de poner particular atención en los molares, los cuales pueden exhibir signos tempranos de toxicidad por bisfosfonatos como la esclerosis generalizada en el hueso alveolar y la lámina dura (y/o ensanchamiento radiográfico del espacio de el ligamento periodontal. Además, movilidad dental no relacionada con pérdida de hueso alveolar y dolor óseo profunda sin una aparente etiología dental son signos de toxicidad ósea significativa por bisfosfonatos.²⁰

4.12.3 Exámenes de laboratorio

El tercer medio de valoración del riesgo es el marcador sérico de recambio óseo CTX, el cual se correlaciona con la supresión sistémica de renovación ósea causada por los bisfosfonatos. Los valores menores de 100 pg/ml están asociados con un alto riesgo de osteonecrosis de los maxilares. Valores entre 100 y 150 pg/ml están asociados con riesgo moderado para osteonecrosis de los maxilares. Valores superiores a 150 pg/ml están asociados con riesgo mínimo o inexistente para osteonecrosis de los maxilares.²⁰

Valoración de riesgo de laboratorio para pacientes que toman un bisfosfonatos orales	
Valor del telopéptido de enlace cruzado C-terminal (CTX)	Riesgo para Osteonecrosis de los maxilares
300-600 pg/ml (normal)	Ninguno
150-299 pg/ml	Ninguno o mínimo
101-149 pg/ml	Moderado
≤100 pg/ml	Alto

Referencias Bibliográficas.

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronic acid (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–7.
2. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253–4.
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527–34
4. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104(1):83–93.
5. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567–75.
6. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2005;90:1294–301.
7. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions—study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006;42:327–9.
8. Markiewicz MR, Margarone JE, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *JADA* 2005;136:1669–74.
9. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-K. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *JADA* 2005;136:1658–68.
10. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev* 2000;42:175–95.

11. Berenson JR, Rosen L, Vescio R, et al. Pharmacokinetics of pamidronate disodium in patients with cancer with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1997;37:285–90.
12. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:7–14.
13. Expert panel recommendations , Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy *J Am Dent Assoc*, Vol 137, No 8, 1144-1150.
14. Rocha ML, Malacara JM, Sanchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effects of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2004;75:1579–85.
15. Lane N, Armitage GC, Loomer P, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005;76:1113–22.
16. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538–44.
17. Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995;10:74-8.
18. Henry G. Bone, M.D., David Hosking, M.D. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-1199.
19. Reginster J, Minne HJW et al. Randomized trial of the effects of resindronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 200;11:83-91.
20. Robert E. Marx Oral and Intravenous Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaws. *Quintessence* 2007.

Caso Clínico

5.1 Antecedentes del caso

Paciente masculino de 57 años de edad, es admitido a la clínica de Endoperiodontología el 18 de febrero del 2007. Es referido por el servicio de Cirugía Maxilofacial de la raza con el diagnóstico de Osteoquimionerosis.

5.2 Historia médica

El paciente refiere ser diabético tipo 2 desde hace 12 años, y se mantiene controlado con Metformina y Glibenclamida los cuales son hipoglucemiantes. En enero del 2003 es diagnosticado con mieloma múltiple en los huesos de la cadera (hace 5 años) y recibió tratamiento en el servicio de Oncología de la raza, el cual consistió en:

