



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**RIESGOS Y MANEJO DE PACIENTES CON
TRATAMIENTO DE BIFOSFONATOS EN LA
CONSULTA DENTAL.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

FABIOLA ROMERO VÉLEZ

TUTOR: Mtro. HÉCTOR ORTEGA HERRERA

ASESOR: C. D. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ

MÉXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

MIS AGRADECIMIENTOS A...

A mi papá Félix Romero por enseñarme a seguir mis metas, por apoyarme en todos mis proyectos, por su confianza, por escucharme en todo momento, además de ser mi ejemplo ... mi amigo.

A mi mamá Beatriz Vélez por impulsarme en mis metas, por sus valores, fuerza y decisión. Por su amor. Y sobre todo por ser mi refugio.

A mi hermano Félix Romero por escucharme, ser mi compañero y mi cómplice.

A mis abuelas Gloria Villalvazo y María Sánchez, por ser un par de ejemplos a seguir y por enseñarme esa fuerza y sabiduría que me contagian. ¡Las quiero mucho!

Al Profesor Héctor Ortega por sus enseñanzas, por motivarme y enseñarme algo más que Odontología.

A mis amigos inseparables Montserrat, Elizabeth y Luis por no dejarme sola y crecer juntos en esta vida. Por compartir muchas sonrisas, disgustos, lagrimas y mucho más. A mi amiga Susana gracias por brindarme la oportunidad de conocerte y aprender de ti.

A mis amigos de la Facultad de Odontología y Clínica Periférica Vallejo por conocerlos y hacer este viaje muy relajado y lleno de sorpresas.

A la Facultad de Odontología y a la Clínica periférica Vallejo por permitirme forma parte de ella y aprender día a día dentro y fuera de sus aulas.

A la Universidad Nacional Autónoma de México mi segunda casa, por darme sus conocimientos, aprender de mis profesores, por hacerme madurar y darme lo mejor de ella. Por las experiencias, conocimientos y amigos que me dio. Lo que me hace sentir muy orgullosa de pertenecer a ella.

¡¡¡Goya, Goya...!!!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. GENERALIDADES DE HUESO	2
1. ESTRUCTURA MACROSCOPICA	2
1.1 HUESO COMPACTO	5
1.2 HUESO ESPONJOSO	6
2. VASOS SANGUINEOS Y NERVIOS	7
3. FUNCIONES	8
4. CELULAS DE EL HUESO	9
4.1 OSTEOLASTOS	9
4.2 OSTEOCITOS	10
4.3 OSTECLASTOS	11
5. HORMONAS	13
6. HISTOGÉNESIS	14
7. ESTRUCTURA MICROSCOPICA DE EL HUESO	15
7.1 HUESO PRIMARIO O RETICULAR	15
7.2 HUESO SECUNDARIO O LAMINAR	15
7.3 MATRIZ ÓSEA	17
7.3.1 COMPONENTES INORGÁNICOS	17
7.3.2 COMPONENTES ORGÁNICOS	18
8. CALCIFICACIÓN ÓSEA	18
9. REMODALACIÓN ÓSEA	19
10. REPARACIÓN ÓSEA	22
I. BIFOSFONATOS	23
1. MECANISMOS DE ACCIÓN	25
2. FARMACOCINETICA	30

3. INDICACIONES	31
4. CLASIFICACIÓN	32
5. EFECTOS ADVERSOS	34
II. OSTEONECROSIS MAXILAR RELACIONADA CON BIFOSFONATOS.	35
1. FISIOPATOLOGIA DE LA OSTEONECROSIS MAXILAR RELACIONADA A BIFOSFONATOS	35
2. CARACTERISTICAS CLÍNICAS	40
3. CARACTERISTICAS RADIOLOGÍCAS	44
4. FACTOR DE RIESGO	46
III. MANEJO DE PACIENTE CON TRATAMIENTO DE BIFOSFONATOS EN EL CONSULTORIO DENTAL.	50
1. MANEJO PREVIO AL INICIO DE EL TRATAMIENTO CON BIFOSFANATOS	50
2. MANEJO DE PACIENTE QUE ACTUALMENTE RECIBEN	
3. TERAPIA CON BIFOSFONATOS	52
3.1 PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON BIFOSFONATOS POR VÍA INTRAVENOSA	52
3.2 PACIENTES ASINTOMÁTICO CON BFF POR VÍA ORAL	53
4. MANEJO DE PACIENTES CON ONM ESTABLECIDA INDUCIDA POR BIFOSFONATOS	54
CONCLUSIONES	58
BIBLIOGRAFÍA	59

INTRODUCCIÓN

En la osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos es un padecimiento que se vive en la actualidad y no se tiene el conocimiento suficiente al respecto para tratar las lesiones que produce esta enfermedad. Así mismo en el ámbito odontológico se desconoce casi en su totalidad. Esta enfermedad es más frecuente en pacientes con metástasis de cáncer, como cáncer de mama, próstata, enfermedad de Paget, mieloma e hipercalcemias. Al mismo tiempo es importante recalcar que este medicamento se administra a pacientes postmenopausicas para el tratamiento de la osteoporosis y el riesgo de desarrollar osteonecrosis se cree que va en aumento.

La osteonecrosis provoca lesiones en la cavidad oral y puede ser tan agresiva que se llega a perder huesos enteros e importantes como son el maxilar y la mandíbula. Se presenta comúnmente en mujeres que son tratadas con bifosfonatos intravenosos y orales. Con manifestaciones clínicas como exposición de hueso, dolor, inflamación y secreciones purulentas. Esta condición puede estar presente sin mostrar características clínicas.

Y si no se atiende a tiempo o como profesionales de la salud tratamos a pacientes con riesgo de desarrollar esta enfermedad. Podemos provocar el inicio de la osteonecrosis.

Este trabajo tiene como objetivo ampliar un poco mas la información de esta patología presente. Dónde actúan estos fármacos, sus órganos diana, su mecanismo de acción, consecuencias de este en tratamientos prolongados o sin control. También los posibles factores de riesgo y manejo en el consultorio dental.

La información que existe es muy poca y a veces puede parecer un tanto confusa. Por eso es indispensable que se investigue y se difunda más del tema. Para así poder tratar de la manera correcta a pacientes que ya presenten esta enfermedad y aplicar medidas preventivas a pacientes en riesgo.

I. GENERALIDADES DE TEJIDO OSEO

El hueso es uno de los dos tejidos básicos del sistema esquelético, el hueso o tejido óseo, es tejido conjuntivo denso, tiene una gran cantidad de sustancia intercelular entre sus células componentes, ésta sustancia intercelular contiene sales minerales, principalmente fosfato y carbonato de calcio, sustancias responsables de su dureza, pero posee cierta elasticidad. Contiene aproximadamente el 99% del calcio corporal. Es un tejido dinámico que constantemente experimenta cambios de forma.¹

El tejido óseo es el mayor depósito de calcio ya que 1.2 kg se halla en él, y 4 g están disponibles para amortiguar con gran rapidez el calcio plasmático sin que exista disolución ósea. El hueso es un tejido que sufre cambios estructurales día a día, en este proceso se extraen aproximadamente 500 mg de calcio extracelular al formarse nuevo hueso, y una cantidad similar es devuelta a esta reserva debido a la destrucción del hueso viejo.²

1. ESTRUCTURA MACROSCOPICA DEL HUESO

Los huesos se agrupan de acuerdo a su forma en:

- Huesos largos, que muestran una diáfisis entre dos cabezas.
- Huesos cortos, que tienen más o menos el mismo ancho que largo.

