



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**OSTEONECROSIS POST-EXTRACCIÓN DENTAL EN
PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

SAYRA NAYELLI VELÁZQUEZ SERRANO

TUTOR: C.D. ARMANDO TORRES CASTILLO

ASESORA: MTRA. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A mis padres:

Quienes me brindaron su apoyo incondicional, amor, consejos, un hogar cálido, y en los momentos más difíciles me alentaron a seguir adelante, me enseñaron que la perseverancia y el esfuerzo son el camino para lograr los objetivos, anhelando que siempre me enfrentara a la vida; hoy se ven culminados nuestros esfuerzos y mis deseos, iniciándose así una etapa en mi vida en la que siempre estarán en mi corazón. Ofreciendo mi respeto y amor... a Dios y a Ustedes.

iLos amo!

A mi hermano Octavio, por que nunca es tarde para lograr tus sueños, espero compartir tus éxitos. Tu cariño me hace sentir especial.

iGracias por quererme tanto!

Mi eterno agradecimiento a Daniel, por su cariño, apoyo y comprensión, por ser mi mejor amigo y escucharme en todo momento.

iGracias!

Quiero expresar mi agradecimiento: A mi Tutor de Tesina, C.D. Armando Torres Castillo, y a mi coordinadora y asesora, Mtra. Rocío G. Fernández López, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza, afecto, amistad y por proporcionarme su tiempo; fundamentales para la elaboración de este trabajo.

iCon mi admiración y cariño, Gracias!

A la Familia De la Torre Vilchis, por darme la oportunidad de conocerlos, por ofrecerme su apoyo incondicional y sincero, por dejarme aprender de su experiencia.

iLos quiero y admiro!

A la Familia Morales Almaraz, por dejarme formar parte de ustedes, por hacerme sentir parte de su familia y quererme tanto como yo a ustedes.

iCon todo mi cariño!

A los Profesores del seminario de Cirugía Bucal, en especial a la C.D. Ana María Álvarez, al Profesor de inglés Raúl Caballero, a la C.D. Paty Vargas, al C.D. Arturo Flores, al Dr. Jorge Bragado, a la C.D Nahela, por sus valiosos consejos y acertados aportes profesionales durante el desarrollo de este trabajo, por escucharme en los momentos en que más necesitaba un apoyo.

¡Gracias por su tiempo y enseñanzas!

Quiero agradecer de corazón a toda mi familia; a mis Abuelitas Carmen y Lucia, a todos mis Tíos, a cada uno de mis Primos, a mis sobrinos.

¡La familia es la base del éxito!

Con especial cariño a mis amigos: Ana Ma. Mateos, Alfredo Raya, a mis amigas de la prepa “las noñis”, a mis amigos y profesores del grupo 14, a mis profesores, amigos y compañeros de la Clínica Periférica “Las Águilas”, a mis amigas de brigadas, a los compañeros del seminario de Cirugía.

¡Por cada una de las sonrisas compartidas!

Gracias a todos y cada una de las personas importantes en mi vida, con las que conviví sinceramente y compartí mi formación profesional en la Facultad de Odontología, a todos aquellos que con su aliento, apoyo incondicional, que con el simple hecho de brindarme su tiempo y escucharme, son parte de este éxito, apoyando así mi desempeño académico, mi vida en general. Por lo que me comprometo a corresponder con amor y entusiasmo a ser una mejor persona, hija, hermana, amiga y profesional.

¡Los quiero!

Mi profundo agradecimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México, ya que me ha brindado la oportunidad de estar en sus aulas, conocer a mis amigos, aprender de mis maestros, y con el compromiso profesional de que hoy me avala como Cirujana Dentista, lo que me hace sentir orgullosa de formar parte de la Máxima Casa de Estudios.....

¡Goya, goya...!

ÍNDICE

Introducción.....	7
I. GENERALIDADES DEL HUESO	
1. Osteogénesis.....	9
1.1 Formación de los huesos.....	9
2. Estructura del hueso.....	9
2.1 Microestructura.....	10
2.1.1 Hueso inmaduro o entrenzado.....	10
2.1.2 Hueso maduro o laminar.....	11
2.2 Macroestructura.....	12
2.2.1 Compacto o denso.....	13
2.2.2 Esponjoso o trabecular.....	14
3. Composición del hueso.....	15
3.1 Matrices.....	15
3.1.1 Matriz orgánica.....	16
3.1.2 Matriz inorgánica (mineralizada).....	16
3.1.3 Factores solubles de señalización.....	17
4. Células óseas.....	17
4.1 Células osteoprogenitoras.....	17
4.2 Osteoblastos.....	18
4.3 Osteocitos.....	19
4.4 Osteoclastos.....	19
4.5. Características histológicas del tejido óseo.....	20
5. Histogénesis.....	21
5.1 Osificación.....	21
5.1.1 Osificación intramembranosa.....	22
5.1.2 Osificación Endocondral.....	23
5.1.3 Osificación del maxilar inferior.....	23

5.1.4 Osificación del maxilar superior.....	26
6. Función del hueso.....	28
7. Vascularización.....	28
7.1 Irrigación sanguínea.....	28
7.2 Vasos linfáticos.....	28
7.3 Nervios.....	29
8. Calcificación ósea.....	29
9. Remodelación ósea.....	29

II. BIFOSFONATOS

1. Bifosfonatos y su uso terapéutico.....	31
1.1 Generaciones de bifosfonatos.....	32
1.2 Tipos de acuerdo a la estructura molecular.....	33
1.2.1 Bifosfonatos nitrogenados.....	34
1.2.2 Bifosfonatos no nitrogenados.....	34
2. Remodelado óseo asociado a bifosfonatos.....	34
3. Acciones	35
4. Farmacología.....	36
5. Efectos adversos.....	37
5.1 Efectos adversos dependiendo del tipo de bifosfonato.....	37
6. Vía de administración.....	38
6.1 Vía oral.....	38
6.1.1 Nombre genérico, dosis y uso más frecuente.....	39
6.2 Vía Intravenosa.....	40
6.2.1 Nombre genérico, dosis y uso más frecuente.....	40
7. Indicaciones.....	42

III. RELACIÓN ENTRE LOS BIFOSFONATOS Y LAS EXTRACCIONES DENTALES

1. Extracción.....	44
2. Procesos biológicos en una zona post-extracción.....	46
3. Teorías de la relación bifosfonatos-extracción dental.....	48

IV. OSTEONECROSIS MAXILAR Y MANDIBULAR

1. Osteonecrosis.....	51
2. Factores de riesgo.....	53
3. Mecanismos histopatológicos.....	54
4. Fase de necrosis.....	55
5. Evolución.....	56
5.1 Estadios.....	57
6. Etiopatogenia.....	60
7. Frecuencia por género y localización.....	62
8. Diagnóstico y sus auxiliares.....	64
8.1. Historia clínica general.....	64
8.1.1 Exploración de la cavidad oral.....	64
8.2. Características clínicas.....	64
8.3. Estudios imagenológicos.....	66
8.3.1 Ortopantomografía.....	66
8.3.2 Tomografía Computarizada (TC).....	67
8.3.3 Resonancia magnética.....	67
8.4. Cultivo y antibiograma.....	68
8.5. Biopsia.....	68
8.5.1. Estudio histopatológico del hueso expuesto.....	68
8. Pronóstico.....	69
9. Prevención.....	69
10. Tratamiento.....	71
11. Conclusiones.....	75
12. Referencias bibliográficas.....	76

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis mandibular fue descrita por primera vez en el 2003. Es un padecimiento poco conocido relacionado al tratamiento con bisfosfonatos potentes, administrados por vía oral o intravenosa.

La osteonecrosis mandibular puede manifestarse de diversas maneras: edema gingival masivo con o sin exposición de hueso necrótico, en la cavidad oral acompañado de dolor intenso o ser asintomática, incluso puede provocar comunicación extraoral.

La osteonecrosis asociada a bifosfonatos, puede aparecer espontáneamente o posterior a la extracción de un órgano dental, localizándose frecuentemente en la mandíbula, debido al tipo de irrigación vascular que esta presenta.

Existen medidas que pueden prevenir la aparición de dicha lesión, como: una higiene oral minuciosa, tratamientos odontológicos previos a la administración del fármaco y un chequeo de rutina por lo menos cada seis meses.

Dentro de los fármacos, se menciona que los bifosfonatos son análogos de los pirofosfatos inorgánicos que han demostrado su eficacia para el tratamiento de diversas patologías, como las lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas o al mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget e incluso la osteoporosis; inhibiendo la actividad osteoclástica y por lo tanto disminuyendo la remodelación ósea.

PROPÓSITO:

Determinar la relación de osteonecrosis maxilar en los pacientes medicados con bifosfonatos después de una extracción dental.

OBJETIVO:

Se evaluarán las características de la Osteonecrosis Maxilar y su asociación a bifosfonatos y extracciones dentales, así como analizar los métodos preventivos y las posibles acciones terapéuticas.

OSTEONECROSIS POST-EXTRACCIÓN DENTAL EN PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS.

I. GENERALIDADES DEL HUESO

1. OSTEOGÉNESIS

1.1 Formación de los huesos

La osteogénesis, es la formación de los huesos involucra dos procesos muy complejos que tienen lugar casi en forma simultánea:

- a) El desarrollo del hueso como órgano por un mecanismo de osificación
- b) La histogénesis del tejido óseo.

2. ESTRUCTURA DEL HUESO

El hueso, a pesar de su rigidez, no es un tejido permanente o inmutable, es un tejido vivo, las células que forman el hueso están implicadas en un proceso continuo de renovación. El hueso a pesar de que es una de las sustancias más duras del cuerpo, es un tejido dinámico que cambia constantemente de forma en relación con las tensiones que recibe.^{1,2,3}

Estas células están embebidas en la matriz extracelular, que consiste en una red compleja formada por macromoléculas. Las interacciones celulares y moleculares implicadas en la renovación o recambio fisiológico del hueso son muy limitadas.

Desde un punto de vista microestructural se pueden clasificar los componentes del hueso en células, matriz inorgánica, matriz orgánica y factores señalizadores solubles.^{1,2,3}

Todos estos componentes celulares y macromoleculares están organizados espacialmente e integrados en dos jerarquías macroestructurales que son el hueso cortical y el hueso trabecular.^{1,2,3}

2.1 Microestructura

El hueso está sometido a un proceso continuo de renovación, las nuevas células óseas implicadas en este proceso proceden de mecanismos que surgen en el embrión las células madre osteoprogenitoras y las células madre mesenquimatosas, algunas de estas células parecen persistir en el organismo adulto donde contribuyen a la sustitución de los osteocitos, en los procesos normales de renovación o recambio fisiológico del hueso y en los procesos de reparación de la fractura, éstas células serán mencionadas posteriormente ¹

Los tipos de hueso según las observaciones microscópicas y según el patrón de colágeno que forme el osteoide:

- 1) hueso primario, conocido también como hueso inmaduro o entretrejido,
- 2) hueso secundario, que se conoce también como hueso maduro o laminar.

2.1.1 Hueso inmaduro o entrenzado

El hueso primario es una forma inmadura de hueso, porque es el primer hueso en formarse durante el desarrollo fetal y durante la reparación ósea. Cuenta con abundantes osteocitos y haces irregulares de colágena, que se sustituyen y organizan más adelante como huesos secundarios salvo en ciertas regiones (a nivel de las suturas de los huesos de la bóveda craneal, los sitios de inserción de los tendones y los alvéolos dentarios). El contenido mineral del hueso primario es también mucho menor que el hueso secundario. ⁴

En el adulto, se forma hueso entrelazado cuando hay una formación muy rápida de nuevo hueso, como ocurre en la reparación de una fractura o en la enfermedad de Paget; en el que el hueso entrelazado sufre un remodelado y se deposita hueso laminar, pero en la enfermedad de Paget el hueso entrelazado persiste, provocando debilidad mecánica y deformidades óseas. Prácticamente la totalidad del hueso del adulto maduro sano es de tipo laminar. Fig.1. ⁴

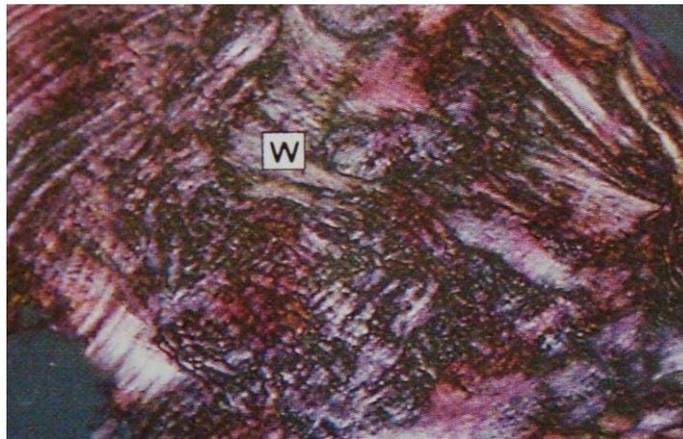


Fig.1. Hueso inmaduro.(4)

2.1.2 Hueso maduro o laminar

En el hueso compacto o maduro, las láminas están dispuestas, en su mayor parte, en forma concéntrica o paralelas, con espesor de 3 a 7 μ m alrededor de canales longitudinales del hueso denominados conductos de Havers, por lo que se forman los sistemas de Havers u osteonas corticales. Los osteocitos correspondientes se disponen de manera semejante. Las láminas se componen, en su mayor parte, de fibras de colágeno que transcurren en paralelo en cada lámina, pero con diferente dirección de fibras para láminas vecinas. Fig 2. ^{2,4}

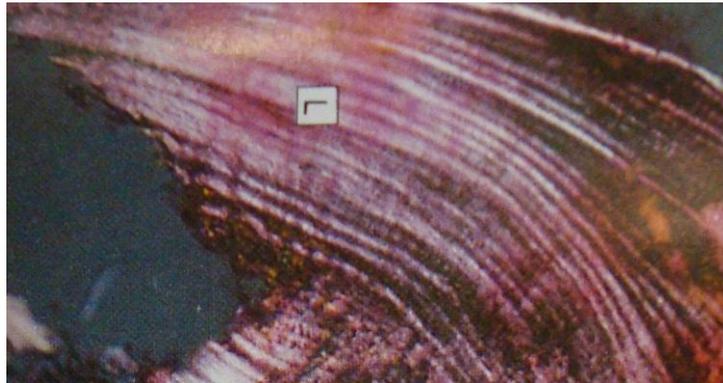


Fig 2. Hueso maduro o laminar. (4)

2.2 Macroestructura

Desde el punto de vista macroscópico, el tejido óseo se organiza de dos formas diferentes. El tejido óseo esponjoso, sustancia esponjosa, o hueso trabecular está compuesto por finos listones u hojas, las trabéculas que se entrecruzan en distintas direcciones y forman un reticulado esponjoso, cuyos espacios huecos intercomunicantes están ocupados por la médula ósea. El tejido óseo compacto, es una sustancia compacta o hueso cortical (lat. cortex, corteza) forma, a simple vista, una masa compacta sin espacios visibles. Fig. 3. ^{1,2,4}

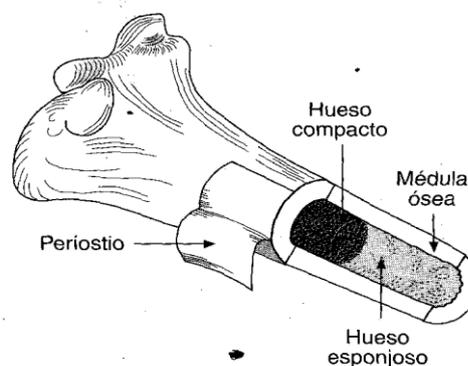


Fig 3. Macroestructura del hueso.(1)

Casi todos los huesos se componen de tejido óseo cortical y trabecular, aunque en cantidad y distribución muy variables de ambos tipos. El hueso cortical tiene cuatro veces las masas del hueso

trabecular, aunque el recambio metabólico del hueso trabecular es ocho veces mayor que el del cortical. Fig. 4.^{1,2}