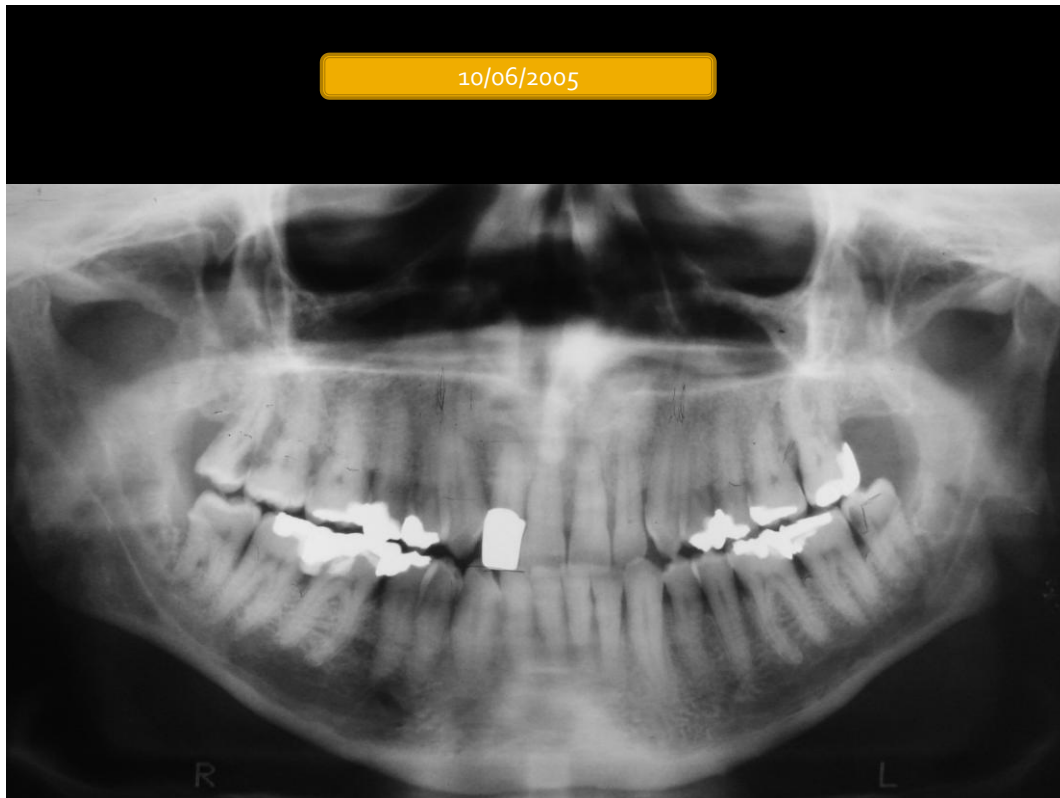
- Sesiones de quimioterapia una vez a la semana durante dos años.
- Siete sesiones de radioterapia una vez al día por una semana.
- Medicación por dos años con Acido Zoledrónico (Bisfosfonato Intravenoso).

Fue dado de alta del servicio de oncología hace 1 año y medio y solo asiste a citas control una vez al mes.

5.3 Historia dental

Conforme la terapia contra el cáncer transcurría el paciente empezó a notar movilidad en sus dientes principalmente en los anteriores superiores, por lo que fue remitido a servicio odontológico con un particular. Donde tomaron una radiografía panorámica el 10 de Junio del 2005.

Caso Clínico



En la Radiografía se observa un cambio en la densidad ósea en la zona apical a los dientes 44, 45, 46 y 47, la cual fue identificada como la cavidad de Stafne, pero también podría ser un área de osteonecrosis.

El odontólogo tratante lo diagnosticó con enfermedad periodontal, por lo que fue sometido a tratamiento de fase I periodontal, que consistió en curetajes cerrados en los cuatro cuadrantes así como las extracciones programadas de 11, 12, 21 y 22. Las extracciones de los dientes 11 y 21 realizaron en la segunda cita, el paciente recuerda que su cicatrización fue muy lenta y que al parecer se expuso algo de hueso en la zona del vestíbulo superior, el cual fue removido y una vez completada la cicatrización se le tomó una radiografía panorámica el día 13 de octubre del 2005.



Se continuó con el tratamiento como estaba planeado. El día que estaban programadas las extracciones del 12 y 22, el paciente se presentó a consulta con un dolor intenso en el 34 por lo que se procedió a realizar el tratamiento de conductos, el cual según el paciente fue terminado sin complicaciones en la misma cita, pero a los pocos días de concluido el tratamiento notó un hormigueo en la zona de el mentón izquierdo en el mismo lado del tratamiento de conductos, por lo que se le tomo una radiografía panorámica el 24 de enero del 2006.