¹ Garther P; Leslie, Hiatt I. Jam L., Straum Jud M.. Biología Celular e Histología. España. Editorial Wolter Kluwer. 5ª. Edición. 2007 pp. 93

² Barne M. Robert, Levy N Matthew. Fisiología. España. Editorial. Harcourt. 3ª Edición 2001 pp. 520

- Huesos planos, que son delgados y semejantes a una placa
- Huesos irregulares, que poseen una forma sin relación con las de otras clases.
- Huesos sesamoideos, que se desarrollan dentro de tendones, donde incrementa la ventaja mecánica para el músculo, a través de una articulación.³

Las características anatómicas de los huesos largos son:

La diáfisis es el cuerpo o porción cilíndrica principal de los huesos largos, mientras que los extremos proximales y articulares son llamados epífisis. La diáfisis está cubierta por periostio, y se inserta mediante fibras de Sharpey. El periostio es una vaina de tejido conectivo irregular colagenoso y no calcificado que rodea la superficie que está cubierta por cartílago excepto donde se articulan con otros huesos y los tendones. La capa fibrosa externa del periostio ayuda a distribuir vasos y nervios al hueso y la capa celular interna contiene células osteoprogenitoras y osteoblastos. En la diáfisis hay una cavidad interna denominada cavidad medular y contiene a la médula ósea, la cara interna de la cavidad está recubierta de un tejido celular formado de hueso llamado endostio. En una persona que se encuentra en crecimiento las diáfisis, están separadas de cada epífisis mediante la metáfisis. La metáfisis es una región de hueso maduro que comprende la placa epifisiaria que es donde el cartílago hialino es reemplazado por tejido óseo. En este sitio el hueso aumenta en longitud pero no en anchura.⁴

El cartílago articular, compuesto de cartílago hialino forma la parte de la epífisis donde un hueso se articula con otro.

³ Gartner Leslie P., Hiatt Jam L. Texto Atlas De Histología. México. Editorial. Mc Graw Hill. 3ª Edición 2007 pp.1423

⁴ Tortora Gerard J; Grabowski Sandra Reynolds. Principios De Anatomía Y Fisiología. México. Editorial Oxford. 9ª Edición 2006 pp.165

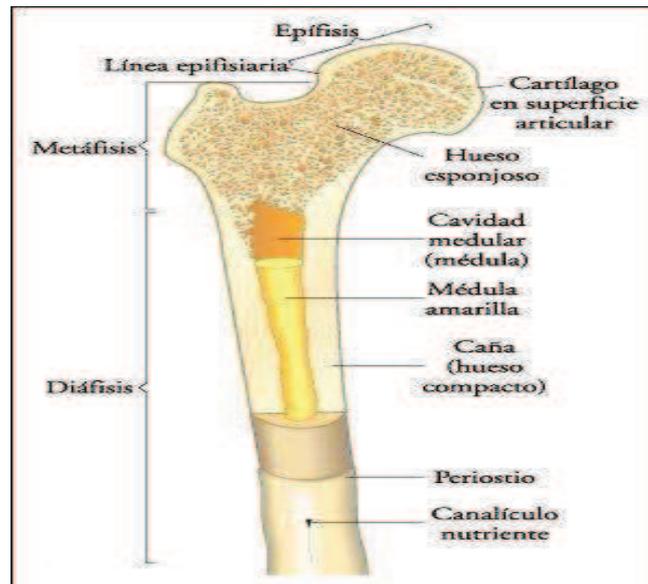


FIGURA 2 ESTRUCTURA MACROSCOPICA DEL HUESO LARGO⁵

Los huesos cortos, irregulares y planos poseen en las superficies externas e internas dos capas relativamente gruesas de hueso compacto conocida como tabla interna y tabla externa, que rodean al hueso esponjoso. Las dos tablas antes mencionadas en su parte exterior tienen periostio y la parte interna médula ósea.⁶

El tejido óseo se organiza de dos maneras diferentes, en hueso compacto y hueso esponjoso.

⁵ <http://www.planetacurioso.com/wp-content/uploads/2007/06/composicion-femur.jpg>

⁶ Gartner. Biología. Op.Cit. pág.143

1.1 HUESO COMPACTO.

Tiene la cualidad de brindar protección y sostén, así como resistir esfuerzos. Forma la capa externa de todos los huesos y la mayor parte de la diáfisis en huesos largos.

El hueso compacto está formado por osteonas. Las osteonas o sistemas de Havers se forman de cilindros o láminas, dispuestos de manera concéntrica alrededor de un espacio vascular recubierto por una capa de osteoblastos y células osteoprogenitoras, alhoja un haz neurovascular. En las zonas de mayor esfuerzo se alinean las osteonas para permitir al hueso resistir y transferir fuerza sin romperse. La organización de las osteonas sufre modificaciones con el paso del tiempo. Esta organización se debe a las exigencias físicas a la que está sometido el hueso.⁷

Hay áreas en las osteonas que contienen laminillas las cuales incluyen osteocitos y canículos. Las laminillas son restos de osteonas antiguas que sufrieron destrucción parcial durante el crecimiento o remodelación ósea. Las laminillas circunferenciales externas rodean a el hueso debajo de le periostio y las laminillas circunferenciales internas envuelven la cavidad medular.

Por el periostio se introducen vasos sanguíneos y linfáticos, así como los nervios hacia el hueso compacto, por conductos perforantes o conductos de Volkmann. Mediante estos conductos se conectan a la cavidad medular. El periostio y los conductos de Havers tienen un trayecto longitudinal en el hueso y se rodean por laminillas concéntricas de Havers que forman anillos de matriz calcificada dura. En ellas hay espacios llamados lagunas, que contiene osteocitos. De estas lagunas se irradian a todas direcciones pequeños canículos, llenos de

⁷ Tortora. Principios. Op. Cit. pág.167

líquido extracelular. Los canículos se comunican con las lagunas entre sí y con los conductos centrales.⁸

1.2 HUESO ESPONJOSO.

Este hueso constituye la mayoría de los huesos; tanto cortos como planos. Es más ligero que el compacto lo cual reduce el peso en general de los huesos. Tiene trabéculas que sirven para proporcionar máxima resistencia ante las cargas físicas a las que está sometido normalmente el hueso y protección de la médula ósea, como los huesos de cadera, costillas, esternón y columna vertebral.⁹

Macroscópicamente el hueso esponjoso muestra trabéculas óseas ramificadas y espículas que sobresalen de la superficie interna hacia la cavidad medular. El hueso esponjoso no contiene osteonas verdaderas, pero existen láminas dispuestas de modo irregular.¹⁰