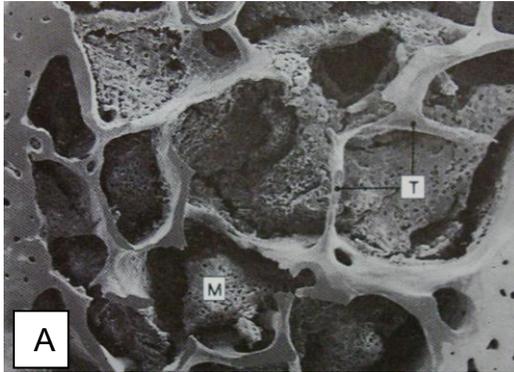


Fig 4 A. Arquitectura ósea del hueso cortical. (4)

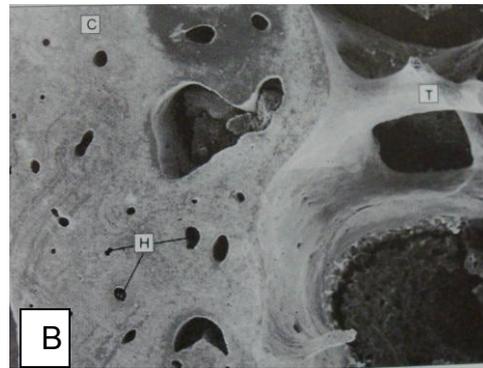


Fig.4 B. Hueso trabecular. (4)

2.2.1 Compacto o denso

El hueso cortical es conocido como denso o compacto. Las láminas se adosan estrechamente y no dejan cavidades. El hueso haversiano es el tipo más complejo del hueso cortical. El hueso se distribuye circunferencialmente en torno a los conductos de Havers, que contienen los vasos sanguíneos éstos nutren huesos y vasos Linfáticos, también a los nervios que inervan los huesos. ²

Un sistema de Havers está formado de 4 a 20 anillos concéntricos; el diámetro medio en humanos del sistema haversiano es de unas 200-300 μm , el diámetro interno puede variar aproximadamente entre 20 y 120 μm y la longitud es 3-5 mm. Cada uno de estos anillos esta poblado por un número variable de osteocitos. Fig. 5.¹



Fig.5 A. Hueso cortical compacto. (3)

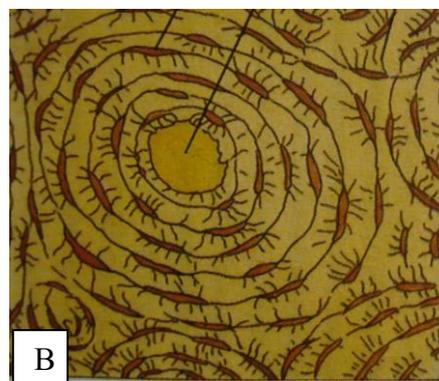
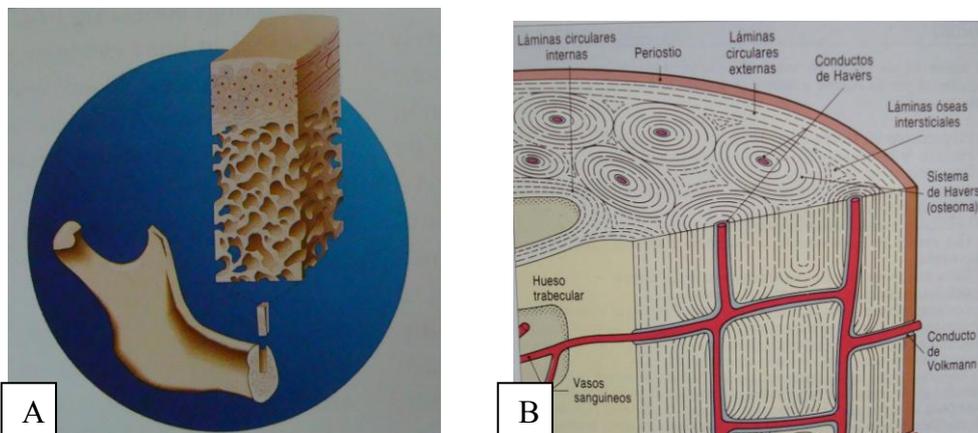


Fig.5 B. Conducto de Havers, laguna y canalículo. (3)

La compleja distribución del hueso alrededor del canal vascular se conoce como osteon. El osteon es un cilindro irregular ramificado y anastomosado, compuesto de un canal neurovascular, colocado más o menos centralmente y rodeado por capas de hueso laminar. ¹

Los osteones generalmente están orientados sobre el eje largo del hueso y son las principales unidades estructurales del hueso cortical; está formado por muchos osteones adyacentes, y el canal central se denomina “canal haversiano” Fig. 6. ¹



Figs. 6 A. Esquema del hueso cortical. 6. B. Hay una red de conductos de Havers que están unidos verticalmente por los conductos de Volkmann. (3)

2.2.2 Esponjoso o trabecular

El tejido óseo trabecular está compuesto por láminas, pero no forman sistemas de Havers, dado que no se observan conductos de Havers ni de Volkmann, ni vasos sanguíneos. El elemento básico estructural del tejido óseo trabecular es la osteona trabecular, que tiene la forma de un disco plano. El disco está formado por alrededor de 20 láminas de transcurso paralelo a la superficie del disco. El espesor de las trabéculas varía entre 10 y 400 μm . ²

Está introducido entre el hueso cortical. Las laminillas óseas delimitan espacios más o menos amplios e irregulares, visibles a simple vista, forma un enrejado de trabecula tridimensional. Fig. 7.¹

El hueso trabecular está sujeto a un conjunto de cargas y esfuerzos, aunque parece que predomina la compresión. Ha sido diseñado para responder rápidamente a las necesidades fisiológicas.¹



Fig. 7. Hueso esponjoso y su cavidad medular. (3)

3. COMPOSICIÓN DEL HUESO

3.1 Matrices

La matriz extracelular es un sistema inerte que estabilizaba la estructura física del hueso, y que actúa como soporte para facilitar la adhesión celular. La matriz extracelular ayuda a que las células conserven su estado diferenciado. Esta matriz está formada por proteínas extracelulares que interaccionan entre sí formando una malla. Influyen en el desarrollo de las células; migración, proliferación, forma y funciones metabólicas.^{1,2}

Las moléculas adhesivas y anti-adhesivas juegan un papel importante en las interacciones de la matriz extracelular (reciprocidad dinámica). La principal molécula de adhesión de matriz extracelular es la fibronectina, (glucoproteína asociada a la superficie celular), ya que se encuentran diversas glucoproteínas en la matriz ósea.^{2,3}

Los huesos remodelan su estructura dependiendo de estas fuerzas orgánicas, lo que implica que la deposición o destrucción de la matriz está controlada por dichas fuerzas mecánicas.²

3.1.1 Matriz orgánica.

Aproximadamente el 35% del peso de hueso deshidratado es matriz orgánica. El principal componente es el colágeno tipo 1 (aprox. un 90%) el 10% restante son componentes no colágenos y sedimento.^{2,3}

Las proteínas no colágenas modulan la mineralización y la unión de las células a la matriz. Esta unión celular al sustrato de matriz extracelular se conoce como anclaje, este cambia la forma de la célula y tiene un papel activo en el proceso de diferenciación de osteoblasto a osteocito.^{2,3}

3.1.2 Matriz inorgánica (mineralizada)

Responde al 60-70% del hueso deshidratado. Contiene aproximadamente un 99% del calcio; también fósforo, sodio, magnesio, bicarbonato, citrato, y potasio que se encuentran en el organismo.

Los cristales minerales de hueso se deben clasificar como apatita, de acuerdo con su composición que contiene carbonatos y combinaciones de fosfato y calcio amorfas.^{2,3}

La regulación de esta homeostasis mineral se centra en tres iones: calcio, fosfato y magnesio, con modulación de su concentración por la vitamina D3, PTH y calcitonina. La vitamina D activa, promueve la formación de proteínas, a las que se les pega el calcio, en el epitelio intestinal favoreciendo la reabsorción del calcio y también del fosfato.

La calcitonina apaga la actividad osteoclástica (por un mecanismo desconocido) y facilita la recuperación del nivel basal de calcio.^{2,3}

3.1.3 Factores solubles de señalización

Estas proteínas solubles incluyen las proteínas morfogenéticas (BMPs) y los factores de crecimiento (GFs).²

4. CÉLULAS ÓSEAS

Son células especializadas capaces de promover la mineralización: osteoblastos, osteocitos en el hueso.²

En el hueso están involucradas ciertas células y estas son:

- Células osteoprogenitoras
- Osteoblastos
- Osteocitos
- Osteoclastos

4.1 Células osteoprogenitoras

Proceden de una célula madre mesenquimática pluripotencial. Es una célula que presenta mitosis y da origen a las células formadoras de hueso, osteoblastos y osteocitos, el cual secreta matriz ósea. Se encuentran en la superficie externa (periostio) e interna (endosito) de los huesos.

Las células locales son determinados osteoprogenitores, y por otro lado están las células osteoprogenitoras inducibles como los pericitos que llegan al lugar de la herida de tres a cinco días después que se produjo, a través de las terminaciones capilares en desarrollo. Estos pericitos se pueden convertir en osteoblastos. Fig. 8.^{1,2,3,4}

Estas células medulares mesenquimáticas se encuentran dentro de la médula del hueso, contribuyen a complementar las células presentes en la reparación. El fenotipo que pueden adquirir estas células es muy variado, se pueden convertir en condrocitos formadores de cartílago u osteoblastos formadores de hueso.^{1, 2, 3,4}

4.2 Osteoblastos

Son células formadoras de hueso y proceden de las células osteoprogenitoras, sintetizan y secretan matriz ósea orgánica (osteoide). Derivan de células embrionarias pluripotenciales de origen mesenquimatos. La transformación de estas células embrionarias hasta osteoblastos (células finales que no sufren mitosis) se realiza gracias a la diferenciación celular que lleva a determinadas células ósteoroenitoras y a células inducibles osteoprogenitoras. Fig. 8.^{1,2,3,4}

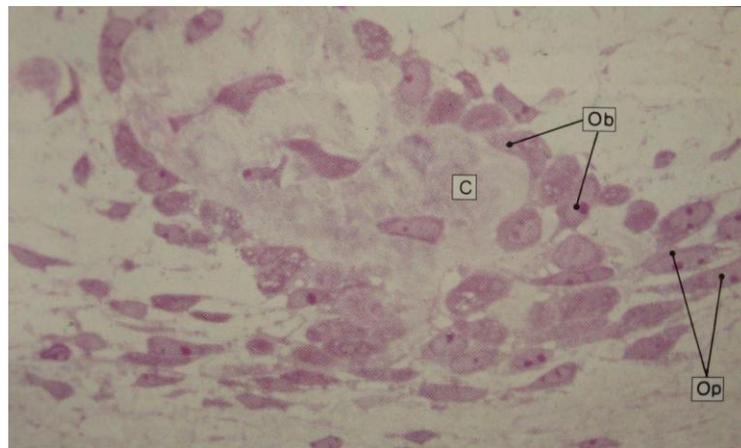


Fig.8. Células odontoblasticas(ob). Células osteoprogenitoras (op). (4)

Los osteoblastos secretan la matriz ósea, que se deposita en láminas encima de la matriz preexistente, a ésta secreción se le llama osteoide.

Es un producto cuya modificación extracelular origina un substrato orgánico insoluble que consiste principalmente en colágeno tipo I y se convierte en matriz ósea mineralizada rápidamente por deposición de cristales de fosfato cálcico, pero más de hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ que se encuentra en el medio extracelular en forma de solución sobresaturada; primero se deposita la capa de colágeno que funciona de molde, y encima se deposita la fase inorgánica del hueso, la hidroxiapatita. Este proceso se conoce como mineralización.^{1,2}

Los osteoblastos son células secretoras metabólicamente activas, que además de osteoide expresan proteínas como la osteocalcina, osteopontina, osteonectina y otros proteoglicanos.^{1,2}

La expresión de estos productos por parte de los osteoblastos ocurre durante la embriogénesis ósea y durante su mantenimiento (remodelación y reparación).^{1,2}

La vida activa de los osteoblastos humanos es de 1 a 10 semanas y transcurrido este tiempo, las células pueden desaparecer (mediante un mecanismo de apoptosis). La rigidez de esta matriz ósea hace que el hueso crezca sólo por superposición, esto es, añadiendo capas de matriz adicional a las superficies libres del tejido duro.¹

4.3 Osteocitos

Es la verdadera célula ósea, se originan de los osteoblastos. Estos emiten finas prolongaciones por los canalículos, donde los osteocitos están en contacto entre si a través de los nexos en los puntos de contacto.

Son células inactivas, no se dividen ni secretan matriz, aunque su metabolismo es crucial para la viabilidad del hueso y para el mantenimiento de la homeostasis. La vida de los osteocitos es de varios años, incluso décadas. Los osteocitos son células finales incapaces de renovarse, por lo tanto el recambio de la población celular se realiza a través de sus precursores que son los osteoblastos.^{1,2}

4.4 Osteoclastos

Son células, que degradan hueso (macrófagos), se desarrollan a partir de monocitos originados en el tejido hematopoyético de la médula. Son células gigantes multinucleadas de tamaño y forma muy variable, con un citoplasma abundante.

Miden hasta 100 μm de diámetro con una media de 10 a 12 núcleos, viajan en el torrente sanguíneo y se recogen en los lugares de reabsorción del hueso.^{1,2,4}

Los osteoclastos forman cavidades y hacen túneles; crece un vaso capilar por el centro de dicho túnel y las paredes se van poblando de osteoblastos que van haciendo capas óseas concéntricas y así se va modelando el hueso.^{1,2}

Los osteoclastos están adheridos a la superficie ósea en los lugares de resorción ósea activa, a menudo en concavidades en las que se ha producido una erosión del hueso.

Por lo tanto los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos son muy importantes en la regulación del calcio y en la homeostasis del hueso, que son los procesos fisiológicos fundamentales de la modelación y remodelación del hueso.^{1,2,3,4}

4.5 Características histológicas del tejido óseo

Las células óseas u osteocitos se ubican en pequeños espacios alargados, las lagunas, en las láminas. Los osteocitos poseen numerosas prolongaciones finas que pasan a canales estrechos, los canalículos.