Caso Clínico

24/01/2006



El odontólogo tratante al no encontrar algo que le llamara la atención en la radiografía continuó con el tratamiento, por lo que se extrajeron los dientes 12 y 22. Al concluir la fase 1 del tratamiento y notar que el hormigueo de la zona del mentón se mantenía igual, se tomó otra panorámica el día 29 de diciembre del 2006. Posteriormente se le realizó un curetaje abierto para los dientes 34, 35, 36, 37 y 38 y en las palabras del paciente “Pusieron un injerto de hidroxiapatita”. Cuando se le retiraron los puntos a los diez días de la cirugía el odontólogo tratante le dijo que existía una gran posibilidad de que perdiera el diente 35, por lo que el paciente decide no continuar con el tratamiento. Después de casi un año el paciente no detecta mejoría en el adormecimiento de su mentón por lo que regresa al servicio de cirugía maxilofacial de la raza, después de revisarlo, le toman una radiografía panorámica el 29 de diciembre del 2006, donde se aprecia una gran área radiolúcida que abarca desde el diente 33 hasta el 36. Se compararon todas sus radiografías y deciden remitir al paciente al servicio de Endoperiodontología en Iztacala con el diagnóstico de osteoquimionecrosis.



Cuando el paciente llega a la clínica de endoperio, ya había perdido el diente 35 según reporta el paciente al estar comiendo. Se inicio el protocolo de diagnostico el cual consistió en:

1. Historia Clínica
2. Historia Dental
3. Fotografías Clínicas del estado en el que se presenta el paciente a la clínica.
4. Serie radiográfica.