Las trabéculas rodean cavidades llenas de médula ósea que almacenan osteocitos en lagunas que irradian canículos para recibir de la sangre que circula por las cavidades medulares los nutrientes directamente y están revestidas por una capa única de osteoblastos.¹¹

A primera vista las osteonas del hueso compacto dan la impresión de estar bien organizadas mientras que las trabéculas del hueso esponjoso dan la impresión de tener menor organización. A diferencia de el tejido óseo compacto el tejido esponjoso se localiza en las zonas donde el hueso no está expuesto a

⁸ Tortora. Principios. Ib. pág.167

⁹ Lowe Alan Stevens James S.. Histología Humana. España. Editorial Elsevier. 3ª Edición 2006 pág.167

¹⁰ Gartner. Texto. Op. Cit. pág.143

¹¹ Gartner. Biología. Op. Cit. pág.96

esfuerzos intensos o donde se aplica el esfuerzo desde muchos puntos situados en distintas direcciones.¹²

2. VASOS SANGUINEOS Y NERVIOS

Las arterias perióstica penetran por la diáfisis a través de los conductos de Volkman y se distribuyen al periostio y la parte externa del hueso compacto. Cerca del centro de la diáfisis una arteria nutricia de gran calibre sigue su trayecto oblicuo a través del hueso compacto, para luego salir del orificio llamado agujero nutricional. Al entrar en la cavidad medular se divide para suministrar sangre tanto a la parte interna del tejido óseo compacto como a la diáfisis, la médula ósea, en placas epifisarias en el tejido esponjoso.

Los extremos de los huesos largos reciben sangre de las arterias metafisarias y epifisarias que nacen en los vasos que irrigan la articulación correspondiente.

Las arterias metafisarias penetran la metafisis de huesos largos y junto a las arterias nutricias, distribuyen sangre en la médula ósea y el tejido óseo de la metafisis. Las arterias epifisarias entran en la epífisis de los huesos largos e irrigan la medula ósea y el tejido óseo espifisario.

Las venas que extraen la sangre de los huesos se dividen en tres sitios:

1. Una o dos venas nutricias acompañan la arteria del mismo nombre de la diáfisis

¹² Tortora. Principios. Op. Cit. pág 167

2. Numerosas venas epifisiarias y metafisiarias sigue la misma trayectoria que las arterias respectivas a la epífisis
3. Muchas venas perióstica de pequeño calibre salen del periostio con las arterias correspondientes.

Los vasos sanguíneos son acompañados por fibras neurales. El periostio posee abundantes nervios sensoriales; algunos de ellos captan las sensaciones de dolor y son especialmente sensibles a los desgarros y las fuerzas de tensión, a lo cual se debe el intenso dolor que ocasionan las fracturas y los tumores óseos.¹³

3. FUNCIONES

Los huesos por sus formas desempeñarán distintas funciones, las principales son:

- Sostén. Brinda soporte a los tejidos y apoyo a los puntos de inserción de los tendones de la mayor parte de los músculos esqueléticos.
- Protección. Los huesos planos cuando forman cavidades alojan a los órganos internos de posibles lesiones
- Movimiento. Al ejercer una acción e palanca combinada con las contracciones musculares.
- Homeostasis, el hueso participa en el equilibrio de los minerales que posee al liberarlos al torrente sanguíneo y permitir su distribución a otros órganos.
- Producción de células sanguíneas, dentro del hueso se almacena la médula ósea roja, esta produce células sanguíneas en desarrollo y lleva a cabo el proceso denominado hemapoyesis.

¹³ Tortora. Principios. Op Cit. pág. 169

- Almacenamiento de triglicéridos, con el paso de los años la médula se vuelve amarilla al irse constituyendo principalmente por adipocitos y unas cuantas células sanguíneas dispersas.¹⁴

4. CÉLULAS DEL HUESO

Las células madre son las células osteogénicas que se derivan del mesenquima es decir de donde se forman todos los tejidos de tipo conectivo y pueden diferenciarse a células formadoras de hueso más especializadas. De estas células se originan de las células osteoprogenitoras localizadas en la capa celular interna de periostio, en el endostio y los conductos internos que contienen los vasos sanguíneos.¹⁵

Estas células en condiciones de tensión disminuyen su oxígeno y pueden diferenciarse en células condrógenas. También son más activas durante el periodo de crecimiento óseo intenso.

4.1 OSTEÓBLASTOS

Los osteoblastos se derivan de células osteoprogenitoras y se desarrollan bajo la influencia de la familia de la proteína morfogénica ósea (BMP) y el factor B de

¹⁴ Tortora. Principios. Op. Cit. pág. 166

¹⁵ Gartner. Op. Cit. Pág. 138

crecimiento transformador. Sintetizan y secretan fibras de colágena y otros componentes orgánicos necesarios para formar la matriz de el tejido óseo, además de iniciar el proceso de calcificación. Cada célula se rodea de sí misma con la matriz ósea que acaba de elaborar. Cuando esto ocurre, la célula encerrada se denomina osteocitos y el espacio que ocupa se conoce como laguna. A su vez produce RANKL(receptor para la activación nuclear k-b), osteocalcina, osteopontina, osteonectina, sialoproteína ósea y colonias de macrófagos (M-CSF).¹⁶ Los osteoblastos presentan receptores de PTH (hormona paratiroidea) igual que los osteoclastos. Cuando son expuestos a la hormona paratiroidea inmediatamente cambian de forma. Más tarde la PTH inhibe su efectividad de síntesis de colágeno.¹⁷

Los osteoblastos de la superficie que dejan de formar matriz se revierte a un estadio de inactividad y se conoce como células de recubrimiento óseo.

Además los osteoblastos secretan enzimas encargadas de remover el osteoide para que los osteoclastos puedan hacer contacto con la superficie ósea mineralizada. También secretan factor estimulante de osteoclastos, que activa a estas células para absorber hueso.¹⁸

4.2 OSTEOCITOS

Son células óseas maduras confinadas en una laguna propia de matriz osteoide. Existen hasta 20 000 a 30 000 osteocitos por mm³de hueso. El osteocito es la célula principal del tejido óseo derivada de los osteoblastos. Los osteocitos están

¹⁶ Gartner. Op. Cit. Pág. 138

¹⁷ Robert M. Barne, Matthew N. Levy. **Fisiología**. España. Editorial. Harcourt. 3ª Edición 2001 pág. 529

¹⁸ Gartner. Op. Cit. Pág. 140

separados de la sustancia calcificada por una capa delgada no calcificada, denominada osteoide o matriz ósea no calcificada.¹⁹

Los osteocitos ya no secretan matriz en vez de ello mantienen actividad celular con intercambio de nutrientes y desechos de sangre. Por prolongaciones citoplasmáticas estrechas que se extienden a través de canículos de la matriz calcificada. Estas son llamadas uniones de intersticio que contienen líquido extracelular y a través de ellas pueden pasar iones y moléculas pequeñas entre las células para nutrir los osteocitos.²⁰

Los osteocitos suelen relacionarse con la mecanodestrucción que responde a estímulos que causan tensión y liberan monofosfato de adenosina cíclico osteocalcina y factor de crecimiento similar a la insulina. La liberación de estos factores facilita la incorporación de preosteoblastos que favorecen el remodelamiento del esqueleto.²¹