Estos desembocan perpendicularmente en las lagunas y se anastomosan con los canalículos de las lagunas vecinas y con canales ricos en vasos del tejido óseo. De este modo, los osteocitos pueden intercambiar sustancias por difusión a través de la escasa cantidad de líquido tisular que rodea las prolongaciones en los canalículos (la difusión a través de la matriz es imposible por estar calcificada).²

5. HISTOGÉNESIS

La histogénesis del tejido óseo se inicia a partir de células osteoprogenitoras, que al ser estimuladas por distintos factores, entre ellos la proteína morfogenética ósea (BMP), se transforman en osteoblastos. Estas células comienzan a sinterizar la matriz ósea que conformará las trabéculas osteoides en las que luego se depositarán las sales minerales óseas.^{3,4}

El mecanismo de osificación se realiza por sustitución o remoción del tejido conectivo por otro nuevo tejido, el tejido óseo que conduce a la formación de los huesos.⁶

5.1 Osificación

La osificación implica formación de tejido óseo y siempre tiene lugar por síntesis y secreción de matriz ósea orgánica por los osteoblastos, que al poco tiempo sufre mineralización. El sitio del hueso donde se inicia la osificación se denomina núcleo óseo o centro de osificación. La mayoría de los huesos se osifica desde varios centros de osificación que se originan en distintos momentos.^{2,6}

El primer punto de osificación se denomina centro de osificación primario, los posteriores son centros de osificación secundarios.²

El tipo de osificación está estrechamente relacionado con la futura función del hueso. Así, en las zonas de crecimiento expuestas a tensiones, el mecanismo de osificación es intramembranoso. El hueso tolera mejor la tensión pues crece sólo por aposición. En cambio donde existen presiones la osificación es endocondral.^{3,6}

Como se mencionó anteriormente, existen dos formas de osificación:

- Intramembranosa. El desarrollo del hueso en la osificación intramembranosa se produce directamente en el tejido conectivo primitivo del feto (mesénquima).²
- Endocondral. El desarrollo óseo por osificación endocondral tiene lugar sobre un molde preformado de cartílago.²

5.1.1 Osificación intramembranosa

Los huesos planos del cráneo, partes del maxilar inferior y la mayor parte de la clavícula se desarrollan por osificación membranosa. La denominación intramembranosa se debe a que la formación de los huesos comienza dentro de una placa membranosa densa de mesénquima que rodea el cerebro.¹

Este mesénquima denso se produce por división activa y condensación de las células mesenquimáticas en un tejido conectivo muy vascularizado. En ciertas zonas de este mesénquima condensado, un grupo de células mesenquimáticas se diferencia a osteoblastos que comienza a secretar matriz ósea orgánica. Figs. 9 y 10.¹

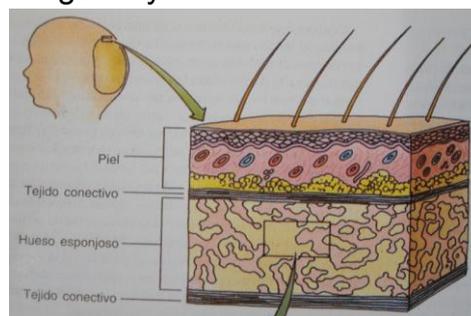


Fig. 9 . Esquema de formación intramembranosa del hueso. (3)

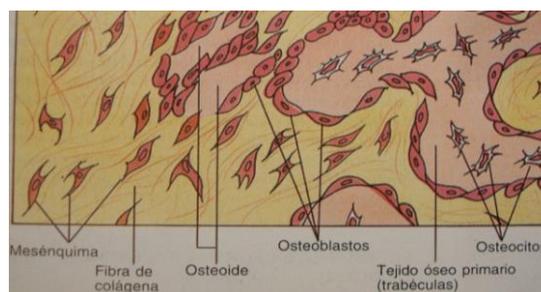


Fig.10. Células del hueso. (3)

Los centros de osificación poseen abundantes capilares, fibras colágenas y osteoblastos que elaboran sustancia osteoide, que se dispone formando trabéculas que constituyen una red tridimensional esponjosa. En los espacios intertrabeculares, el mesénquima se transforma en médula ósea. A este tejido óseo primario no laminar, lo sustituye después del nacimiento un tejido óseo secundario laminar.

En las zonas periféricas del hueso, el tejido óseo se dispone como tejido compacto formando las tablas externa e interna. En la zona intermedia el tejido óseo es de variedad esponjosa y se denomina diploide o aerolar. Esta osificación es para el maxilar superior.⁶

5.1.2 Osificación Endocondral

También llamado molde cartilaginoso; el molde del cartílago hialino es el que causa la formación ósea por remoción del cartílago, quien experimenta cambios histológicos previos: proliferación e hipertrofia celular, calcificación de la matriz cartilaginosa, erosión (invasión vascular), formación de tejido osteoide y mineralización, sirve como andamio estructural para el desarrollo del hueso, se reabsorbe y es sustituido por este último. Esta osificación es para el maxilar inferior.^{3,6}

5.1.3 Osificación del maxilar inferior

El maxilar inferior ofrece un mecanismo de osificación llamado yuxtaparacondral en el que el cartílago de Meckel, es denominado cartílago primario. El inicio de la formación del tejido óseo se produce a las seis o siete semanas de gestación aproximadamente. Comienza en el ángulo formado por las ramas del nervio mentoniano y del nervio incisivo, al separarse del dentario inferior. Fig. 11.⁶

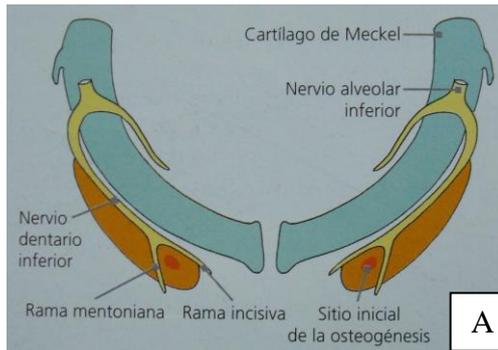


Fig. 11 A. Osificación yuxtaparacondral de la mandíbula. (6)

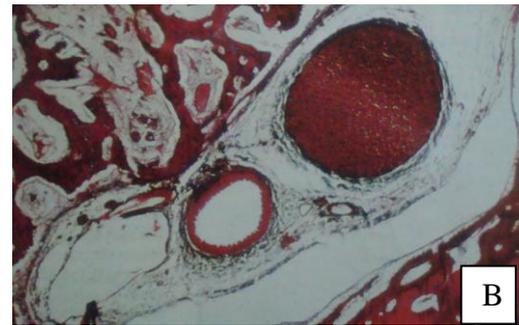


Fig. 11 B. Paquete vascular del N. dentario inferior del cuerpo mandibular en osificación. (6)

Se inicia como un anillo óseo alrededor del nervio mentoniano y luego las trabéculas se extienden hacia atrás y hacia adelante, en relación externa al cartílago de Meckel.⁶

La porción ventral del cartílago de Meckel es la que sirve de guía al proceso de osificación intramembranosa del cuerpo del maxilar. El hueso embrionario del cuerpo del maxilar, tiene el aspecto de un canal abierto hacia arriba, donde se alojan el paquete vásculo-nervioso y los gérmenes dentarios en desarrollo. Simultáneamente al avanzar la osificación la porción del cartílago de Meckel (que guía este mecanismo), involuciona excepto a nivel de la sínfisis mentoniana.⁶

La formación del cuerpo de la mandíbula finaliza en la región donde el paquete vásculo-nervioso se desvía, en forma manifiesta hacia arriba. A las doce semanas aparecen en el mesénquima otros centros de cartílago independientes del cartílago de Meckel, y que juegan un papel importante en la osificación endocondral de la rama montante del maxilar.⁶

La osificación es mixta porque además de ser intramembranosa intervienen los cartílagos secundarios.

Existen tres centros cartilagosos secundarios: el coronoideo, el incisivo (sinfisial o mentoniano) y el condíleo. Existe un cuarto cartílago llamado angular. El condíleo es el de mayor tamaño y juega el papel principal en el crecimiento de la rama montante del maxilar, y persiste aproximadamente como una lámina muy delgada hasta los 20 años de edad. Fig. 12.⁶

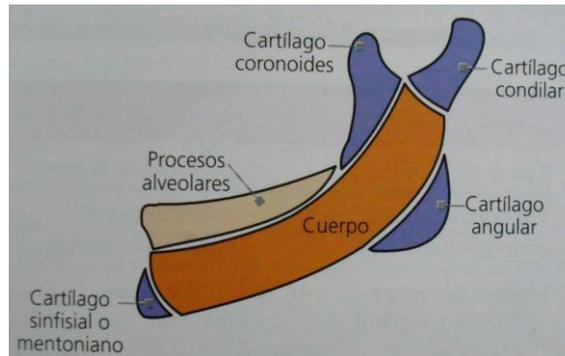


Fig. 12. Diagrama de las distintas unidades cartilaginosas que componen la mandíbula. (6)

Esta interrelación «músculo-nervio y tejido óseo» es considerada como una función inductora (matriz funcional), donde cada una de éstas estructuras estimula el desarrollo de sus tejidos adyacentes; el tejido óseo se desarrolla de manera amorfa y para que adquiriera su arquitectura correcta, se necesita la presencia y la implantación de las fibras musculares en él.⁶

Algunos autores señalan, la importancia de la lámina dental y sugieren que la misma, junto con el cartílago de Meckel, coordinaría el proceso de osificación en el cuerpo mandibular. Fig. 13.

Para otros autores el mesénquima es el que posee el potencial genético, para provocar las inducciones que regulan la morfogénesis dentaria y los tejidos anexos. Los gérmenes dentarios estimulan por su parte, el desarrollo de las apófisis alveolares óseas (procesos alveolares), que luego se incorporan al cuerpo del maxilar⁶



Fig 13. Interrelación del cartílago de Meckel, lámina dental y el proceso de osificación mandíbular. (6)

El mecanismo de osificación en los maxilares es muy temprano. En la mandíbula, existen dos mecanismos de osificación: en el cuerpo intramembranosa y en la rama montante endoncondral.

Se ha destacado que el tejido óseo de la mandíbula es sumamente activo, ya que presenta un metabolismo muy intenso que le permite realizar aproximadamente cinco recambios en todos sus componentes orgánico-minerales a lo largo de la vida. Por ello se lo considera como el tejido de mayor bioplasticidad del organismo.⁶

En la niñez y en la adolescencia el remodelado de crecimiento es muy acelerado, lo que involucra la formación de un hueso muy vascularizado debido a las rápidas velocidades en su depósito, posteriormente éste hueso es reemplazado lentamente por otro menos vascular o por hueso maduro.⁶

5.1.4 Osificación del maxilar superior

Al terminar la sexta semana comienza la osificación del maxilar superior, a partir de dos puntos de osificación situados por fuera del cartílago nasal. Uno a nivel anterior, denominado premaxilar y otro posterior denominado posmaxilar. Fig 14.⁶

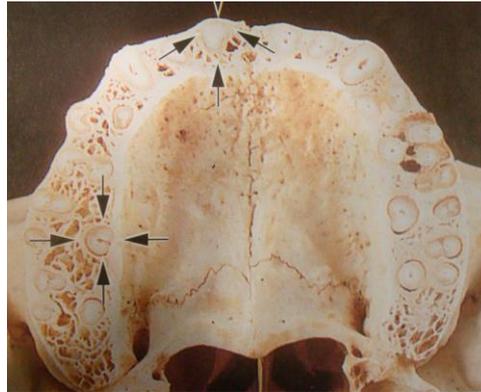


Fig.14. Maxilar. (6)

A partir del centro de osificación premaxilar rápidamente se forman trabéculas que se dirigen en tres direcciones:

- 1) hacia arriba para formar la parte anterior de la apófisis ascendente,
- 2) hacia adelante en dirección hacia la espina nasal anterior y
- 3) en dirección a la zona de las apófisis alveolares incisivas (dependiente del desarrollo dentario).

Del centro postmaxilar las espículas óseas siguen cuatro rutas o sentidos diferentes:

- 1) hacia arriba para formar la parte posterior de la apófisis ascendente,
- 2) hacia el piso de la órbita,
- 3) hacia la zona de la apófisis malar y
- 4) hacia la porción alveolar posterior (desde mesial de caninos hasta molares).

El conjunto de todas estas trabéculas forman la parte ósea externa del maxilar.⁶

La formación ósea en el maxilar superior se realiza por el mecanismo de osificación intramembranosa. Su crecimiento es por dominancia de las suturas interóseas y por el desarrollo de cavidades neumáticas (senos maxilares y frontales), influenciado por las funciones de respiración y digestión.⁶

El crecimiento por el mecanismo de tipo sutural se realiza en los tres planos del espacio: hacia abajo y adelante por las suturas maxilomalar, frontomalar y cigomática temporal. En sentido transversal por la sutura mediopalatina y el crecimiento vertical por el desarrollo de las apófisis alveolares.⁶

6. FUNCIÓN DEL HUESO

Los huesos tienen cuatro funciones importantes y son:

- *Estructural:* Los huesos dan estructura y forma al cuerpo; proporcionando un sostén mecánico y protección.
- *Locomotor:* Es el resultado de la interacción de los huesos con los músculos y las articulaciones, permitiendo así el movimiento.
- *Hematopoyética:* Se encargan de la producción de ciertos componentes de la sangre, por medio de la médula ósea roja.
- *Metabólica:* Almacén metabólico de sales minerales. Son las mayores reservas de calcio del organismo, el cual es regulado según sea la necesidad de ciertas vitaminas y hormonas.^{1,2,4}

7. VASCULARIZACIÓN

7.1 Irrigación sanguínea

Los vasos sanguíneos de los huesos irrigan: el tejido óseo, la médula ósea, el periostio, el cartílago epifisario (en los huesos en crecimiento) y parte de los cartílagos articulares.¹

7.2 Vasos linfáticos.

Acompañan los grandes vasos sanguíneos y se ha demostrado la presencia de capilares linfáticos intraóseos en los conductos de Havers.¹

7.3 Nervios

Se encuentran en gran número en las epífisis de los huesos largos, en las vértebras y en los huesos planos grandes. En las capas de periostio se distinguen numerosas ramificaciones de estos nervios, y de aquí parten delgados filetes nerviosos que acompañan los vasos nutricios hacia el interior del hueso, hasta alcanzar los conductos de Havers. El periostio es muy sensible a los estímulos dolorosos, mientras que el tejido óseo en sí es relativamente insensible.¹

8. CALCIFICACIÓN ÓSEA

La calcificación se inicia cuando se deposita fosfato de calcio en las fibrillas de colágena; aunque no se sabe con precisión como se produce, pero si se sabe que lo estimulan ciertos proteoglucanos y la glucoproteína fijadora de Ca^{2+} "osteonectina".³

La mineralización se efectúa alrededor de numerosos nidos estrechamente espaciados de cristalización; conforme progresan éstos centros, aumentan de tamaño y se fusionan entre sí. De esta manera, se deshidrata y calcifica una región cada vez más grande de la matriz.³

9. REMODELACIÓN ÓSEA

Acontecimientos dinámicos asociados con la reparación del hueso y la homeostasis en los individuos maduros. Tanto el hueso cortical como el trabecular se remodelan mediante un ciclo específico de actividad celular.²

El proceso de remodelación del hueso implica las siguientes etapas:

1. Activación de las células osteogénicas precursoras.
2. Absorción activa del hueso (reabsorción).
3. Período de descanso.
4. Formación de hueso nuevo.
5. Mineralización

La suma de procesos asociados con la remodelación homeostática se conocen como: activación, absorción y formación. Los osteoblastos se activan mediante factores de señalización y desocupan una zona de hueso; los osteoclastos son estimulados, se instalan en la zona que han dejado libre los osteoblastos, se unen, se absorben, y en respuesta cesan la reabsorción y se liberan.²

Para la formación del hueso, los osteoblastos se dan en la zona que ha sido absorbida por los osteoclastos; se repueblan por un contingente de osteoblastos que fabrica osteoide o hueso joven, el cual calcifica, quedando restaurado así el hueso; las células de este proceso dinámico se conocen como unidad básica multicelular o unidad de modelado óseo (UMO). En humanos el proceso dura entre 6 y 9 meses, a este período de tiempo se conoce como sigma.²

La fase de mineralización es a los 30 días del depósito de osteoide comienza con la mineralización, que finaliza a los 130 días en el hueso cortical y a los 90 días en el hueso esponjoso. El proceso de remodelación en hueso cortical está tipificado por los osteoclastos que se sumergen por el hueso y en cuya estela los osteoblastos coordinan la deposición del hueso.²

Los huesos en crecimiento retienen en gran medida la forma estructural general desde el principio del desarrollo óseo en el feto hasta el final del crecimiento óseo del adulto. Esto se logra mediante remodelación de superficie, proceso que consiste en depósito de hueso bajo ciertas regiones del periostio, con resorción concomitante de éste bajo otras regiones periósticas.^{3,4}

II. BIFOSFONATOS

1. BIFOSFONATOS Y SU USO TERAPÉUTICO

Los bifosfonatos son análogos sintéticos, resistentes a enzimas de pirofosfato, que normalmente inhibe la mineralización ósea, se unen a los cristales de hidroxiapatita y son degradados por las fosfatasas alcalinas.