5.4 Fotografías clínicas.



Fotografía Panorámica



Oclusión Derecha

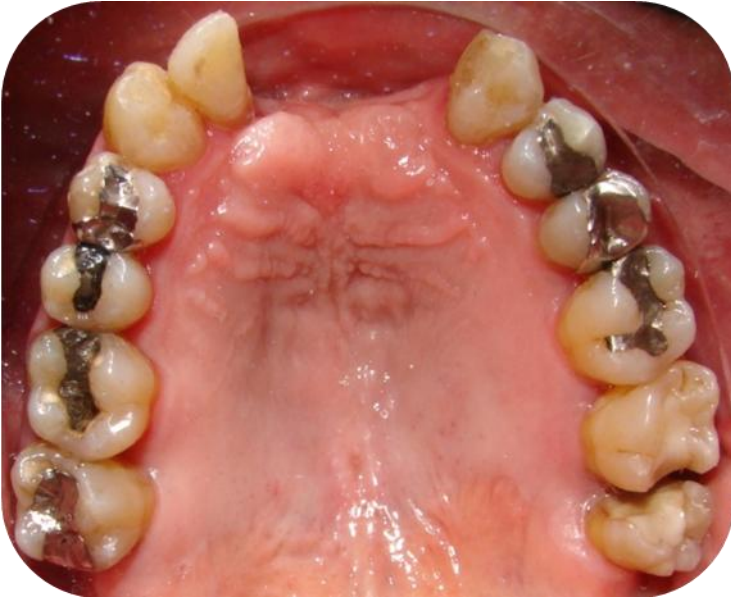


Oclusión Izquierda

Caso Clínico



Fotografía Oclusal



Fotografía Oclusal



Caso Clínico



Fotografía Superior Derecha



Fotografía Superior Izquierda



Fotografía Inferior Derecha



Fotografía Inferior Izquierda

Caso Clínico



Fotografía Superior



Fotografía Superior



Fotografía Inferior



Fotografía Inferior

Caso Clínico

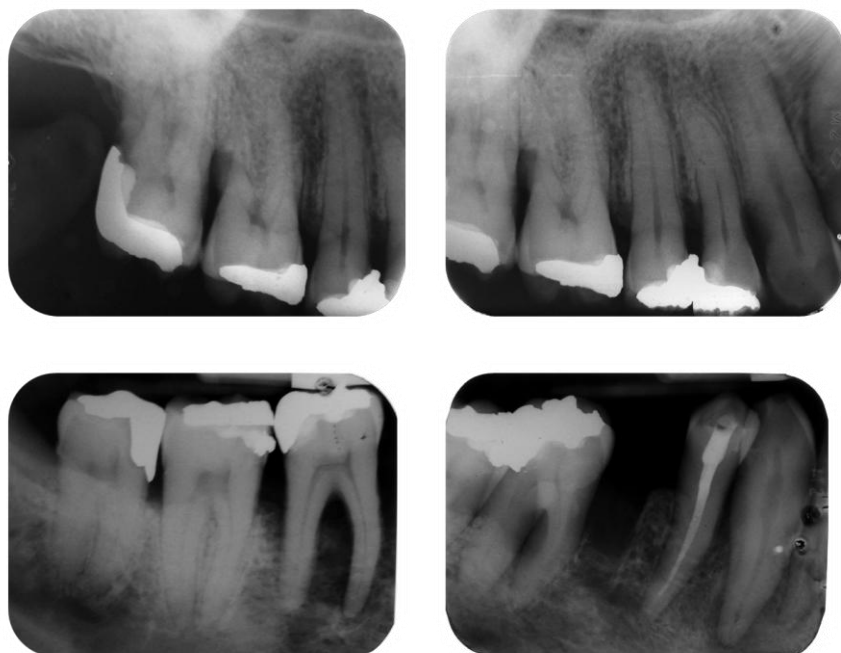


En estas fotografías del diente 34 por vista lingual y vestibular se puede observar lo que a primera vista podría confundirse con cálculo dental. Sin embargo clínicamente no está adherido a la superficie del diente, y presenta movilidad. No nos es posible saber cuánto tiempo lleva expuesto el hueso en boca ya que el paciente no estaba nunca se había dado cuenta de esta cuestión.

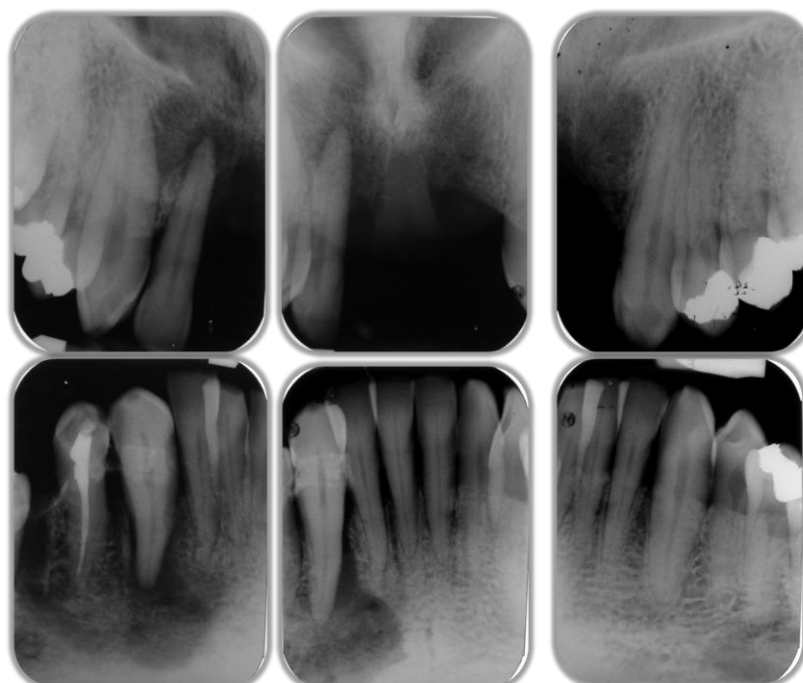


Al acercamiento se ven grandes cantidades de materia alba así como placa dentobacteriana cubriendo una exposición ósea distal al diente 35.

5.5 Serie Radiográfica.



Se observa claramente la pérdida de la lamina dura de la cresta alveolar generalizada y en la zona de molares y premolares inferiores se ve un cambio en la densidad ósea que abarca desde la furca y raíz mesial de el diente 36 hasta el diente 33.



Se observa la pérdida generalizada de la cresta alveolar y en la zona de canino inferior izquierdo es muy notoria una zona radiolúcida que abarca tanto al 33 como al 34, además de que se ve una zona radiolúcida amplia en el ápice del 33. En la zona de anteriores superiores se observa una gran pérdida ósea.

5.7 Diagnostico.

Se Realizaron pruebas de sensibilidad a todos los dientes, las cuales abarcan:

1. Pruebas térmicas.
2. Pruebas Eléctricas.
3. Percusión Vertical y Horizontal
4. Palpación.

Todos los dientes dieron respuestas de vitalidad normal, excepto el 33, que no respondió a ningún tipo de estímulo, hay que recalcar que no existen factores clínicos que expliquen el daño pulpar.

El diente 34 al tener tratamiento de conductos era de esperarse que no respondiera a ningún estímulo, excepto a las percusiones y palpación siendo estas negativas.