4.3 OSTEOCLASTOS

Son células muy grandes de 150 μm de diámetro, derivadas de la fusión de hasta 50 monocitos y se concentran en el endostio. Se encargan de la resorción del hueso (osteólisis). Son precursoras de la médula ósea junto con los monocitos, en conjunto con estos conforman sistema de fagocitos mononucleares. Tienen receptores para el factor estimulante de osteoclastos factor estimulante de colina I osteoprogerina.²²

¹⁹ Tortora. Principios Op. Cit. pág.166

²⁰ Gartner. Biología. Idem. pág 93

²¹ Idem. Texto ... pág..140

²² Tortora. Principios. Op. Cit. pág. 166

En presencia de hueso estos precursores de osteoclastos se fusionan para producir el osteoclasto. La primera de estas señales es el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Otra molécula de señalización de osteoblastos, RANKL se une con el receptor RANKL en el precursor de osteoclastos lo induce a diferenciarse en el osteoclasto multinucleado lo activa e intensifica la resorción ósea. La tercera molécula de señalización, OPG, de la familia del receptor para factor de necrosis tumoral (TNFR) puede servir como señuelo al intercalarse con RANKL, lo que impide que se una con el macrófago y así inhibe la formación de osteoclastos.²³

El osteoclasto se adhiere a la superficie de la osteona creando en este punto un borde fruncido. Al invaginar su membrana plasmática forma áreas de resorción del hueso conocidas como lagunas de Howship. Dentro de esta zona delimitada se lleva a cabo el proceso de disolución por colagenasa y otras enzimas, así como protones segregados por los osteoclastos.²⁴

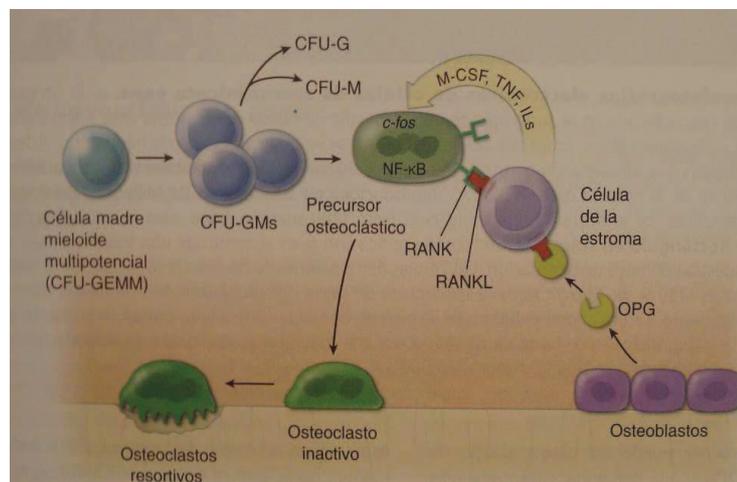


FIGURA 3. ORIGEN DE LOS OSTEOCLASTOS²⁵

²³ Gartner. Texto ... Pág. 140

²⁴ Barne. Fisiología. Op. Cit. pág. 522

²⁵ Ross H. Michael PhD, Wojciech Pawina M. D. Texto atlas a Color con Biología celular y Molecular. 5ª edición. Argentina. Editorial Panamericana. 2007 pág. 232

En el hueso, la OPG no sólo inhibe la diferenciación de las células precursoras en osteoclastos, sino que también suprime las capacidades de resorción ósea de los osteoclastos.

5. HORMONAS

La vitamina D es necesaria para la absorción de calcio en el intestino delgado. La deficiencia de esta vitamina resulta un hueso poco calcificado es decir hueso blando. En los niños es conocido como raquitismo y en adultos como osteomalacia. La vitamina D también es necesaria para la osificación del hueso y su exceso causa resorción de este.

La deficiencia de vitamina A inhibe la formación de hueso y su crecimiento, mientras que un exceso de esta vitamina acelera la osificación de las placas epifisarias. Tanto la deficiencia como el exceso resultan en una estructura baja.

La vitamina C es necesaria para la formación de colágeno. Su deficiencia provoca el escorbuto caracterizado por un crecimiento óseo pobre y una reparación inadecuada de las fracturas.

La hormona paratiroidea activa los osteoclastos para que secreten un factor de estimulación que activa a los osteoclastos para reabsorber hueso lo que lleva los niveles de calcio en sangre. En un exceso de hormona paratiroidea o hiperparatiroidismo aumenta los riesgos de fractura ósea con deposición de calcio en las paredes de las arterias y en determinados órganos como el riñón. La calcitonina es elaborada por las células parafoliculares (células C) de la glándula

tiroidea. La calcitonina elimina el borde de cepillos de los osteoblastos e inhibe la resorción de la matriz ósea, lo que previene la liberación de calcio.²⁶

6. HISTOGÉNESIS DEL HUESO

La histogénesis del hueso se acompaña con la resorción ósea. La combinación de formación y resorción ósea conocidas conjuntamente como remodelación, se da a lo largo de toda la vida, aunque es más lenta en el hueso secundario que en el hueso primario.

La histogénesis del hueso se ejecuta mediante dos procesos la formación del hueso intramembranoso y la endocondral. Los dos procesos producen un hueso histológicamente idéntico.²⁷

El hueso se forma de la condensación tejido conectivo embrionario (mesenquima) o parte del cartílago hialino. Este tejido embrionario sirve como plantilla para la osificación por consiguiente. Se inicia durante la sexta o séptima semana de vida postnatal y sigue unos de dos patrones: osificación intramembranosa y osificación endocondral.

²⁶ Gartner. Biología Pág. 100

²⁷ Gartner. Biología. Op. Cit. pág 97

7. ESTRUCTURA MICROSCÓPICA DEL HUESO

La observación microscópica del hueso muestra dos tipos de hueso; según las características del colágeno que forma el osteoide pueden identificarse.²⁸

7.1 HUESO PRIMARIO O RETICULAR:

El hueso primario también es conocido como hueso inmaduro o trabeculado. Se caracteriza por fibras de colágeno tipo I de forma irregulares, contiene osteocitos y es mecánicamente débil. Tiene bajo contenido de minerales y es el primer hueso compacto que se produce durante el desarrollo fetal y en la reparación de un òsea.

El hueso primario es remodelado y remplazado por hueso secundario excepto en unos pocos sitios por ejemplo: en los alvéolos dentales cerca de las líneas de la sutura de los huesos del cráneo y en los sitios de inserción de los tendones.²⁹

7.2 HUESO SECUNDARIO O LAMINAR:

También conocido como hueso maduro o laminar, está caracterizado por una alineación regular y paralela del colágeno que forma láminas y es mecánicamente fuerte. El hueso secundario es el hueso más compacto en los adultos. Tiene una

²⁸ Lowe. Histología Humana. Op. Cit. pág.251

²⁹ Gartner. Biología Celular. Op. Cit. pág. 96

matriz calcificada en capas regulares o laminillas. Cada laminilla mide entre 3 y 7 μm de grosor. Contiene osteocitos en lagunas situadas entre las laminillas y ocasionalmente dentro de ellas.³⁰

La organización de las laminillas en el hueso compacto de los huesos largos es característica. Los sistemas de Havers (osteonas) son cilindros largos aproximadamente paralelos al eje longitudinal de la diáfisis, están formados por 4 a 20 laminillas que rodean un conducto de Havers central; que contiene vasos sanguíneos nervios y tejido conectivo laxo. Frecuentemente están rodeados por sustancia cementosa amorfa.