Además de prevenir las calcificaciones heterotópicas reducen la resorción ósea de una forma dependiente de la dosis, principalmente al inhibir el reclutamiento y estimular la apoptosis de los osteoclastos. También estimulan indirectamente la actividad de los osteoblastos. Fig. 15. 7,8,9,10

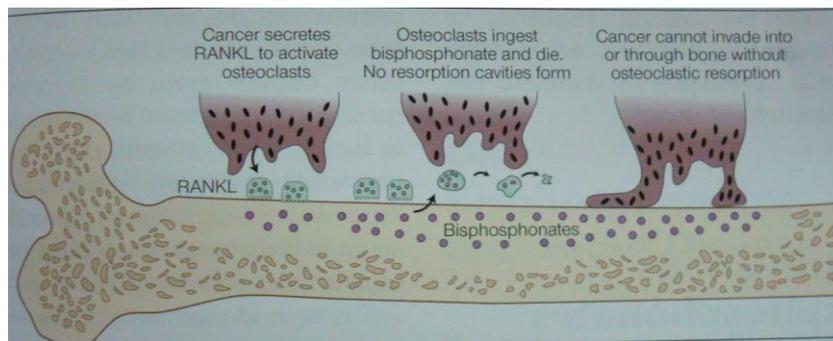


Fig.15. Los bifosfonatos causan inhibición de los osteoclastos y muerte. (11)

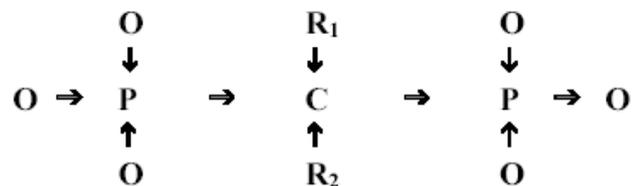
Forman una estructura tridimensional capaz de quelar cationes divalentes como el de calcio, ya que los bifosfonatos tienen una mayor afinidad por el hueso, y se orientan especialmente a superficies óseas que experimentan remodelado constante. Fig. 16. Los bifosfonatos, mediante su acción sobre los osteoclastos disminuyen la tasa de iniciación de nuevos ciclos de remodelado.^{10,11}



Fig. 16. Afinidad de bifosfonatos hacia el hueso. (11)

La importancia de este proceso en el efecto antirresorción de los bisfosfonatos, lo atestigua el hecho de que la calcitonina bloquea la acción contra la resorción. Se cree que podrían incorporarse a la matriz ósea y ser ingeridos por los osteoclastos al reabsorber el hueso.

Se asemejan a la estructura de los pirofosfatos naturales, en los cuales el átomo de oxígeno (P-O-P) se intercambia por uno de carbono (P-O-C). El átomo de carbono tiene dos valencias libres que según las características de las cadenas que se unan a ellas modifican las acciones de los bisfosfonatos. ^{5,7,8,9,10,11}



Estructura básica de los bifosfonatos.

Los principales bifosfonatos disponibles para uso clínico son: alendronato, risedronato, etidronato disódico, pamidronato, disódico y clodronato sódico. ^{5,7,8,9,10,11}

1.1 Generaciones de bifosfonatos.

Existen tres generaciones de bifosfonatos en función de las diferentes cadenas, a la potencia y eficacia:

- La **primera generación** de bifosfonatos contiene cadenas laterales mínimamente notificadas (R1. R2) (medronato, clodronato y etidronato) o contienen un grupo clorofenilo (tiludronato).
- **Segunda generación** (aledronato y pamidronato), contienen un grupo nitrógeno en cadena lateral. Su potencia es 10 a 100 veces mayor que la los compuestos de la primera generación.

- **Tercera generación** (risedronato y coledronato) contienen un átomo de nitrógeno con un anillo heterocíclico son 10 000 veces más potentes que los agentes de primera generación.^{5,7,8,9,10,11}

Los bisfosfonatos impiden la disolución de hidroxiapatita, pero su acción antirresortiva depende de los efectos inhibidores directos en osteoclastos y no de efectos fisicoquímicos estrictos. La actividad antirresortiva al parecer entrañó dos mecanismos primarios:

- a) apoptosis de osteoclastos e
- b) inhibición de los componentes de la vía de biosíntesis del colesterol.

La apoptosis explica el efecto antirresortivo de la primera generación de bisfosfonatos, este es el efecto de los aminobifosfonatos, como el alendronato y el risedronato pero no del clodronato ni del etidronato, que persiste cuando se suprime la apoptosis.^{7,8,9,10,11}

La primera, cuyo representante es el etidronato se utilizó para evitar calcificaciones en tejidos blandos pero tenía como efecto secundario la inhibición de la mineralización ósea. Segunda generación: alendronato y pamidronato. La cuarta generación es 10.000 veces más potente en su efecto inhibitorio de la resorción ósea y tiene escasos efectos sobre la mineralización.^{7,8,9,10,11}

1.2 Tipos de acuerdo a la estructura molecular

De acuerdo a la estructura molecular se pueden clasificar en dos tipos principales:

1. Bifosfonatos nitrogenados. Tabla 1.
2. Bifosfonatos no nitrogenados Tabla 2.

1.2.1 Bifosfonatos nitrogenados

<i>Tabla 1. Bifosfonatos nitrogenados</i>
Aledronato
Risedronato
Pamidronato
Acido zoledrónico
Ibanodronato
Neridronato
Olpadronato

1.2.2 Bifosfonatos no nitrogenados

<i>Tabla 2. Bifosfonatos no nitrogenados</i>
Etidronato
Clodronato
Diludronato
Tiludronato

2. REMODELADO ÓSEO ASOCIADO A BIFOSFONATOS

El ciclo de remodelado óseo es el mecanismo mediante el cual el hueso repara las microfracturas y reemplaza al hueso viejo. Este proceso de remodelado implica la resorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos, seguida de la formación ósea por los osteoblastos, que forman juntos la unidad de remodelado óseo.¹⁰

El etidronato sódico (DIDRONEL) se utiliza para tratar la enfermedad de Paget y puede usarse por vía parenteral para combatir la hipercalcemia. El etidronato es el único bisfosfonato que inhibe la mineralización y por ello ha sido sustituido en gran medida por el pamidronato y el zoledronato para tratar la hipercalcemia. La administración del pamidronato en goteo intravenoso en dosis de 60 a 90 mg en un lapso de 4 a 24 horas.

Se ha aprobado el uso de nuevos bisfosfonatos para tratar la enfermedad de Paget e incluyen tiludronato (SKELID), alendronato (FOSMAX) y risedronato (ACTONEL).^{5,7,8,9,10,11}

3. ACCIONES

Los bisfosfonatos se unen ávidamente a los cristales de hidroxiapatita. Los osteoclastos los absorben al remover la hidroxiapatita gracias al medio ácido que los rodea. Una vez que son absorbidos por los osteoclastos ejercen su acción, según la naturaleza de las cadenas R1 y R2.

Los de nueva generación interfieren en la cadena del ácido mevalónico e interfieren en la apoptosis del osteoclasto. Se han descrito también acciones sobre los osteoblastos, parecen inducir la síntesis por parte de los osteoblastos de un factor soluble que inhibe directamente la función de los osteoclastos y sus precursores.³

La disminución de los marcadores de resorción ósea es más pronunciada que los de formación tras tratamiento con bisfosfonatos. El aumento de la densidad mineral ósea resulta de la reducción del espacio de remodelado gracias a la disminución de la frecuencia de activación de unidades de remodelado óseo con balance óseo positivo.³

Los bisfosfonatos disminuyen la resorción osteoclastica de hueso por diversos mecanismos, entre ellos:

- 1) inhibición de la bomba de protones osteoclastica necesaria para la disolución de la hidroxiapatita,
- 2) disminución de la formación y la activación de osteoclastos, y
- 3) aumento de la apoptosis (muerte celular programada) de los osteoclastos.^{7,11}

4. FARMACOLOGÍA

Son difícilmente solubles. La biodisponibilidad de las preparaciones orales es muy pobre, con menos del 5% de absorción. Además, la absorción disminuye con la ingesta. Cuando se administran son rápidamente aclarados de la circulación con una vida media de pocas horas. El 20-80% se fija en el esqueleto y el resto se secreta por el riñón sin metabolizar.^{7,8,9,10,11}

Los bifosfonatos se administran por vía oral y se absorben con dificultad. Alrededor del 50% de la dosis se acumula en lugares de mineralización ósea donde permanecen incluso durante meses o años, hasta que el hueso es reabsorbido.^{14,38,39,40}

La absorción de estos fármacos se altera por los alimentos, sobre todo por la leche, por lo que deben tomarse con el estómago vacío por lo menos 30 minutos antes.¹¹

Los bisfosfonatos se unen preferentemente a los huesos. No se distribuyen homogéneamente por el hueso, teniendo más afinidad por el hueso trabecular. La infusión rápida o de altas dosis de bisfosfonatos puede provocar depósito en tejidos no calcificados como hígado, bazo y riñón. En pacientes con fallo renal, se debe ajustar la dosis según la tasa de filtración glomerular. En la actualidad no se recomienda su uso en personas con depuración de creatinina menor de 30 ml/minuto.^{7,8,9,10,11}

Los bisfosfonatos se depuran con rapidez desde el plasma, sobre todo por su fijación ávida al mineral hidroxiapatita del hueso. Una vez fijados en el hueso, se eliminan desde éste durante un periodo que varía entre meses y años.

El etidronato (primera generación) se acompañaba de osteomalacia. El alendronato y el risedronato han sido tolerados satisfactoriamente en humanos, pero algunas personas presentan síntomas de esofagitis, mismos que suelen ceder si ellas cumplen con toda exactitud la norma de ingerir el medicamento con agua y en posición erecta.^{7,8,9}

Si los individuos tienen alguna enfermedad activa de la mitad superior de vías gastrointestinales no deben recibir bifosfonatos ingeribles. Aunque la primera venoclísis de pamidronato puede acompañarse de fiebre y molestias leves, ello quizá proviene de la liberación de citocinas.

El zoledronato se ha vinculado con efectos tóxicos en riñones, de deterioro de la función de tales órganos y posible insuficiencia renal, por tales razones, el goteo endovenoso se hará como mínimo durante 15 min y la dosis no excederá de 4 mg.^{7,8,9,11}

5. EFECTOS ADVERSOS

Son medicamentos bien tolerados tanto por vía oral como por vía endovenosa. Tras la administración oral, los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, dispepsia, diarrea y estreñimiento, trastornos digestivos, que pueden ser graves, y ocasionalmente dolor óseo.^{7,8,9,10,11}

El efecto adverso más común tras la administración endovenosa es una reacción de fase aguda con elevación de la temperatura y síndrome gripal que se controla fácilmente con analgésicos o antipiréticos. Los cambios metabólicos son hipocalcemia e hipofosfatemia transitoria, la mayoría de las veces, sin repercusión clínica.^{7,8,9,10,11}

5.1 Efectos adversos dependiendo el tipo de bifosfonato

Incluyen diarrea, náuseas y dolor abdominal. La administración de alendronato, etidronato y risedronato se acompaña de úlceras esofágicas.

El etidronato es el único miembro de esta clase que produce osteomalacia después de la administración continua prolongada. Se han descrito úlceras pépticas. Alendronato puede ocasionar esofagitis.

Etidronato disódico puede aumentar el riesgo de fracturas debido a la menor calcificación del hueso; este riesgo es menor cuando se administra cíclicamente.^{7,8,9}

Se han descrito, también, uveitis anterior, escleritis, epiescleritis, y conjuntivitis con el pamidronato. Así mismo, se ha observado un descenso pasajero en el recuento de linfocitos y la aparición de una glomerulonefritis focal segmentaria en pacientes tratados con dosis altas de pamidronato, estando afectados de mieloma múltiple o cáncer de mama.¹⁰

6. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Existen dos principales vías de administración. Fig. 16.

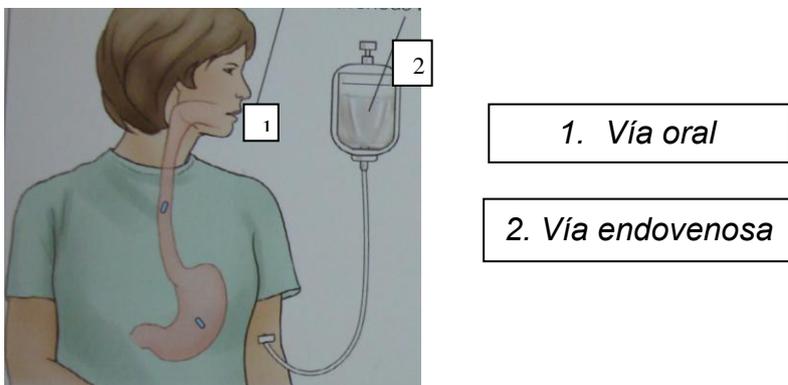


Fig. 16. Vía de administración. (14)

6.1 Vía oral

Todos los otros bisfosfonatos son activos luego de su administración oral, aunque se absorbe menos del 10% de la dosis ingerida. Los alimentos interfieren en grado importante con su absorción. Los bisfosfonatos deben administrarse con 180 a 235 ml de agua por lo menos 1 h antes del desayuno.

Después de ingeridos casi no son absorbidos en los intestinos y su biodisponibilidad es muy pequeña menos de 1% (alendronato, risedronato o 6% etidronato y tiludronato). Tabla 3.^{5,7,8,9,10,11}

Tabla 3. Vía oral
<ul style="list-style-type: none">• Aledronato (<i>Fosamax</i>)• Risedronato (<i>Actonel</i>)• Ibanodronato (<i>Bandronato</i>)• Clodronato (<i>Bonefos</i>)• Etidronato (<i>Didronel</i>)• Tiludronato

6.1.1 Nombre genérico, dosis y uso más frecuente

Ibandronato (*Bandronato*).- *Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica*, Dosis 150 mg mensual.¹²

Aledronato (*Fosamax*).- *Tratamiento para la osteoporosis*. Vía oral. Produce incrementos en la densidad mineral ósea que se puede observar transcurridos tan sólo 6 meses de la terapia. Dosis 70 mg semanal o 10 mg al día, tomarlo con un vaso lleno de agua.^{12,13,14}

Risedronato (*Actonel*).- *Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica*, incrementa la densidad mineral ósea y reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluida la fractura de cadera, relativas a osteoporosis. *Dosis*: 1 comprimido de 5 mg diariamente, o bien 1 comprimido de 35mg una vez por semana.¹⁴

Clodronato (*Bonefos*).- *Tratamiento de la hipercalcemia secundaria a neoplasias malignas*. Es útil tanto por vía oral como parenteral (IV), a dosis única de 1500 mg cada 2 semanas o en dosis múltiples (300 mg/d durante 5 días) también cada 2 semanas.¹⁴

Etidronato (*Didronel*).- Esta indicado para osteoporosis, se utiliza de forma cíclica para evitar defectos en la mineralización de hueso. La dosis con etidronato cíclico intermitente con 400 mg por vía oral durante dos semanas, seguido de 10 o 13 semanas sin tratamiento con etidronato con suplemento de 500 mg de calcio más 400 UI vitamina D₃.¹⁴

Tiludronato.- El tiludronato viene en forma de tabletas que se toman por vía oral. Por lo general, se toma con el estómago vacío una vez al día, durante tres meses. Tome las tabletas de tiludronato con un vaso lleno de agua de la llave (6 a 8 onzas o 180 a 240 ml). No se debe tomar con ningún otro líquido, ni siquiera con agua mineral. No comer ni beber nada durante 2 horas antes ni 2 horas después de tomar el tiludronato.¹⁴

6.2 Vía Intravenosa

También los bifosfonatos pueden ser administrados por Vía intravenosa. Tabla 4.