En base a todos los datos recopilados de la historia clínica así como de la serie radiográfica se llego al siguiente diagnostico:

- Osteonecrosis Inducida por Bisfosfonatos en el área de premolares inferiores izquierdos.
- Periodontitis Crónica Leve Generalizada
- Periodontitis Crónica Moderada Localizada Dientes 22 y 34
- Deformidades y Condiciones alrededor de los dientes: Recesiones Gingivales Generalizadas.
- Necrosis pulpar de el diente 33

Diagnostico Diferencial.

- Mieloma Múltiple de los Maxilares.
- Síndrome de Sjögren secundaria a la Radiación.
- Osteoradionecrosis.
- Peridodontitis Severa Generalizada.

El diagnostico se realizo en base a los criterios de el Posgrado de Endoperio, apoyándose en literatura actual y basada en evidencias.

5.8 Plan de Tratamiento

- Fase 1
 - Control Personal de Placa
 - Técnica de Cepillado
 - Uso de Auxiliares
 - Cepillo Interproximal
 - Hilo Dental
 - Raspado y Pulido Coronal
 - Raspado y Alisado Radicular
 - Biopsia de la exposición ósea en distal de el diente 34
 - Revaloración Fase 1
- Fase 2
- Fase 3
 - Mantenimiento
 - Remisión a:
 - Operatoria
 - Prótesis

5.8.1 Fase 1

El plan de tratamiento se realizo conforme a los primeros reportes de BON. Se le dio mucha importancia en mejorar la higiene del paciente, instruyéndolo sobre el uso del cepillo dental, hilo dental y cepillos interproximales. Se realizaron controles de placa una vez por semana y al mismo tiempo se iniciaron los raspados y alisados. En el octavo control, el paciente al estar practicando la técnica de cepillado en la clínica perdió el diente 34, no hubo sangrado ni dolor.

Fotografías tomadas minutos después de que se perdiera el diente 34 obsérvese el alveolo seco y el hueso expuesto distal al alveolo



Caso Clínico

El paciente estuvo bajo tratamiento de fase 1 por 4 meses en sesiones de dos citas a la semana. Cuando el paciente pierde el diente 34 entonces se programa a hacer la Biopsia del hueso expuesto en su siguiente cita.

5.9 Biopsia de la exposición ósea.

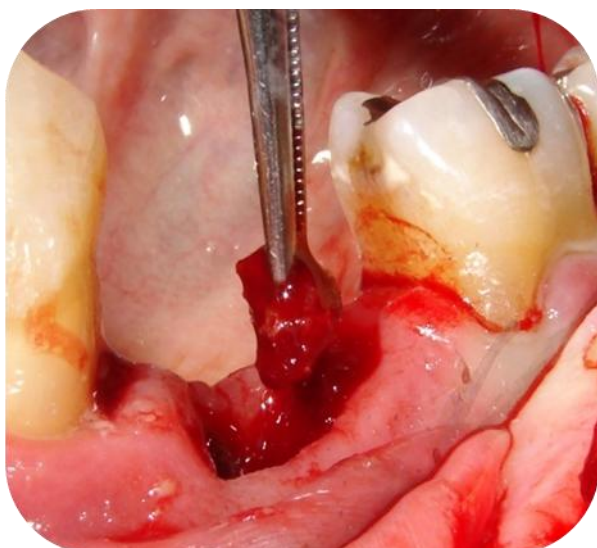
Después de la pérdida del diente 34 el paciente se empezó a quejar de la gran cantidad de alimento que se acumulaba en el sitio del alveolo, y manifestó haber tenido en repetidas ocasiones algún tipo de supuración, se procede a remover el hueso expuesto esperando que hubiera una buena cicatrización y así evitar posibles infecciones. Otro de los objetivos de la remoción del hueso expuesto era el de practicarle estudios histopatológicos y descartar posible infiltración de células cancerosas. Se retiraron dos fragmentos óseos, los cuales no presentaron ninguna resistencia, casi no hubo sangrado y que este fue mayormente producido por la encía circundante más que por el hueso.