Se conectan por conductos de Volkman al periostio y el endostio que llevan el suministro neurovascular. Las laminillas intersticiales son irregulares ubicadas entre los sistemas de Havers. Son restos de sistemas de Havers remodelados. Las laminillas cilíndricas externas e internas se localizan respectivamente, en las superficies externa e interna de la diáfisis.³¹

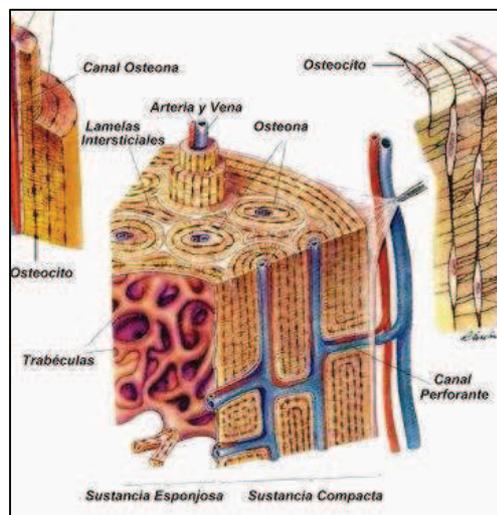


FIGURA 1. ESTRUCTURA MICROSCÓPICA DEL HUESO³²

³⁰ Lowe. Histología. Op. Cit. pág.251

³¹ Gartner. Biología. Op Cit. pág.96

³² <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo1/foto1/9.jpg>

7.3 MATRIZ ÓSEA.

La matriz ósea o también llamada osteoide del hueso se compone de 25% de agua, 25% de fibras proteínicas y 50% de sales minerales cristalizadas. El osteoide se sintetiza y es agregado por osteoblastos. Es un tejido colagenoso de sostén formado por colágeno tipo I rodeado por un gel de glucosaminoglucanos que contiene proteínas específicas como osteocalcina que tiene gran afinidad al calcio: El depósito de sales le confiere al osteoide rigidez y resistencia.³³

7.3.1 COMPONENTES INORGÁNICOS

La porción inorgánica del hueso constituye alrededor de 65% de su peso seco, está compuestos en su mayor parte de depósitos de fosfato de calcio cristalino además de otros elementos, entre ellos el bicarbonato citrato, magnesio, sodio y potasio. Los cristales son casi idénticos a los del mineral hidroxiapatita con formula general $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ Su dureza, fuerza y resistencia a la comprensión del tejido óseo, se deben, al contenido de sales inorgánicas, y a la unión de cristales de hidroxiapatita con colágena.³⁴

³³ Lowe. Histología.. Op. Cit..251

³⁴ Genesser . Histología. Op. Cit. pág. 120

Cuando se extrae el componente orgánico del hueso, el esqueleto mineralizado mantiene todavía su forma original, pero se torna en extremo frágil y puede fracturarse.³⁵

7.3.2 COMPONENTES ORGÁNICOS

El mayor componente orgánico en el tejido óseo es la colágena de tipo I, constituye alrededor de 80% a 90% del hueso. Está dispuesta en haces grandes de 67 μm . Sus propiedades elásticas y resistencia a la tracción del hueso dependen del colágeno.

En el osteoide las fibrillas de colágeno se alinean para crear la matriz orgánica sobre la cual se deposita fosfato de calcio en masas amorfas (521)³⁶

8. CALCIFICACIÓN ÓSEA

La mineralización también se denomina calcificación, dado que la mayor parte de los minerales depositados son compuestos de calcio. Aun no se conocen con exactitud los medios de calcificación.

³⁵ Gartner. Texto. Op. Cit. pág.137

³⁶ Barne. Fisiología. Op. Cit. pág.521

Después de 20 días que los osteoblastos forman la matriz osteoide se produce ahí un depósito de fosfato de calcio amorfo en las fibrillas de colágeno y es estimulada por determinados proteoglicanos y por la osteonectina que luego se transforma en hidroxiapatita cristalina.³⁷

La combinación de colágeno y proteoglicanos en el osteoide aparentemente representa un medio capaz de captar fosfato de calcio de la fase acuosa circundante, sin que se produzca la mineralización de otros tejidos conectivos con contenido de colágeno y proteoglicanos.³⁸

El proceso de mineralización requiere indispensablemente unas concentraciones plasmáticas normales de calcio y fosfato. También participan la enzima fosfatasa alcalina y otras proteínas de osteoblastos. La osteocalcina es una proteína ósea fundamental con una gran afinidad por el calcio y por la hidroxiapatita no mineralizada

La mineralización normal del osteoide recién formado depende críticamente de la vitamina D. El principal mecanismo de esta acción es el aumento del aporte del calcio y fosfato. La privación del calcio estimula la secreción compensadora de hormona paratiroidea.³⁹

9. REMODELACIÓN ÓSEA.

El hueso está constantemente remodelándose para permitir el crecimiento y su composición se altera a lo largo de toda la vida para adaptarse a los cambios

³⁷ Gartner. Biología. Op. Cit. pág.96

³⁸ Ganong. Fisiología. Op. Cit. pág. 421

³⁹ Barne. Fisiología. Op. Cit. pág 524

ambientales. Distintos factores, entre los cuales la calcitonina y la PTH son responsables de este fenómeno. (99)⁴⁰

La remodelación sirve para dos propósitos. Renovar el tejido óseo antes de que se deteriore y redistribuir la matriz ósea a lo largo de las líneas del esfuerzo mecánico. Así mismo es el proceso por el que sanan los huesos lesionados.

La remodelación consiste en un proceso localizado en porciones pequeñas por poblaciones celulares denominadas unidades de remodelación ósea. El proceso se inicia cuando los osteoclastos se adhieren a la superficie del endostio y periostio formando un sello impermeable en los límites de su borde invaginado. Las proteínas y los minerales degradados de la matriz, principalmente el calcio y fósforo, entran y salen por exocitosis en el extremo opuesto hacia el borde invaginado.⁴¹

Una vez que se halla efectuado la resorción de una pequeña área de hueso los osteoclastos la dejan y los osteoblastos entran para reconstruir el tejido óseo en esa área. Para lograr la homeostasis en los huesos la resorción de los osteoclastos debe estar en equilibrio con la formación de hueso por los osteoblastos.⁴² Este ciclo requiere de aproximadamente 100 días. El remodelamiento se relaciona en parte con los esfuerzos impuestos al esqueleto.