Tabla 4. Vía intravenosa	
•	Pamidronato (<i>Aredia, Pamisol</i>)
•	Acido zoledrónico (<i>Zometa</i>)
•	Ibanodronato (<i>Ibadronato</i>)
•	Etidronato (<i>Didronel</i>)
•	Clodronato (<i>Bonefos</i>)

6.2.1 Nombre genérico, dosis y uso más frecuente

Pamidronato (*Aredia, Pamisol*).- Es uno de los más potentes, se emplea para disminuir el dolor producido por metástasis óseas, asociadas al cáncer de mama y al mieloma múltiple. Solamente se administra de forma intravenosa. Reduce y retrasa la aparición de complicaciones esqueléticas como: el dolor óseo, las fracturas patológicas y la hipercalcemia, 90mg/ 3 semanas.^{11,14}

Acido zoledrónico (*Zometa*).- Terapia para metástasis ósea. Se administra por vía intravenosa, no se administra en pacientes con problemas renales o durante el embarazo.¹⁴

Ibandronato (*Ibadronato*).- La dosis utilizada es de 6 mg, disuelto en 500 ml en 2 horas de infusión. La respuesta depende de los niveles previos de calcio y del tipo de tumor (el cáncer de mama y mieloma).¹⁴

Etidronato (*Didronel*).- La dosis de administración en casos de hipercalcemia es de 7,5 mg/ Kg/día IV, disuelto en 500 ml de suero y administrado en varias horas, durante tres días. Su inicio de acción es a los 1-3 días.¹⁴

Clodronato (*Bonefos*).- Es útil tanto por vía oral o parenteral (IV) a dosis única de 1500 mg cada 2 semanas o en dosis múltiples (300 mg/día durante 5 días) también cada 2 semanas.¹⁴

Tabla 5. Indicaciones primarias e información de dosis de bifosfonatos, actualmente disponibles.¹¹

Bifosfonato	Indicación primaria	Nitrogenados	dosis	Vía de admon.	Potencia relativa
Etidronate	Enf. Paget	No	300-750mg diario por 6 meses	Oral	1
Tiludronate	Enf. Paget	No	400mg diario por 3 meses	Oral	50
Alendronate	Osteopososis	Si	10mg/día 70mg/semana	Oral	1,000
Residronate	Osteopososis	Si	5mg/día 35mg/semana	Oral	1.000
Ibandronate	Osteopososis	Si	2.5mg/día 150mg/mes	Oral	1.000
Pamidronate	Metastasis en hueso	Si	90mg/3 semanas	Intra-venosa	1000-5000
Zoledronate	Metastasis en hueso	Si	4mg/3 semanas	Intra-venosa	10.000

7- INDICACIONES

Los bifosfonatos son fármacos utilizados en el manejo de los desórdenes primarios y secundarios del hueso. Se han usado en cuatro condiciones:

- 1) Osteoporosis localizada o generalizada
- 2) Enfermedad metabólica ósea
- 3) Calcificaciones de tejidos blandos
- 4) Estados hipercalcémicos

Osteoporosis posmenopáusica. Los estudios en humanos han indicado que el tratamiento es acompañado de un incremento en la densidad de minerales en huesos y protección contra fracturas.

Enfermedades neoplásicas. Estos bifosfonatos (etidronato, risedronato, alendronato y pamidronato) son un grupo de fármacos importantes para el tratamiento de los trastornos de la remodelación ósea como la osteoporosis, la enfermedad de Paget y cánceres óseos metastásicos.

Los bifosfonatos de la segunda y la tercera generación inhiben la proliferación de algunas células cancerosas al evitar la prenilación de proteínas. Los bifosfonatos también pueden actuar como antineoplásicos al inhibir la activación de proteínas vinculadas al cáncer como Ras.

Hipercalcemia. El zoledronato al parecer es más eficaz que el pamidronato puede ser administrado en goteo endovenoso en un lapso de 15 mm y no durante 2 a 4 h, esto tras el tratamiento con furosemida, hidratación, calcitonina y restricción de calcio y de vitamina D. La experiencia es limitada. Se ha comunicado que el pamidronato puede normalizar la calcemia en 2-5 días. Se puede repetir la dosis tras una semana si es necesario. ³

Osteogénesis imperfecta. La osteogénesis imperfecta o enfermedad de los huesos. La expresión clínica principal es la fragilidad ósea pero puede implicar otros tejidos como dientes, ligamentos y articulaciones. Los pacientes tienen huesos pequeños, delgados, con pocas trabéculas, corticales finas y tasas altas de remodelado óseo, lo que les pone en alto riesgo de fracturas y deformidades.¹⁰

El tratamiento con bisfosfonatos, disminuye la tasa de resorción ósea con incremento de la densidad mineral ósea, disminución del número de fracturas, disminución sustancial del dolor crónico y la fatiga, aumento del volumen vertebral y mejora de la movilidad. No es un tratamiento curativo, los huesos continúan siendo frágiles.¹⁰

Enfermedad de Paget.

Proceso crónico caracterizado por áreas focales de reabsorción ósea, acompañadas de un aumento en la actividad osteoblástica. Los bifosfonatos de segunda y tercera generación son el tratamiento de elección.¹⁵

Calcificaciones de tejidos blandos

Miositis osificante. Es un raro trastorno autonómico dominante que se caracteriza por la presencia de anomalías esqueléticas congénitas simétricas y osificación progresiva del tejido conectivo. El tratamiento con etidronato ha mejorado a algunos pacientes, incrementando su movilidad y disminuyendo algunas calcificaciones preexistentes.¹⁰

III. RELACIÓN ENTRE LOS BIFOSFONATOS Y LAS EXTRACCIONES DENTALES

1. EXTRACCIÓN

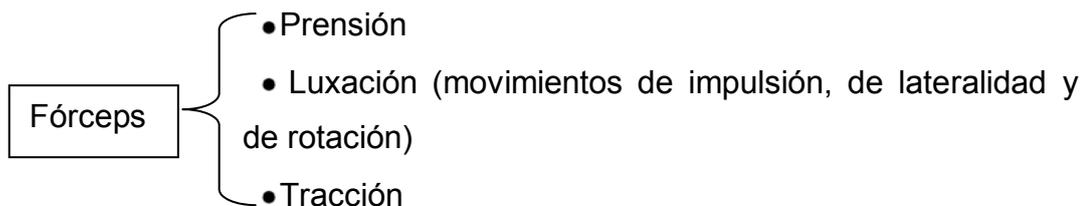
El procedimiento quirúrgico bucal que se lleva a cabo con más frecuencia es, desgraciadamente, la extracción dentaria.

La terapéutica destinada a extraer el órgano dentario actuará sobre la articulación alveolodental (sinartrosis, sinfibrosis o gónfosis), que está formada por encía, hueso, diente y periodonto.

La extracción es una maniobra cuyo fin es separar estos elementos, desgarrando el periodonto en su totalidad. Frecuentemente para conseguir luxar y extraer un órgano dentario debemos distender y dilatar el alvéolo a expensas de la elasticidad del hueso.¹⁶

En ocasiones, los profesionales consideran la extracción dentaria como una intervención menor y carente de importancia, lo que conlleva muchas veces la aparición de complicaciones graves. La extracción ideal es la extirpación total del diente o de la raíz dentaria sin dolor y con el mínimo daño de los tejidos circundantes.¹⁶

Dentro de la extracción, se requieren de tiempos quirúrgicos, esto dependiendo si se utiliza elevadores, botadores o fórceps, o bien en conjunto. Fig. 17



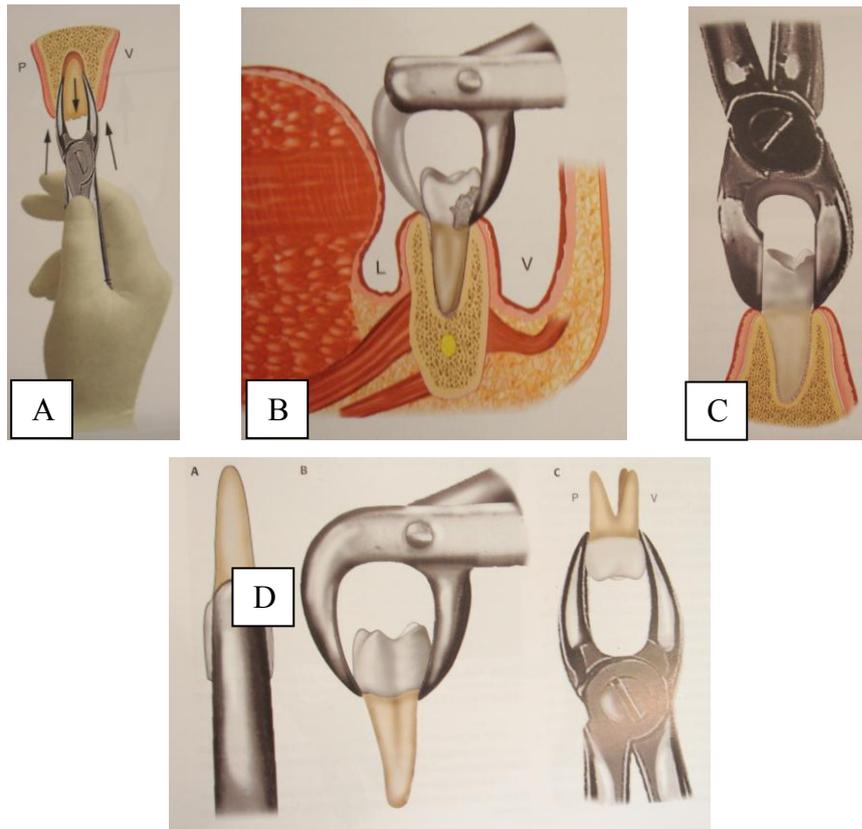


Figura 17. Tiempos quirúrgicos: A y B.Prensión, C.Luxación, D.Tracción. (16)

- Elevador
- Aplicación, (obteniendo un punto de apoyo)
 - Luxación
 - Extracción. Fig. 18.

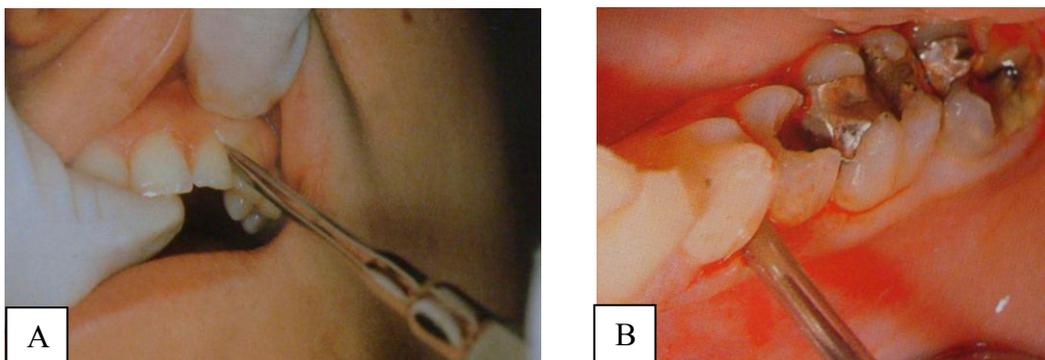


Fig. 18. Extracción con elevador. (16)

2. PROCESOS BIOLÓGICOS EN UNA ZONA POST-EXTRACCIÓN

En caso de que todas las paredes estén conservadas y que se hubiera realizado un colgajo de desplazamiento para obtener un cierre por primera intención, el alvéolo se rellenará de sangre, formando un coágulo de fibrina. Fig. 19.²

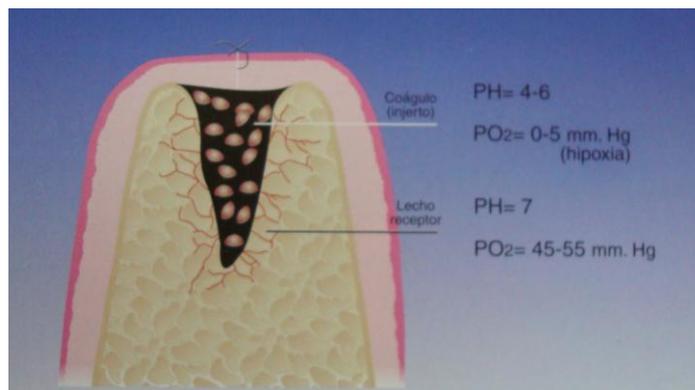


Fig. 19. Las plaquetas se agregan para formar un coágulo de fibrina. (2)

Hay agregación plaquetaria, durante la formación del coágulo, cambian de forma, se unen entre ellas por medio de los receptores de superficie de la membrana y liberan el contenido protéico de los gránulos α . Algunas de estas proteínas tienen propiedades quimiotácticas atrayendo células al lugar de la herida.²

Algunos de los factores de crecimiento (FG) contenidos en las plaquetas y con un papel activo en la regeneración son:

- PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)
- TGF- β 1 (factor de crecimiento transformado-B1)
- VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)
- IGF-I (factor de crecimiento insulínico)

El coágulo de fibrina está en hipoxia, el pH será ácido (4-6).

Por lo tanto, todos estos estímulos van a provocar el comienzo de la revascularización del coágulo, la migración de células pluripotenciales de las células osteocompetentes, la mitogénesis de las células osteoprogenitoras y de la mitogénesis de los fibroblastos.

El tejido conectivo se empieza a reparar. Se comienza a rellenar los espacios. Si las condiciones son óptimas el defecto se rellenará de células osteocompetentes y obtendremos “regeneración”.²

A partir del final de la segunda semana podremos decir que el proceso de revascularización se ha completado formándose anastomosis (arteriola-capilar), el pH se ha equilibrado. Se frena la angiogénesis. Comienza la formación de matriz extracelular. Los fibroblastos han proliferado sobre la matriz de colágeno para soportar el crecimiento de los capilares. El tejido conectivo de la herida ha epitelizado por completo.²

Entre la tercera y cuarta semana finaliza la formación de hueso tipo 1 (inmaduro). El hueso neoformado se consolida, aumenta el número de osteoblastos. La fase de osteoconducción finaliza y podemos dar por finalizada la formación de hueso inmaduro Tipo I. Los osteoblastos se han trasladado desde el lecho receptor y comienza la fase de sustitución progresiva hacia hueso maduro Tipo II. Fig. 20.²



Fig. 20. Hueso inmaduro. (2)

3. TEORÍAS DE LA RELACIÓN BIFOSFONATOS-EXTRACCIÓN DENTAL

Los bisfosfonatos son una clase de drogas que inhiben la reabsorción ósea y puede ocasionar osteonecrosis en la cavidad oral, ya que disminuyen el recambio óseo al inhibir la actividad osteoclástica, la vía de administración de los bifosfonatos, es oral o intravenosa: la oral tiene bajo riesgo en la osteonecrosis, la intravenosa tiene mayor riesgo de provocarla; en el maxilar, muchas veces con infección sobreagregada, puede presentar secuestros óseos y un avance continuo de la pérdida ósea, en ocasiones provoca exposición espontánea del hueso al medio oral. Fig. 21.^{17,18}



Fig. 21. Exposición de hueso. (11)

En la mandíbula puede presentar parestesia e hiperalgesia en el territorio del nervio mentoniano, además de la exposición del hueso necrótico.^{17,18}

Como ya había mencionado antes, en la niñez y en la adolescencia el remodelado de crecimiento es muy acelerado, lo que involucra la formación de un hueso muy vascularizado debido a las rápidas velocidades en su depósito, posteriormente en los adultos, este hueso es reemplazado lentamente por otro menos vascular o hueso maduro.⁶

El detonante puede ser una extracción dental en un porcentaje aproximado del 78%, infección u otro proceso y sólo una minoría (14%) aparece espontáneamente. Aunque existen teorías que determinan que la acción de bifosfonatos en altas dosis y por tiempos prolongados produciría una disminución excesiva del tejido óseo, generando ausencia en el recambio de zonas altamente calcificadas, disminuyendo con el tiempo la irrigación del hueso. Por lo tanto, el hueso tendría alta densidad, con baja tasa de recambio y con pérdida de la vascularización.^{17,19}

La historia de la enfermedad, típicamente comienza con una alveolitis post-extracción (aunque hay casos espontáneos), esta progresa hacia una osteomielitis, con secuestros óseos, exposición ósea, inflamación y supuración.^{17,19,20,21}

En la mayoría de los casos esto no generaría una osteonecrosis extensa, sin embargo, al momento de la extracción dental u otro procedimiento invasivo, el hueso se vería expuesto a la necesidad de regenerar y/o cicatrizar y al tener baja tasa de recambio y baja vascularización no puede hacerlo.¹⁷

Con frecuencia se realizan biopsias para descartar metástasis óseas mandibulares o tumores maxilares óseos primarios. Al intentar cubrir esas áreas se fracasa aunque se haya llevado a cabo una meticulosa regularización o resección ósea y cierre con colgajos mucosos locales.^{20,21}

Clínica y radiológicamente las lesiones recuerdan a las de la osteoradionecrosis, con secuestros (formados espontáneamente o tras procedimientos invasivos con radiación) que pueden complicarse con infecciones secundarias.^{20,21}

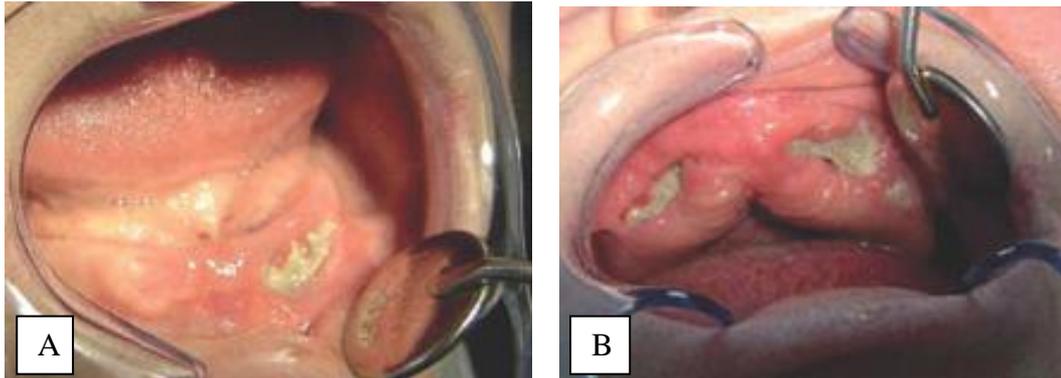


Fig. 22 A. Exposición de hueso necrótico mandibular en el área que se realizó la extracción.