El tamaño del primer fragmento fue de 12 mm



Caso Clínico

El tamaño del segundo fragmento fue de 6 mm



5.9.1 Ocho Días de Evolución



A los Ocho días de evolución observamos como se ha expuesto más hueso en el alveolo del diente 35 y también en distal del diente 33, aunque las condiciones gingivales mejoraron un poco, es muy posible que se exponga más hueso.

5.9.2 Quince Días de Evolución.



La encía que cubría a hueso necrótico se ha perdido y se hace más evidente la involucreción del diente 33

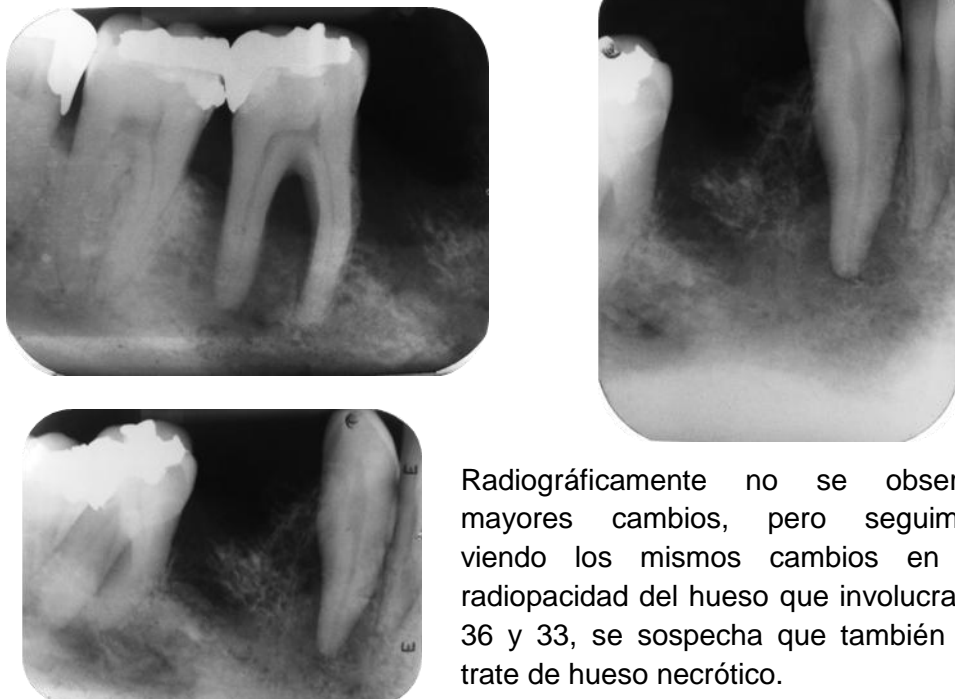
No se procedió a remover mas hueso, ya que existía la gran posibilidad de exponer aun mas, por lo que se refirió al paciente al servicio de cirugía del Hospital la Raza, para que valoraran al paciente y efectuar una cirugía extensa para la remoción de hueso necrótico en caso de ser necesario. Los resultados de la biopsia no indicaban infiltración, solo una necrosis avascular, por lo que los cirujanos programaron una cirugía no invasiva para únicamente remover el hueso expuesto y promover la cicatrización.

5.10 Treinta Días de Evolución Postquirúrgica.

El paciente regresa al servicio de Endoperio después de la cirugía que le realizaron en el hospital la Raza, el paciente reporto que la cirugía fue poco invasiva, y la cicatrización había sido muy lenta, pero que todo esto ya estaba previsto por los cirujanos. Se tomaron fotos y radiografías del área de la cirugía.



Se observa que se quito una gran cantidad de hueso alveolar pero solo por el vestíbulo, la cicatrización todavía no es completa, pero se puede observar exposición ósea al acercamiento en distal del 33



Radiográficamente no se observa mayores cambios, pero seguimos viendo los mismos cambios en la radiopacidad del hueso que involucra al 36 y 33, se sospecha que también se trate de hueso necrótico.

Caso Clínico

El paciente dejó de venir a sus citas después de casi 6 meses de iniciado el tratamiento en la clínica de Endoperio, la razón, que en sus citas control con el oncólogo detectaron una recidiva de el mieloma múltiple en las vertebrales dorsales, por lo que inmediatamente iniciaron tratamiento de quimioterapia.