En cada osteona hay conductillos de contenido líquido que atraviesan el hueso mineralizado. A través de estos conductos los osteocitos interiores transfieren en cuestión de minutos el calcio desde el interior al exterior de las osteonas. Tal proceso de transferencia efectuado por los osteocitos, se conoce como osteólisis osteocítica. No reduce la masa ósea madura apreciablemente si no que simplemente retira calcio de la capa de cristales superficial. El calcio

⁴⁰ Garther, Biología. Op. Cit. pág.99

⁴¹ Ganong. Fisiología. Op. Cit. pág 421

⁴² Tortora, Principios. Op. Cit. pág176

reabsorbido llega al torrente sanguíneo y asegura la conservación de valores de calcio adecuados en sangre.

La vitamina D convertida en metabolito activo (calcitriol) estimula también la absorción activa de fosfato a través de la membrana celular intestinal. Además pone en marcha la resorción ósea mediante la interacción con su receptor en los osteoblastos favoreciendo de este modo la acción de los osteoclastos en la resorción a través de un factor derivado del osteoblasto. Este efecto de la vitamina D es funcionalmente importante para sensibilizar el hueso ante los efectos de la hormona paratiroidea sobre la resorción.

La principal acción de la hormona paratiroidea sobre el hueso es acelerar la extracción del calcio. Su efecto consiste en estimular la osteólisis osteocítica. También produce una mayor cantidad de las enzimas fosfatasa ácida y anhidrasa carbónica, y la formación de un ambiente ácido. La disminución del pH óseo facilita el proceso de resorción. Con la hormona paratiroidea se logra estimular la resorción ósea osteoblástica gracias a las concentraciones elevadas de hormona resultante de la estimulación de las glándulas paratiroides por hipercalcemia.⁴³

Los esteroides sexuales también tienen efecto sobre la remodelación ósea retrasan la resorción del hueso antiguo y estimula la formación de hueso nuevo. Un medio por el que los estrógenos desaceleran la resorción de hueso es por estimulación de la apoptosis de los osteoclastos es decir muerte celular programada de la célula de los osteoclastos.⁴⁴

⁴³ Barne. Fisiología. Op. Cit. pág. 524

⁴⁴ Tortora. Principios. Op. Cit. pág. 176

10. REPARACIÓN ÓSEA

La reparación ósea se efectúa cuando el hueso es dañado por una fractura. La fractura de hueso daña la matriz, las células y los vasos sanguíneos de la región y se acompaña de hemorragia local y formación de coágulos sanguíneos. Al salir la sangre de los vasos sanguíneos rotos se forma un coágulo alrededor del sitio de la lesión, en un lapso de seis a ocho horas después del daño. En este proceso se interrumpe la circulación sanguínea hacia el área de forma que las células mueren. El hematoma sirve como punto central para el arribo de otras células.⁴⁵

Del periostio y el endostio cercanos a la fractura proliferan las células osteoprogenitoras, como consecuencia un tejido celular rodea la fractura y penetra entre los extremos del hueso dañado. En el sitio dañado tanto en la parte interna como externa se forma el callo óseo que es tejido conectivo fibroso y cartílago hialino que une los extremos de el hueso fracturado por medio de las trabeculas. La formación endocondral permite sustituir el cartílago con hueso primario y la formación ósea intramembranosa también. El hueso primario es reabsorbido y reemplazado por hueso secundario a medida que la fractura sana.

La fase final de la reparación de fracturas es la remodelación ósea. Los osteoclastos reabsorben gradualmente las porciones necrosadas de los fragmentos originales de la fractura y el hueso esponjoso es reemplazado por tejido óseo compacto en la periferia de la fractura.⁴⁶

⁴⁵ Garther.Biología. Op. Cit. pág.99

⁴⁶ Tortora.Principios. Op. Cit. Pág..177

II. BIFOSFONATOS

Los Bifosfonatos son un grupo de fármacos importante para el tratamiento de enfermedades metabólicas y oncológicas que afectan al sistema esquelético.⁴⁷ A mitad de siglo XIX en 1865 se sintetizó por primera vez en Alemania. No fue hasta 1960 que estos fármacos fueron examinados por primera vez para procesos en los que predomina la resorción ósea. Fleisch en 1968 fué el primero en reportar la capacidad del bifosfanatos de inhibir la disolución de la hidroxiapatita in vitro y la resorción ósea en cultivos de tejidos y en vivo. Posteriormente se demostró que inhibe la formación de cristales de fosfato de calcio y calcificaciones patológicas in vivo. Estos hallazgos dieron las bases del uso de bifosfanatos para los trastornos relacionados con la remodelación de hueso y función de los osteoclastos.⁴⁸ En 1969 fue publicado por primera vez sobre los bifosfonatos en el Science and Nature. Veinte años más tarde estos elementos fueron utilizados.

Los Bifosfonatos (BFF) son fármacos análogos no metabolizados de los pirofosfatos, capaces de fijarse al hueso e inhibir la función de los osteoclastos reduciendo el recambio óseo y disminuyendo el remodelado activo en los lugares donde existe una reabsorción ósea excesiva.⁴⁹

Bioquímicamente si hay dos que enlaces que se encuentran en el mismo átomo de carbono, el compuesto es denominado bifosfanato (BFF), que son análogos y su origen es el pirofosfato, que contiene un átomo de oxígeno en lugar de un átomo de carbono. La estructura de los BFF muestra dos grupos fosfatos unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Los radicales R1 influyen en la afinidad al tejido óseo, así los OH aumentan la fijación, mientras que el Cl la reduce. Esto

⁴⁷ Borgioli Alberto, Viviani Christian, Duvina Marco, Brancato Leila, Spinelli Giuseppe, Brandi Maria Luisa, Tonelli And Paolo. Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. Ther Clin Risk Manag. 2009; 5: 217.

⁴⁸ Ruggiero Salvatore L., Dmd, Md. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (bronj): initial discovery and subsequent development. J Oral Maxillofac Surg 2009, Suppl 1 67:13

⁴⁹ Ponte Fernández Nerea , Fresco Ruth Estefania, Aguirre Urizar José Manuel. Bisfosfonatos Y Patología Oral I. Aspectos Generales Y Preventivos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E396.

explica por qué los BFF con grupos OH como el alendronato y pamidronato se fijan más que otros al tejido óseo.⁵⁰

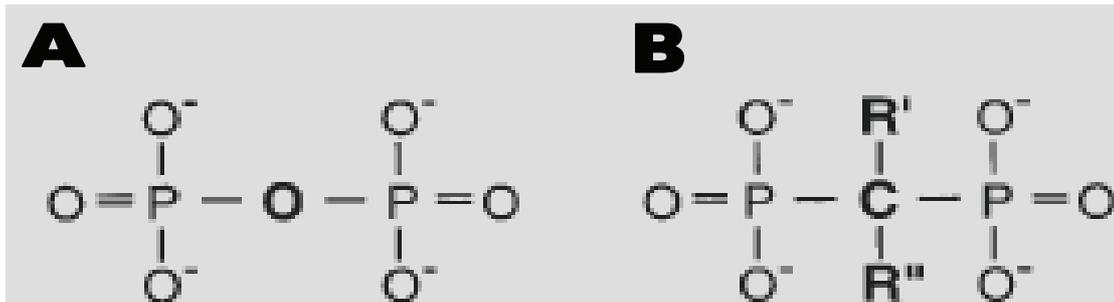


FIGURA 3. ESTRUCTURA QUIMICA DE (A) PIROFOSFATO Y (B) BIFOSFONATO⁵⁵

Esta modificación les confiere la capacidad de evitar ser disueltos por la acción de las fosfatasa alcalinas circulantes y tisulares. *In vivo* se absorben a los cristales de hidroxiapatita y de esta forma evitan su disolución. Se liberan en el hueso, donde se depositan y es reabsorbido, lo que explicaría su larga vida media. Esta liberación es multifásica y en el caso del alendronato, es de 10,5 años. Por esta característica se explica su acción a largo plazo en el hueso.⁵¹