Fig. 22 B. Osteonecrosis maxilar bilateral post-extracción dental. (20)



Fig 23. Rx panorámica, mostrando áreas de irregularidad ósea alveolar a nivel bimaxilar, donde fueron practicadas las extracciones. (20)

Esto determinaría una alta probabilidad de infección secundaria que generaría un cuadro similar a la osteomielitis, pero en la ON existe una afectación de todo el hueso, por lo cual el desbridamiento ayuda a la cicatrización, y muchas veces complica el cuadro, debido a que es muy difícil, sería imposible llegar a un margen óseo de resección con abundante sangrado que permita luego la regeneración.¹⁷

Dentro de la extracción de dientes desvitalizados que estén comprometidos en el área de osteonecrosis, en caso de molestia lingual por contacto con áreas óseas o en caso de infección secundaria persistente, puede practicarse ostectomías limitadas y con antibioticoterapia para evitar una infección secundaria, estas medidas serán mencionadas posteriormente.¹⁹

IV. OSTEONECROSIS MAXILAR Y MANDIBULAR

1. OSTEONECROSIS.

Indica que parte del hueso ya no está vivo y que a diferencia del hueso normal, no puede regenerarse debido a una falta de riego sanguíneo.

La osteonecrosis de los maxilares (OMN) por bifosfonatos presenta una serie de manifestaciones muy características que hacen reconocible la clínica, siendo las pruebas complementarias una ayuda, aunque no esenciales para el primer diagnóstico en el paciente.^{22,23}

La osteonecrosis oral, asociada a los bifosfonatos se presenta con exposición del hueso en la cavidad oral ya sea en la mandíbula o en el maxilar, persiste por más de 8 semanas en un paciente bajo tratamiento con bifosfonatos y el cual no tiene antecedentes de radioterapia de los maxilares. Fig. 25.¹¹

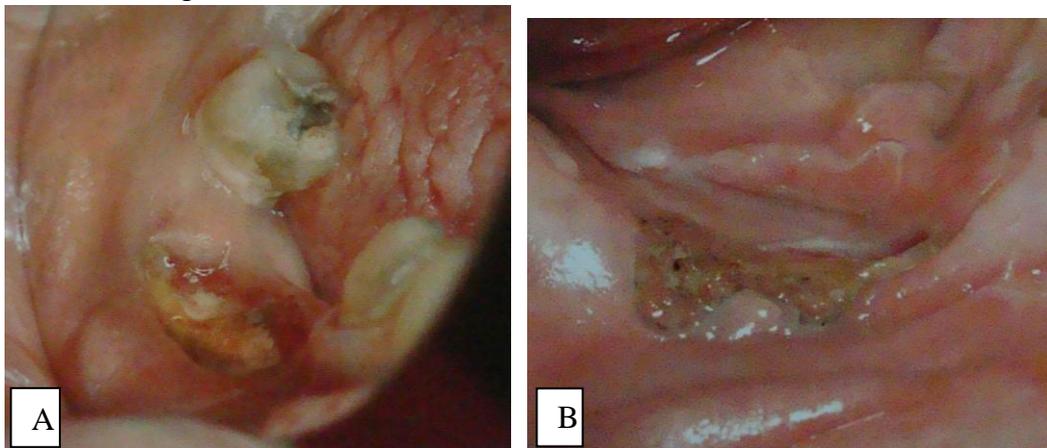
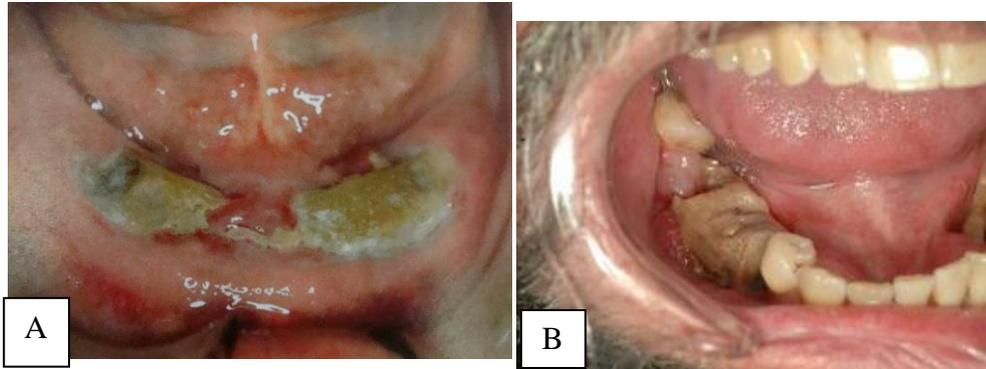


Fig. 25 A. Osteonecrosis maxilar y 25 B mandibular por bifosfonato. (11)

Marx menciona que la ON (osteonecrosis) se origina en el hueso alveolar y puede extenderse al hueso basal. Pero en el tiempo de la exposición, el hueso muere (osteonecrosis), esto en realidad es secundario en resultado de la toxicidad del bifosfonato en el hueso.

Clínicamente la enfermedad presenta la exposición en el hueso alveolar ya sea tras una extracción dental o puede aparecer de manera espontánea. Fig. 26.¹¹



Figs 26 A y B. Osteonecrosis mandibular tras extracción dental. (4, 11)

2. FACTORES DE RIESGO.

Se ha resaltado que el estrés fisiológico al que son sometidas dichas áreas del maxilar y la mandíbula, son únicas en exponer hueso al medio externo. Este estrés aumenta por procesos patológicos dentales, periodontales, abscesos, iatrogenia, tratamiento endodóntico, extracciones dentales y otros, que exigen aumentar la velocidad de recambio o remodelación ósea, la que se encuentra bloqueada por dichos fármacos.

A esto se agrega el efecto antiangiogénico de los bifosfonatos, que provocan disminución del factor de crecimiento de endotelios, posiblemente explicando la mayor frecuencia de compromiso de la mandíbula (63-80%) ya que es un hueso de menor irrigación en relación al maxilar superior (14-38%).

De acuerdo a la literatura, la mayoría de los casos de osteonecrosis se presentan posterior a una extracción dental (78%), infección u otro proceso y sólo una minoría (14%) aparece espontáneamente. Sólo 5,5% se presentan en ambos maxilares.^{11,22}

Los factores que desencadenan no son identificados del todo, tiene algunos variante.

Existen factores potenciales que pueden incrementar el riesgo de presentar osteonecrosis, son:

A. Factores relacionados con el fármaco.

- Potencia del bifosfonato.
- Potencia antiresortiva ósea del medicamento.
- Duración: tratamientos muy prolongados.^{5,11}

B. Factores locales.

- Cirugía oral: extracciones, cirugía periapical o periodontal y colocación de implantes dentales.
- Factores anatómicos: torus palatinos y/o linguales.
- Patología oral: procesos traumáticos, inflamatorios o infecciosos. Marx elabora una tabla asociada a la iniciación de osteonecrosis. Tabla 6.
- Factores sistémicos: tratamiento con corticoides, diabetes, tabaquismo, osteopenia/osteoporosis, alcohol, mala higiene oral, enfermedad periodontal, radioterapia en cabeza y cuello, coagulopatías y quimioterapias.^{5,11}

Tabla 6. Tratamiento dental que induce a Osteonecrosis asociado a bifosfonatos IV	No. Casos	%
Espontánea, no iniciada por tratamiento	38	25.0
Extracción por caries	25	16.5
Extracción por periodontitis	26	17.1
Extracción por defecto en el canal radicular	4	2.6
Periodontitis No controlada	40	26.3
Cirugía periodontal	14	9.2
Cirugía electiva de implante dental	4	2.6
Apicectomía	1	0.7

C. Enfermedades que involucra el tejido óseo

- Mieloma múltiple y recibiendo bifosfonatos el riesgo aumenta un 9% con cada década.
- Enfermedad de Paget.
- Hipercalcemia
- Osteoporosis

3. MECANISMOS HISTOPATOLÓGICOS

Presenta una apariencia no específica de hueso necrótico con algunas colonizaciones bacterianas.⁵

Microscópicamente se observa una reabsorción ósea con picnosis y destrucción de osteocitos. La reabsorción se caracteriza por el ensanchamiento de las lagunas óseas, ausencia de osteoblastos y falta de hueso nuevo o de formación de osteoide. La médula ósea es reemplazada por tejido fibrótico, mostrando proliferación focal de fibroblastos con inflamación de grado medio, a expensas de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Fig. 27.²⁴,

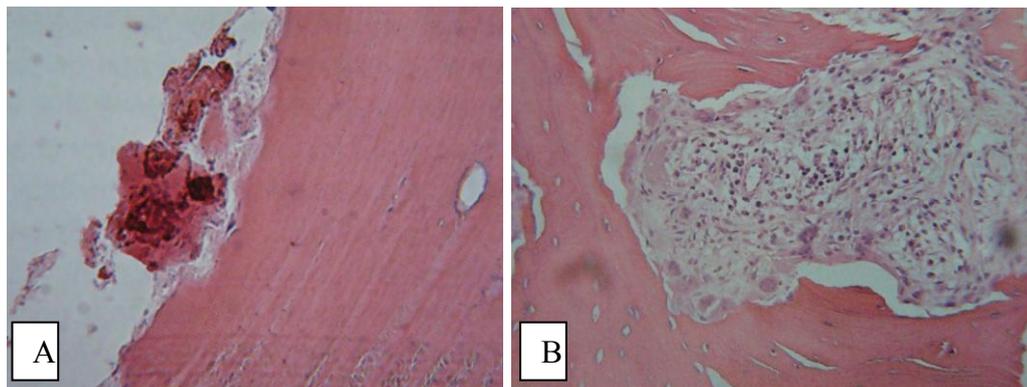


Fig. 27 A y B. Histología del hueso necrótico. (11)

A pesar de que el tejido óseo posee cuatro funciones esenciales (mecánica o de sostén del cuerpo, locomotora, hematopoyética y metabólica), estas se ven afectadas:

1. Equilibrio entre los niveles sanguíneos y las sales minerales del hueso a través de la secreción de PTH, calcitonina y calcio.
2. Reabsorción por los osteoclastos de la matriz ósea mineralizada, situación fisiológica que se conoce como osteoclasia.
3. Reabsorción de la matriz ósea mineralizada alrededor de los osteocitos, fenómeno que recibe el nombre de osteólisis osteolítica.²⁵

4. FASE DE NECROSIS

Durante esta etapa, el hueso se ve sometido a la acción de diferentes factores que actúan de forma simultánea hasta producir una necrosis y, como consecuencia, el desarrollo de secuestros óseos.²⁴

La acción directa de los diferentes agentes etiológicos provoca una mortificación del hueso. Junto a estos elementos desencadenantes de sufrimiento óseo se encuentra el deterioro vascular que compromete la irrigación del hueso hasta producir su necrosis.²⁴

Este deterioro vascular se observa también durante la acción de agentes traumáticos que ocasiona rupturas vasculares o tras la administración de algunas soluciones anestésicas con vasoconstrictores que, al actuar sobre la vascularización terminal de la mandíbula, favorecen zonas de isquemia, por consiguiente, crean una situación apta para el desarrollo de la necrosis.²⁴

Además de estos factores conviene tener presente la acción necrosante de las toxinas bacterianas, sobre todo en microorganismos que son coagulasa positivos, además los fenómenos exudativos, como respuesta a la inflamación ósea, capaces de provocar una compresión de los canalículos óseos que ante la evolución mantenida, terminan deteriorando la vitalidad ósea.²⁴

El inicio suele ser con dolor, supuración o bien manifestándose como alta de cicatrización en el proceso alveolar, también hay presencia de una exposición ósea maxilar o mandibular con la visión de un hueso necrótico; a veces en algunos casos antes de aparecer esta exposición, presentó supuración a través de una fistula oral en el proceso alveolar, con o sin dolor.²⁶

En los pacientes que toman bifosfonatos deberían de ser informados de que podría haber un riesgo si se extrae un órgano dental, ya que además de dolor, puede llevar a complicaciones serias, entre las que se encuentran ulceraciones en el revestimiento de la boca, infecciones y fracturas de la mandíbula con desfiguración.^{23,26}

En dichos pacientes se recomienda que en lugar de extraer los órganos dentales, se les pudiera hacer tratamiento de conductos para observar si así se pudiera evitar la pérdida del órgano dental y tratar de evitar la necrosis.²³

5. EVOLUCIÓN

En la evolución de la Osteonecrosis por bifosfonatos propuesta por Ruggiero y Drew, se basa en la presencia del hueso necrótico expuesto, acompañado o no de dolor e infección, (fig. 28) así como en casos más avanzados, severas fracturas mandibulares o fistulizaciones.



Fig.28 A y B .Osteonecrosis mandibular. (11)

5.1 Estadios

Existen tres estadios en la evolución de la osteonecrosis:

Estadio 1.- Exposición ósea. Hueso necrótico. Asintomático. No hay infección. Fig. 29.



Fig. 29. Estadio 1. (11)

Estadio 2.- Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor e infección de los tejidos blandos en el hueso. Fig. 30.



Fig. 30. Estadio 2. (11)

Estadio 3.- Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor e infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteólisis que se extiende al borde inferior. Fig. 31



Fig. 31. Estadio II. (11)

Estos estadios nos van a ayudar en la selección del tratamiento, ya que el tratamiento de la osteonecrosis maxilar, es muy complicado, por que ninguna literatura ha reportado excelentes resultados, y por lo tanto las medidas preventivas deben realizarse antes, durante y después del tratamiento con bifosfonatos, pues el tratamiento quirúrgico debe reservarse para aquellos pacientes que presenten síntomas más agresivos.

Esta clasificación se ha reconocido y aplicado en muchos ámbitos sirviendo de guía para los profesionales de la salud. Tabla 7. ^{26,27,28,29}

En ocasiones en algunos pacientes no existe exposición de hueso necrótico, pues se presentan con una pequeña fístula a través de la que sale un contenido purulento, acompañada o no de dolor. Tras su evolución, se va a generar una ulceración y es entonces cuando se observa el tejido necrótico del hueso. ^{11,24,26,29}

Ruggiero y Drew consideran que los pacientes que tiene un hueso expuesto como lo mencionan en el estadio 2, deben ser tratados con enjuagues antibacterianos y antibióticos para controlar el dolor y la infección, además sugieren dividir el estadio 2, en dos apartados basándose en la clínica. ²⁶

Tabla 7. Clasificación de la Osteonecrosis por Bifosfonatos. ²⁶

Clasificación de Ruggiero (2006)		Nueva propuesta (2008)	
Estadio 1	Exposición ósea con hueso necrótico. Asintomático. No hay evidencias clínicas de infección,	Estadio 1	Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fistula sin exposición ósea. Ambos serían asintomáticos. No hay evidencias clínicas de infección.
Estadio 2	Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso	Estadio 2^a	Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fístula sin exposición ósea, pero con síntomas: dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.
		Estadio 2^b	Exposición ósea con hueso necrótico o bien con presencia de fístula sin exposición ósea, síntomas: dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores el progreso de la necrosis o los signos infecciosos.
Estadio 3	Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior	Estadio 3	Exposición ósea. Hueso necrótico, dolor, infección y uno o mas de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende hacia el borde inferior

Tabla de los estadios de acuerdo a las manifestaciones presentes en el paciente, según el estadio.