Discusión

La Osteonecrosis de los maxilares es una condición relativamente nueva en pacientes que son tratados con bisfosfonatos. Aunque esta se presenta mayormente en pacientes que son tratados con bisfosfonatos intravenosos, no están exentos los pacientes que los toman oralmente, aunque existe una menor probabilidad de que la desarrollen una Osteonecrosis.. Si revisamos los reportes de casos detenidamente observaremos que la mandíbula se afecta en un 65% de los casos mientras que el maxilar un 23% y solo en un 9% observamos lesiones mixtas.¹ La mayoría de las lesiones aparecen en áreas retromolares.¹ En varios artículos se distingue un factor iniciador, el cual es algún procedimiento quirúrgico dental, como extracciones dentales, aunque también existen casos donde se presenta de manera espontánea.^{1, 2, 3} Marx y colaboradores, reportan que cerca del 39 de los casos que ocurrieron espontáneamente se localizaban sobre exostosis, ya que estas aéreas son fácilmente traumatizadas.¹ Inclusive hay reportes de fracasos en terapia de implantes⁴ así como en endodoncia.⁵

En la mayoría de los casos reportados, el 94% de los pacientes eran tratados con bisfosfonatos intravenosos y el 85% padecían de Mieloma Múltiple o Cáncer de mama. Mientras que el 6% restante los consumían oralmente como tratamiento de osteoporosis o enfermedad de Paget.^{1, 6, 7, 8, 9.}

La evaluación radiográfica no demuestra nada en las etapas iniciales y solo en algunos casos se puede observar un ligero cambio en el tamaño del ligamento periodontal. Y solo hasta los estadios más avanzados se observan cambios radiográficos pobremente definidos.¹

Actualmente sobre la prevalencia de la Osteonecrosis no se tiene un total conocimiento, pues cuando se usan Bisfosfonatos intravenosos observamos la prevalencia aumenta, sin embargo, estos pacientes en su mayoría están bajo tratamientos antineoplásicos y existe la posibilidad que la terapia antineoplásica por si sola predisponga al paciente a desarrollar Osteonecrosis de los maxilares.⁹

Discusión

No existen publicaciones que indiquen que los bisfosfonatos deberían salir del mercado o que se debería de suspender la medicación antes de algún tratamiento dental quirúrgico, esta última por la simple razón de que los bisfosfonatos se integran al tejido óseo, por lo que la recuperación del metabolismo normal del hueso puede ser demasiado lenta como para hacer una diferencia significativa.^{7, 9}

Existen reportes anecdóticos de pacientes con exposiciones óseas que tras varios meses de haber suspendido el consumo de Bisfosfonatos las lesiones desaparecían.^{6, 7, 8, 9.} Aunque en el caso clínico que se presenta en este trabajo, el paciente ya tenía dos años sin consumir bisfosfonatos y la exposición ósea continuaba sin ningún signo de mejoría.

Referencias Bibliográficas.

1. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567-75.
2. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104:83-93.
3. Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg.* 2005;33: 395-403.
4. Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995;10:74-8.
5. Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod.* 2005;31:759-63.
6. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.*
7. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med JAust.* 2005;182:417-8
8. Carter G, Goss AN, Doeckel C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust.* 2005;182:413-5.
9. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Prac* 2006;2:7–14.

Conclusiones

Conclusiones

Todavía es muy limitada la información que se tiene sobre esta entidad patológica, se necesitan de estudios clínicos para responder a muchas incógnitas, como la posibilidad de manejar los bisfosfonatos en dosis bajas manteniendo sus benéficos terapéuticos pero disminuyendo sus efectos negativos en el metabolismo óseo. Desarrollar medios diagnósticos para intentar localizar marcadores de el metabolismo óseo y así monitorear a cada paciente o algún prueba serológica o radiográfica que permita determinar de manera más precisa la severidad de la Osteonecrosis así como permitir detectarla antes de que exista una exposición ósea. Es un hecho que los bisfosfonatos no van a desaparecer, ya que son muchos los beneficios que aportan a la medicina, en algunos casos la vida misma del paciente. Conforme sigan avanzando las investigaciones tal vez se llegue a un punto donde la Osteonecrosis pueda ser evitada. Mientras tanto el odontólogo deberá saber cómo identificar posibles complicaciones al tratar a estos pacientes así como saber el manejo de los mismos.