Los cambios en la estructura química de los BFF demuestran que pueden conducir a cambios sustanciales en su forma y la orientación atómica. Por lo tanto, la configuración de los BFF que contienen nitrógeno (BFFn) y la orientación de su nitrógeno puede jugar un papel importante en la afinidad a el mineral óseo.⁵² La presencia de un átomo de nitrógeno en su cadena lateral les confiere mayor actividad anticorrosiva. Los BFF nitrogenados (BFFn) son drogas mucho más

⁵⁰ Fleisch Herbert. Department Of Pathophysiology, University Of Berne, Berne, Switzerland. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews* 19(1): 80

⁵¹ Ponte. Bisfosfonatos y patología oral i. Aspectos generales y preventivos. Op. Cit. pág. 397.

⁵² Russell R. G. G. & Watts N. B. & EbinF. H. o & Rogers M. J.. Mechanisms Of Action Of Bisphosphonates: Similarities And Differences And Their Potential Influence On Clinical Efficacy. *Osteoporos Int* (2008) 19:736

potentes que los BFF en la inhibición de la resorción ósea, que no contengan nitrógeno. Estos medicamentos también son conocidos como aminobifosfanatos.

53

El primer bifosfonato que se creó para aplicación clínica fue el etinodrato, conocido como el inhibidor más potente de la mineralización ósea. La experiencia clínica posterior demostró que constituye una desventaja con el tiempo con conduce a la osteomalacia. Por esta razón se crearon BFF de primera y segunda generación así como los BFFn que minimizan este efecto.⁵⁴

1. MECANISMO DE ACCION

Los BFF se unen a los minerales de la matriz ósea y se liberan lentamente conforme se va reabsorbiendo el hueso por los osteoclastos, que quedan expuestos de este manera a una mayor concentración de fármaco.

Su mecanismo de acción consiste en la interferencia de los procesos bioquímicos específicos de los osteoclastos, lo que impide la fijación celular a la superficie ósea de resorción, disminuyendo la reabsorción de los osteoclastos, induciendo a su apoptosis y evitando su formación a partir de la perdida de la actividad del borde festoneado y el ensamblado al citoesqueleto en precursores hematopoyéticos, afectando a los osteoblastos.⁵⁵

⁵³ *Fantasia John E., Dds.* Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. J Oral Maxillofac Surg 2009, Suppl 1. 67:53.

⁵⁴ Goodman Y Gilman. Las Bases Farmacologicas De La Terapeutica. México. 10ª Edición . Editorial Mc Graw Hill Interamericana Vol. II. 2001 pág.1755

⁵⁵ Lorenzo P., MorenA. o, Leza J.C.. Farmacología básica y clínica. Velázquez. Mexico. Editorial Panamericana. 2005 17ª edición pág. 688

Una vez en el interior de los osteoclastos, las cadenas determinan la potencia y eficacia del fármaco. En lo que induciría la apoptosis osteoclastica. Los BFF inducen la apoptosis de los osteoclastos mediante la inhibición de la biosíntesis de colesterol y de la vía del mevalonato, al inhibir la síntesis del farnesilpirofosfato. Estas alteraciones afectan la organización del citoesqueleto, el tráfico de vesículas y la formación del borde en cepillo osteoclástico.

Los BFF ejercen también acción sobre los osteoblastos, todavía no totalmente aclarada, pero se sabe que disminuyendo la apoptosis y estimulando la secreción de inhibidores del reclutamiento de los osteoclastos.

También se ha descrito un efecto antiangiogénico de los BFF mediante la inhibición de las células endoteliales, disminuyendo su proliferación e induciendo su apoptosis.⁵⁶

Los bifosfonatos tienen dos efectos biológicos fundamentales. La inhibición de la calcificación, cuando se administra en dosis alta y la inhibición de la resorción ósea.

Los BFF Inhiben la calcificación mediante la supresión de sales de fosfato de calcio sin ser destruido por enzimas, por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades con la mineralización ectópica. En la calcificación bloquea la transformación de fosfato de calcio amorfo en hidroxapatita, y retrasar la agregación de los cristales de apatita, retrasar la disolución de calcio cristales de fosfato. Cada BFF se une al fosfato de calcio de la hidroxapatita y es incorporado en el hueso. En la superficie son atrapados por nuevos cristales formados en la parte superior de ellos.

En la inhibición ósea se puede explicar en gran medida, , por los mecanismos celulares. Este último puede ser considerado en tres niveles: tisular, celular, y molecular. El efecto sobre la resorción ósea es esencialmente celular.

⁵⁶ Ponte , Bisfosfonatos Y Patología Oral. Op. Cit. pág 11:E397.

Nivel tisular. En este nivel, la acción de los bifosfonatos activos parece ser la misma para todos, es decir, una reducción del recambio óseo. Esto se demuestra por una disminución tanto en la resorción de hueso y la formación de hueso, los marcadores bioquímicos, y la morfología.⁵⁷

Nivel celular. Actúan en los osteoclastos inhibiendo su formación; y su adhesión. Disminuyen el número de osteoclastos en los huesos; reduciendo su duración de vida e inhibiendo su actividad de los osteoclastos. Los BFF son potentes inhibidores de la proliferación de los macrófagos, células que son del mismo linaje como los osteoclastos. En la serie hematopoyética, el efecto parece ser específicos para el linaje de los fagocitos mononucleares. Se ha demostrado que el efecto se produce en el último paso de la diferenciación celular. La segunda posibilidad sería una disminución de los osteoclastos adheridos a la matriz mineralizada. La tercera posibilidad es un acortamiento de la vida útil de los osteoclastos.⁵⁸