En el primer apartado deberían incluir a los pacientes que tienen exposición necrótica o bien con fístulas, dolor e infección y que responden bien al tratamiento mencionado.

En el segundo apartado, los mismos paciente, con el tratamiento conservador, progresan y se agravan, pero todavía no hay fractura, fístula extraoral o bien una gran osteólisis que llegue al borde inferior de la mandíbula.²⁶

En el tercer apartado ya existe una fístula extraoral, e incluso fractura en la zona le la lesión.²⁶

5. ETIOPATOGENIA DE LA OSTREONECROSIS

Anteriormente en el año 2003 y comienzos del 2004, se había descrito en la literatura que la osteonecrosis de los maxilares, se presentaba en pacientes en tratamiento de neoplasias y tumores malignos asociados a quimioterapia y radioterapia.

A partir de ese año, se comenzaron a publicar casos y series de pacientes afectados en mieloma múltiple y cáncer de mama, que presentaban exposición ósea en alguno o ambos de los maxilares, con predilección por la zona posterior de la mandíbula, que tenían como patrón común la terapia farmacológica los bifosfonatos intravenosos: pamidronato 90mg (Aredia), ácido zoledrónico 4 mg (Zometa) y aledronato (Fosamax).^{30,31,32,34}

El autor escobar López, presenta una tabla de las enfermedades primarias, asociadas a la osteonecrosis provocada por bifosfonatos, con relación a 340 casos reportados en la literatura, del año 2003 al 2006.

Muestra cierta predilección por pacientes que padecen mieloma múltiple, pues a estos pacientes se les administra ácido zoledrónico (es de los de mayor potencia) o pamidronato y no tienen antecedentes de haber recibido radioterapia como tratamiento Tabla 8.^{30,32,.33}

Enfermedad	No.	%
Mieloma múltiple	174	(51.2)
Carcinoma mama	107	(31.4)
Carcinoma próstata	24	(7.1)
Osteoporosis	14	(4.1)
Enfermedad de Paget	4	(1.2)
Otros	17	(5.0)
Total	340	(100)

Tabla 8. Diagnóstico primario asociado a osteonecrosis por bifosfonatos. (30)

La administración de bifosfonatos orales durante más de tres años, con un tiempo medio de 5 a 6 años.³⁰

Se ha reportado que a partir del tercer año de haber sido administrados los bifosfonatos comienzan a causar efectos en los maxilares, y que pueden permanecer en el hueso hasta por 10 años incluso después de suspendido el tratamiento, puesto que tienen gran afinidad por el calcio en los huesos.^{29, 35}

Otra de las teorías de la etiopatogenia, es el depósito del fármaco en los osteoclastos, que explica porque la dosis acumulada es un factor de riesgo en relación directa. Se menciona que el hueso durante los primeros 6 meses de administración del fármaco se podría considerar como sano, con idéntica capacidad de regeneración, sin embargo, el uso prolongado de estos fármacos pueden provocar microlesiones acumulativas en la estructura ósea mineralizada.^{29,30}

También se menciona que la diabetes, el tabaco, el alcohol, la higiene oral, la quimioterapia, pueden suponer un incremento en el riesgo de presentar osteonecrosis.^{29,30}

7. FRECUENCIA POR GÉNERO Y LOCALIZACIÓN

Los bifosfonatos han demostrado su eficacia para el tratamiento de diversas patologías, como las lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas o al Mieloma Múltiple, la hipercalcemia maligna, la enfermedad de Paget y la osteoporosis; por lo tanto el paciente que presenta alguna de estas enfermedades puede ser candidato a padecer de osteonecrosis maxilar y/o mandibular.^{29,32}

Los pacientes con mieloma múltiple tienen mayor riesgo de presentar osteonecrosis por bifosfonatos, debido a que se incrementa un 9% por cada década que aumente la edad.

En segundo lugar estarían las pacientes con cáncer de mama; pues estas dos enfermedades son tratadas con bifosfonatos intravenosos lo que incrementa el riesgo, esto puede ser inferior a 1 año (9 meses para el ácido zoledrónico, y 14.1 meses para el pamidronato; además en los pacientes que se les va a realizar algún procedimiento quirúrgico, se multiplica por 7 la posibilidad de presentación de osteonecrosis, (aunque la enfermedad periodontal incrementa el mismo porcentaje esta posibilidad).^{29,32}

En la osteonecrosis, en relación con bifosfonatos orales, el 50% de los casos se presentan espontáneamente sin antecedentes de cirugía dentoalveolar o de algún otro tipo.²⁹

En la publicación de Escobar López, se recabo información de 340 casos de osteonecrosis por bifosfonatos y se contabilizaron 63 publicaciones (septiembre 2003- mayo 2006).

El rango de edad fue de 36 a 92 años y el promedio de edad es de 65.5 años. El pico de edad se localizó entre la séptima y octava década de vida, el género más afectado fue el sexo femenino (47.9%), en una relación de 2:2,6 con respecto al sexo masculino. Tabla 9.³⁰

Tabla 9. Distribución por género referido por el autor Escobar

Sexo	No.	%
Femenino	163	(47.9)
Masculino	127	(37.4)
Sin información	50	(14.7)
Total	340	(100.0)

³⁰

El mieloma múltiple fue el diagnóstico primario más frecuente (51.2%). El pamidronato fue el bifosfonato más utilizado (35.3%). La mandíbula resultó el hueso más comprometido 59.1% (Tabla 10) De las intervenciones dentales que se asociaron a la osteonecrosis, las extracciones representaron el 62.9 %, y de estas el 63.3% se localizaron en mandíbula. Tabla 11.^{30,32}

Localización	No.	%
Mandíbula	200	59.1
Maxilar	71	20.6
Ambos	28	8.2
Sin información	41	12.1

Tabla 10. Localización en cavidad oral, asociada a osteonecrosis por bifosfonatos. (30)

Procedimiento	No.	%
Extracciones	214	62.9
Prótesis desajustada	3	0.9
Espontánea	123	36.2
Total	340	100

Tabla 11. Porcentaje de procedimientos dentales previos a la osteonecrosis. (30)

8. DIAGNÓSTICO Y SUS AUXILIARES

Paciente que ha recibido, esta recibiendo o recibió tratamiento con bifosfonatos intravenosos u orales, sin antecedentes previos de radioterapia en el territorio maxilofacial.

Aunque las manifestaciones sin duda son de osteonecrosis, existen otros métodos auxiliares para poder corroborar el diagnóstico, como los son:

8.1. Historia clínica general

Es preciso que la anamnesis sea amplia y exhaustiva, profundizaremos y analizaremos cualquier detalle con la finalidad de detectar antecedentes o procesos patológicos sistémicos graves (alergias, enfermedades cardiacas, etc.) que puedan alterar el curso del procedimiento o incluso llegar a contraindicarlo.¹⁶

En el caso de detectar cualquier anomalía importante, se debe remitir al paciente con el médico especialista, con el fin de estudiar adecuadamente el caso y adoptar la preparación pertinente. En esos casos, hay que solicitar siempre un informe por escrito antes de hacer cualquier procedimiento terapéutico.^{16,37}

8.1.1 Exploración de la cavidad oral

Consiste en efectuar un estudio local y regional de los dientes, periodonto y el resto de estructuras bucales, analizando especialmente los motivos de la extracción. Valoraremos el tamaño de la boca y de sus maxilares, observando el estado séptico y el nivel de higiene de la boca del paciente.¹⁶

8.2 Características clínicas

El inicio suele ser con dolor, supuración o bien manifestándose como una falta de cicatrización en el proceso alveolar.

En la osteonecrosis, la lesión presenta una exposición ósea maxilar y mandibular con la visión del hueso necrótico, sin embargo en algunos pacientes, antes de presentar la exposición, presenta una supuración a través de una fístula oral en el proceso alveolar, acompañada o no de dolor.²⁶

Presenta una o varias lesiones ulceradas con exposición ósea en el maxilar y/o en la mandíbula, de más de ocho semanas de evolución; esta exposición ósea puede ser asintomática y autolimitada en su tamaño, o acompañarse de dolor, aumento en su extensión y formación de sequestros óseos, en algunos casos no hay exposición ósea, predominando el dolor con o sin pequeñas fístulas orales.²⁹

El autor J Bagán, da a conocer los siguientes signos y síntomas de la osteonecrosis:

1. Dolor. Este es progresivo y se mantiene. En ocasiones necesitan importantes dosis de analgésicos para controlarlo. Pero en situaciones iniciales el paciente está asintomático.
2. Supuración a través de alguna fístula gingival.
3. Exposición de un hueso necrótico maxilar o mandibular, a través de una solución de continuidad de la mucosa. Fig.32

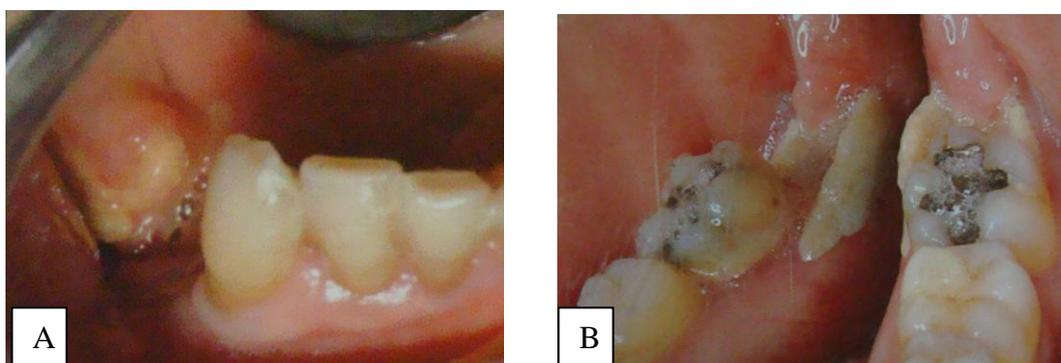


Figura 32. A y B Exposición de hueso necrótico.(11)

La exposición ósea suele tener un diámetro entre 0,5-2, es frecuente que sean varias las zonas expuestas de forma simultanea en un mismo paciente.²⁶

Las lesiones pueden ir aumentando en tamaño, sobre todo con los bifosfonatos intravenosos, a veces producen fistulizaciones a piel, comunicaciones a senos maxilares, e inclusive fracturas mandibulares. Las lesiones son muy parecidas a la osteorradionecrosis.^{25,26}

8.3 Estudios imagenológicos

Los estudios imagenológicos son auxiliares de diagnostico, para poder observar la lesión en tejidos, ya sean duros o blandos, y poder observar mejor su localización y extensión, para concluir un mejor diagnóstico y un mejor tratamiento.

8.3.1 Ortopantomografía.

Se le pedirá a todo paciente; en ella se apreciará la zona osteolítica y en su caso el secuestro, de márgenes mal definidos que suelen estar en el hueso alveolar. Por lo tanto, la radiografía panorámica nos ayudará a valorar la extensión de la lesión. Sin embargo, en muchas ocasiones en esta radiografía no vemos la afectación real de la zona lesionada, por lo que recomendamos una TC. Fig. 33.²⁶

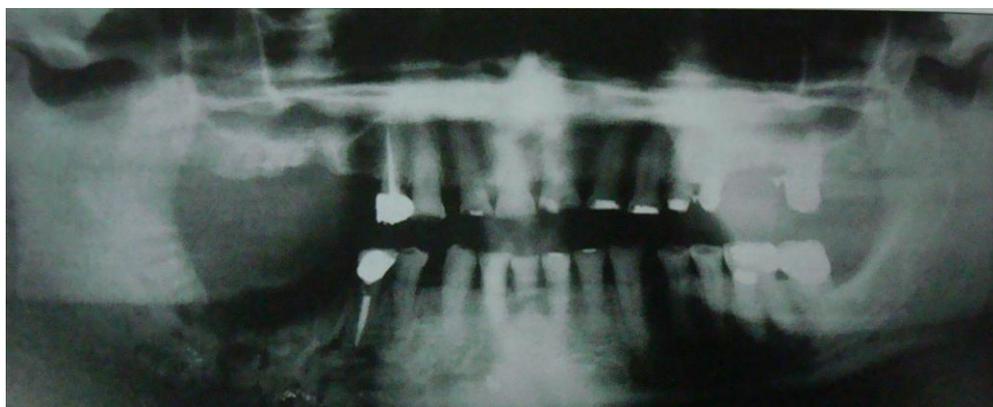
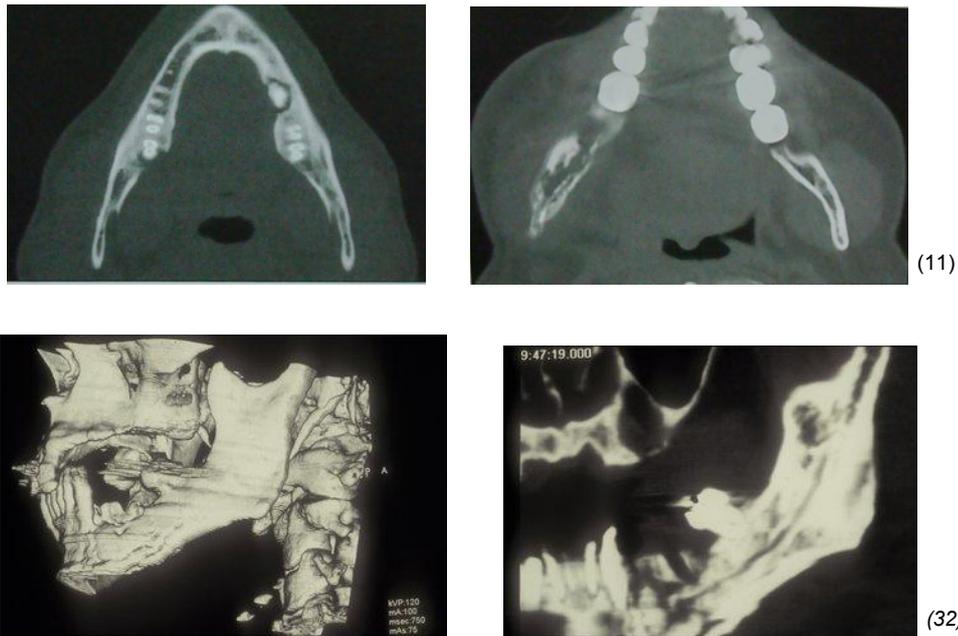


Fig. 33. Radiografía panorámica. (11)

8.3.2 Tomografía Computarizada (TC) A veces en la zona posterior de la mandíbula, puede estar afectada la tabla lingual, por lo tanto, nos ayudará a ver la proximidad de la lesión al canal mandibular, posibles fracturas mandibulares y si hubiese una comunicación a seno maxilar y/o fosa nasal, confirmando el estadio clínico orientando hacia el tratamiento específico para cada caso. Fig. 34 ^{5,9}



Figs 34 A, B, C, D. Tomografía Computarizada.

8.3.3 Resonancia magnética. Esta imagen no es de uso frecuente. Es una técnica complementaria para valorar la afectación del hueso medular y las partes blandas. Fig. 35.

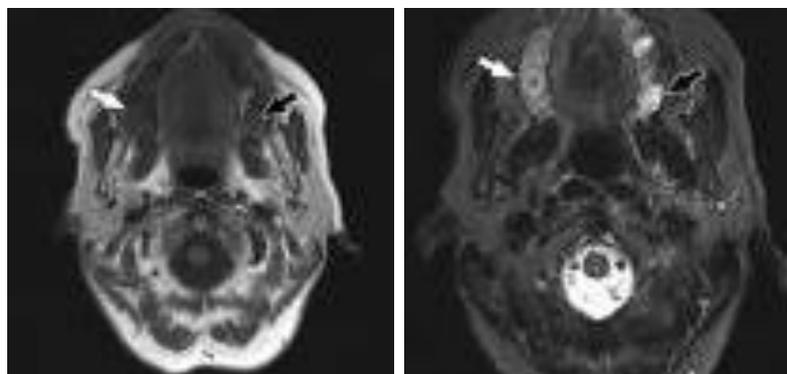


Fig. 35. <http://www.ajronline.org/cgi/content/abstract/190/4/949>. (36)

8.4. Cultivo y antibiograma. Estas patologías requieren de tratamientos prolongados con antibióticos, por lo que es de gran utilidad conocer el espectro bacteriano existente y la sensibilidad de estos microorganismos hacia los diferentes antibióticos disponibles.

8.5. Biopsia. Se biopsia un pequeño fragmento óseo, en caso de haber metástasis ósea o para descartarla. La biopsia del hueso se hará obligatoriamente ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología que motivó la utilización de los bifosfonatos. En caso de que los bifosfonatos sean administrados de forma oral, se deberá hacer la biopsia ante la mínima sospecha clínica de que fuese un carcinoma epidermoide. Fig. 36.^{5,9,20}



Fig. 36. Biopsia del tejido patológico. (11)

8.5.1 Estudio histopatológico del hueso expuesto. Después de realizada la biopsia, se manda la muestra de tejido óseo a patología bucal para que este sea examinado y se confirme el diagnóstico. Fig 37.

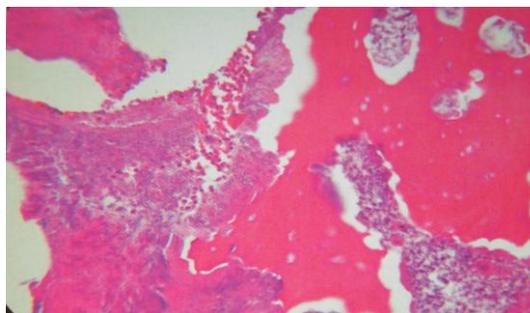


Fig. 37. Histología del hueso necrótico. (11)

8. PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable por que no atenta con la vida del paciente (no causa la muerte), pero en cuanto al maxilar y la mandíbula el pronóstico va de acuerdo al estadio en que se encuentre la osteonecrosis, ya que esta puede ser o no controlada.

9. PREVENCIÓN

Antes y durante los tres meses de de la Administración de los bifosfonatos ya sean orales o intravenosos, los especialistas deben informar al paciente sobre la importancia del mantenimiento de la salud bucal con relación al tratamiento y solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en cirugía oral y maxilofacial, el odontólogo o el estomatólogo, antes de iniciar el tratamiento.^{22,26,37}

Como se menciona anteriormente, que en los primeros seis meses de administración de los bifosfonatos el hueso parece estar sano y con contraindicarse los procedimientos invasivos que puedan ser necesarios durante los primeros seis meses de este.

De acuerdo a los autores Jaimes M y cols., sugieren ciertas medidas preventivas para pacientes próximos a iniciar tratamiento con bifosfonatos: que los elementos dentales con mal pronóstico deben ser primero tratados con endodoncia, si no es posible su mejoría, deberán extraerse.

Cualquier procedimiento quirúrgico dental debe ser finalizado antes del tratamiento y que estos pacientes deben ser examinados por el odontólogo clínica y radiográficamente, enfatizando la necesidad de mantener una buena higiene bucal.²²

El especialista deberá diagnosticar la existencia de focos infecciosos tanto alveolares como periodontales, presentes o futuros y proceder a su tratamiento. Si precisara la realización de extracciones deberá empezar su tratamiento con esas intervenciones, con el objeto de generar un intervalo de tiempo (15-20 días) entre la intervención y la primera dosis de bifosfonatos intravenosos.^{11,20,22,26,29,31}

El dentista deberá evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protésicos, especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula. También debe evaluar y corregir la posible presencia de torus, exostosis de gran tamaño y otras prominencias óseas en caso de riesgo de futuras complicaciones, especialmente en pacientes con prótesis removibles. Además, el especialista deberá informar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar.²⁶

Después del tratamiento, deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bifosfonato ya que el medicamento puede permanecer en hueso ese tiempo.^{11,20,22,26,29,31}

También se mencionan ciertas medidas preventivas para pacientes que ya están en tratamiento:

Mantener un control odontológico de 3 a 6 meses, y practicarle limpieza dental de rutina, esta debe ser realizada con cuidado, evitando heridas en el tejido blando. Además si el paciente es portador de alguna dentadura removibles deben ser evaluadas, ya que puede provocar trauma. Si algún órgano dentario necesita tratamiento, es preferible realizar procedimiento endodóntico previo a la extracción dental.²²

Si el paciente presenta torus en estado asintomático, se recomienda dejarlo, pero si este es muy grande, multilobulado o se encuentra en la línea media del paladar, es recomendable removerlo, pues este pudiera ser un factor para favorecer la exposición de hueso necrótico.¹¹

Por lo tanto, si se requiere un procedimiento quirúrgico, el especialista deberá obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía “osteonecrosis relacionada con la ingesta del bifosfonato”, y es preferible administrar antibióticos profilácticos previos.^{11,20}

10. TRATAMIENTO

El tratamiento de la osteonecrosis depende del estadio de la enfermedad:
Estadio 1.-Exposición de hueso necrótico, asintomática y sin signos de infección

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Mandar enjuagues de clorhexidina al 0.12% o al 0,2% cada 12 horas o tres veces al día, durante 15 días.
3. Control evolutivo a los 15 días: Igual o menor tamaño de exposición que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días.

Si con esto no disminuye la lesión, o se incremento el tamaño de la exposición, comienza a ser sintomático o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2. ^{11,26}

5. Control evolutivo al mes:

Mejoría o resolución: sugerir al especialista correspondiente la restauración del aminobisfosfonato si la situación clínica del paciente lo permite. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.

Si hay incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.

Estadio 2: exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor y signos de infección.

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.

2. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.

3. Mandar enjuagues de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas o tres veces al día, durante 15 días.

4. Administrar antibioterapia oral de manera empírica.

Primera indicación: Amoxicilina/ ácido clavulánico 2000/125 mg. cada 12 horas, durante 15 días.

Marx recomienda Penicilina VK 500 mg. cada 6 horas, discontinuarse hasta que el dolor y la lesión haya sido controlada, sin la emergencia de presentar resistencia, ni alergia. Si hay recidiva de la lesión o sintomatología, se comienza el régimen de Penicilina VK, junto con el enjuague de clorhexidina al 0,12%. Doxicilina 100mg una vez al día, se puede tomar como parte de un curso por su baja toxicidad.¹¹

Alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mg. cada 24 horas, durante 15 días, se recomienda solo ser tomada durante la fase sintomática por la gama potencial de toxicidad.

Eritromicina 400mg tres veces al día, igual que la anterior solo durante la fase sintomática.^{11,26,28}

Marx también menciona que el metronidazol de 500mg, tres veces al día se puede adicionar a las dosis mencionadas en el estadio 2, en caso de recidiva para controlar el dolor y la infección. Sin embargo, debido a la toxicidad asociada, no se debe extender el uso por más de 10 días.¹¹

5. Administrar anti-inflamatorios no esteroideos por vía oral.

6. Control evolutivo a los 15 días:

- Menor tamaño de exposición, desaparición de los signos y el dolor: pasar a tratamiento de estadio 1. Si persiste o se agrava la sintomatología: Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días.

Es importante solicitar estudio complementario: TC/RM (aunque se disponga de estudio previo) para observar la evolución de la patología

7. Control evolutivo al mes:

Desaparición del dolor, o de los signos: pasar a tratamiento de estadio 1.

Si se requiere, reincorporar el tratamiento con el aminobisfosfonato.^{11,26,28}

Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3 que se mencionara a continuación.^{11,26,28}

Estadio 3: Exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor, signos de infección y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación.

1. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.

2. Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina al 0,12%, según la pauta recogida en el estadio 2.

En algunos pacientes, no puede ser controlada la infección y el dolor con clorhexidina al 0,12% ni con cualquier régimen de antibióticos, pues puede generar una dolorosa fractura:

Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si precisara, la extracción de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,12% y cierre del defecto con material reabsorbible, o bien con una resección alveolar o una resección continua.

En caso de requerir colocar una reconstrucción con una placa de titanio, esta debe permanecer por tres meses o hasta que el paciente sea evaluado, en caso de que exista exposición de hueso residual y/o infección en la placa, se programará la resección y remoción de esta.^{11,26,28, 38}

3. Control evolutivo a los 15 días: Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y los anti-inflamatorios. Mantener los enjuagues con clorhexidina.

5. Control a los 15 días.

Evolución desfavorable (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Mantener antibioterapia, enjuagues y anti-inflamatorios durante 15 días.

6. Control evolutivo al mes:

Evolución favorable: Sugerir al especialista correspondiente la restauración del bifosfonato si la situación clínica del paciente lo permite.

Evolución desfavorable:

Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local y si no hay una mejoría se realizara la resección en bloque.

Algunos autores recomiendan la terapia con oxígeno hiperbárico, esta es empleada para la prevención y tratamiento de osteorradionecrosis del componente maxilofacial. Aunque el empleo en pacientes con osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos es bastante controversial; ha sido utilizado a pesar de no referir antecedentes sobre el éxito, obteniendo aún así buenos resultados.^{22,39}

CONCLUSIONES

La osteonecrosis maxilar o mandibular, es un efecto adverso que se asocia al tratamiento con bifosfonatos, ya sea por vía oral o endovenosa, utilizados como tratamiento en lesiones osteolíticas, metástasis óseas, mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget e incluso la osteoporosis.

El mecanismo etiopatogénico por el que los bifosfonatos pueden producir esta complicación se atribuye al efecto antiangiogénico de los bifosfonatos en una zona con una irrigación deficiente, predominando su localización en la mandíbula, su principal causa son los procedimientos quirúrgicos como extracciones dentales e infecciones periodontales.

Ya una vez administrados los bifosfonatos, aunque se suspendiera el tratamiento de estos, no ayudaría a revertir la osteonecrosis, pues estos fármacos pueden durar en tejido óseo por meses o incluso hasta por 10 años.

Aunque aún no existen estudios bien diseñados para el tratamiento, de la osteonecrosis asociada por bifosfonatos, hay medidas que pueden ayudar a prevenirla o a controlarla.

Dentro de los métodos de prevención se recomienda que los pacientes que vayan a recibir tratamiento con estos fármacos sean sometidos a una exploración odontológica minuciosa y en caso de que se requiera, se les practiquen las intervenciones necesarias incluyendo cirugías y tratamiento de la enfermedad periodontal, antes de iniciar el tratamiento y evitarlas en lo posible mientras dure éste

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Geneser F. **Histología**. 3ra edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2000. Pp. 268-264
2. Anitua AE. Victoria. **Un Nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F)**. España: Editorial Puesta al día Publicaciones S.L, 2000. Pp 17-45
3. Gartner. **Histología: Texto y Atlas**. Cd. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 1999. Pp 119-135
4. Stevens. **Texto y Atlas de Histología**. Barcelona: Editorial Mosby, 1995. Pp 233-245.
5. Fleish. H. **Biphosphonates: mechanisms of Action**. Endocr. Rev. 1998:19 80-100
6. Gómez de Ferraris. Muñoz Antonio. **Histología y Embriología bucodental**. 2da edición. Madrid: Editorial Panamericana, 2003.Pp 67-75
7. Goodman and Gilman. **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. 10ª.Edición. Vol I. México: Editorial Mc Graw Hill. 2003. Pp 1604-05, 1666-73.
8. Mycek M. **Farmacología**. 2da edición. México: Editorial MC Graw Hill, 2004. Pp 559-560
9. Rang, cols. **Farmacología**. Quinta edición. Madrid: Editorial Elsevier, 2004, Pp 451-452
10. Barrios González E, García Nieto V. **Uso de bisfosfonatos en la infancia**. Centro de Salud Playa San Juan BSCP Can Ped. 2005; Vol.29: No2: 7-12
11. Marx R.E. **Oral and intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of de jaws, history, etiology, prevention, and treatment**. Chicago: Editorial Quintessence Publishing Co. Inc, 2007. Pp 1-96
12. Miller PD. Epstein S. Sedarati F. Reginster JY. **Ibadronato oral mensual en comparación con aledronato oral semanal en la osteoporosis pomenopáusica: resultados del estudio MOTION en comparación directa**. 2008; 24:1.207-213.
13. <http://www.msd.com.mx>

14. <http://www.osanet.euskadi.net>
15. Purriños L. **Paget óseo**. Guías Clínica 2005; 5 (17) 1-2
16. Gay Escoda. Herrera M. Berini L. **Colocación de implantes dentarios como factor desencadenante de la osteonecrosis**. Rev. Europea de Odontostomatología 2007; 17: 56:28
17. Luchetti C.G. Napal J. Barrales.J. Yantorno S. Milone J. Kitrilakis A.E. **Osteonecrosis Mandibular asociada a bifosfonatos**. Ginecol y Obstet. Méx. 2007; 75 (11) 655-60
18. Carranza Lira S. **Osteonecrosis mandibular asociada a bisfosfonatos**. Ginecol Obstet Mex 2007;75(11):655-660
19. Anguita T, Argurto J, Roa I, Laissle G. **Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico**. Rev Méd Chile 2006; 134: 1161-1165
20. Barrientos FJ, Peral B, de la Peña G, Sánchez LA, García JM, Serrat A, et al **Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos: prevención y actitud terapéutica**. Rev Esp Cir Oral y Maxillofac 2007; 29:295-308.
21. 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.
22. Jaimes M, Oliveira G.R, Olate S, Albergaria J.R. **Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura**. Av Odontostomatol, 2008; 24: 3 1-11
23. http://www.imeti.com/contenido_3erNivel.php?Id_Categoria=277&Id_Supercategoria=276&Contenido=277
24. Crispian Scully. **Medicina Oral**. Barcelona: Editorial Masson, 1993. Pp 657-660
25. Donado M. **Cirugía bucal. Patología y técnica**. 3ra edición. España: Editorial Masson, 2005. Pp 603, 604, 611-615
26. <http://www.medicinaoral.es/libros/bisfosfonatos/librobisfosfonatos.htm>
27. Del Castillo JL, García JA, Arroyo S, Galdeano M, Calderón J. **Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos**. Rev Esp Cir Oral Maxillofac 2007; 29: 295-308.

28. Gay Esconda C, Herrero F.M, Berini A.L, **Colocación de implantes dentarios como factor desencadenante de la osteonecrosis.** Rev. Europea de Odontostomatología. 2007; 17:56 28-33
29. <http://www.secom.org/common/viewBlob.aspx?ID=861>.
30. Escobar L. López J. Marques MS. Chimenos K. **Oseonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistémica.** Av. Odontostomatología 2007; 23 (2): 91-101.
31. Marx RE Joseph E. Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: **Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment.** J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65:2397-410.
32. Cuevas V. Martinez I. Fernandez M. Zamora M. Mariño. González A. **Osteonecrosis del Maxilar en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con bisfosfonatos.** Rev. Electron Biomed/Electron J. Biomed. 2006; 3: 14-28.
33. Montebugnoli L. Felicetti L. Bartolomeo D. Pizzigallo A. Pelliccioni G. Merchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 104: 473-477.
34. Bedogni A. Saia G. Chiarini L. Nocini P. **Bisphosphonates-associated jawbone osteomyelitis: Clinical, Radiological and histological features.** Journal of Cranio Maxillofacial Surgery. 2006; 64: 877-879
35. Leon A. Asael. **A time for Perspective on Bisphosphonates.** J Oral Maxillofac Surg. 2004; 62:527-34.
36. Internet <http://www.ajroline.org>
37. Ponte N, Estefanía R, Aguirre JM. **Bisfosfonatos y Patología Oral I. Aspectos generales y preventivos.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:396-400.
38. Stephen L. Engroff. **Bisphosphonate related osteonecrosis of the palate: report of a case managed with free tissue transfer.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008; 105: 580-582.
39. Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Pérez A, Sebatián-López C. **Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres nuevos casos.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11:57-60.