⁵⁷ Fleisch.. Bisphosphonates: Mechanisms Of Action. Op. Cit. pág. 86

⁵⁸ Idem Bisphosphonates: Mechanisms Of Action. pág 86

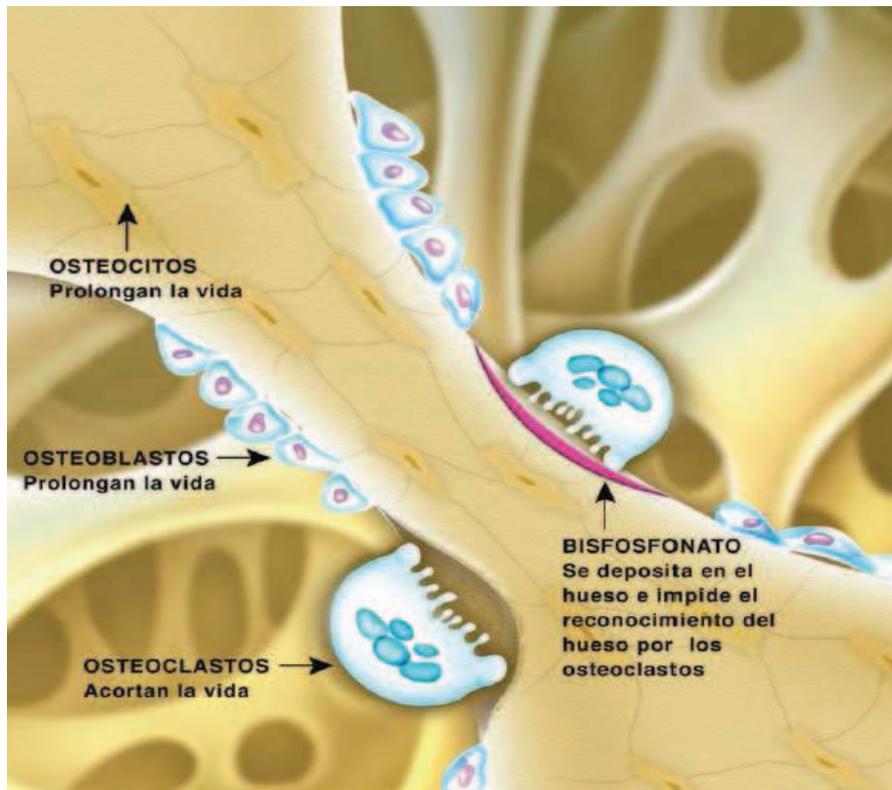


FIGURA 4. MECANISMO DE ACCION DE LOS BIFOSFONATOS⁵⁹

Los BFF inducen a los osteoclastos y macrófagos a una muerte celular programada es decir a la apoptosis. La concentración de los BFF también puede alcanzar valores muy altos en virtud de los osteoclastos, probablemente de 100 μm o más, es porque se depositan en estas células y se liberan a partir del mineral, en el pH ácido que secretan los osteoclastos y permanecen en el lugar.⁶⁰

Nivel molecular. Los acontecimientos que conducen a la inactivación de cualquiera de los osteoclastos o la formación de los mismos es disminuida por los BFF. Con sólo una única administración de estos compuestos pueden dar lugar a

⁵⁹ <http://www.gador.com/iyd/fao/fao41.pdf>

⁶⁰ Fleisch. Bisphosphonates: mechanisms of action. Op. Cit. pág 88

una sostenida inhibición de la resorción ósea. Esto sugiere que algunas células se ven afectadas durante un largo tiempo o más probablemente, que los bifosfonatos captados por el hueso se liberan en muy bajas cantidades con tiempo en áreas de alta remodelación, lo que afecta reabsorción a nivel local. Los osteoblastos expuestos al los BFF, a solo 5 minutos en concentraciones muy bajas de estos medicamentos están siendo estimulados a aumentar la liberación de un inhibidor de la contratación de los osteoblastos.

Se cree que al menos algunos de los bifosfonatos causan apoptosis a través de un mecanismo que implica prenilación de las proteínas.⁶¹

Los Bisfosfonatos deprimen la función de los monocitos e, inhiben la acción mitógena sobre los monocitos mononucleares y en la respuesta linfoblástica, también sobre el efecto de los linfocitos T, inhibe las actividades migratorias de macrófagos, inhiben la proliferación de la de células mononucleares en sangre periférica inducida por diversos medios. Hay una disminución en la alteración de la formación de anticuerpos y de hipersensibilidad retardada e inmediata, inhibición pasiva de anafilaxia cutánea, atrofia del timo, la desaparición de macrófagos, desaparición de los las células asesinas naturales, y respuesta disminuida de los linfocito T.

Inhiben la resorción ósea local y el cartílago, preservar la arquitectura de las articulaciones y disminuye la reacción inflamatoria.

En las células tumorales los bifosfonatos inhiben la resorción ósea inducida de diversos tumores. Esto generalmente se explica por la cualidad que tienen los BFF en la inhibición de la de resorción ósea. Limita la resorción del hueso en la zona que ha sido destruida por la metástasis. Los BFF no parecen inhibir

⁶¹ Fleisch. Bisphosphonates: mechanisms of action. Op. Cit. pág. 88

directamente la multiplicación de las células tumorales. Y se a probado que los BFF pueden inhibir la adherencia de las células tumorales in vitro.⁶²

2. FARMACOCINETICA

En el plasma se une a las proteínas, por el cual esta unión varía entre los compuestos. Una vez en la sangre, los bifosfonatos desaparecer muy rápidamente, principalmente a los huesos. La suposición de que los BFF no son secretados activamente en el riñón ya que es probablemente incorrecta debido a el hecho de que se caracterizan por una rápida y fuerte unión a de los cristales de hidroxapatita.

En general se pensaba que el depósito de BFF era en aquellos lugares dentro del hueso donde se forma hueso nuevo. Pero se a comprobado que se deposita en los osteoclastos. La distribución de la cantidad depositados en la formación de hueso y sitios de resorción ósea, depende de de la cantidad de BFF administrados.

Cuando se administra en pequeñas cantidades se depositan en su mayoría en los osteoclastos mientras que las grandes cantidades van al hueso recién formado y los sitios de resorción ósea. Una vez que los BFF son anclados en el tejido óseo se liberan sólo cuando el hueso se destruye.⁶³

Los bifosfonatos no son metabolizados en vivo. y alrededor del 50 % de la dosis se acumula en lugares de mineralización ósea donde permanece incluso

⁶² Herbert. Bisphosphonates: mechanisms of action. Op. Cit. pág, 91

⁶³ Idem Fleisch.. Bisphosphonates: mechanisms of action. pág 92

durante meses o años asta que el hueso es reabsorbido. El fármaco libre se excreta sin cambios por el riñón.⁶⁴

3. INDICACIONES

Los BFF están indicado para la disminución de complicaciones óseas en pacientes con cáncer de mama, mieloma múltiple, para el tratamiento de la enfermedad de Paget, metástasis osteolíticas, resorción ósea relacionada con tumores metastásicos del hueso, mieloma múltiples; tratamiento de la hipercalcemia de malignidad, tratamiento y prevención de la menopausia, tratamiento de la osteoporosis, adenocarcinomas de colón, pulmón, próstata y otros tumores sólidos asociados con metástasis de hueso. Algunos de estos medicamentos, y en niveles específicos, también puede inhibir la angiogénesis y tener efectos antitumorales directos, por lo tanto, el aumento de el uso de estos fármacos en el tratamiento de un selecto grupo de de los pacientes de cáncer.⁶⁵

Los BFF también disminuyen la pérdida de hueso y aumenta la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y la osteoporosis inducida por corticoides que provocan pérdida de masa ósea. El alendronato y tiludronato previenen la pérdida ósea en las mujeres postmenopáusicas y sanas.⁶⁶

Las drogas más utilizadas en la prevención y terapia de osteoporosis es el aledronato, risendronato, ibandronato y clodronato. El pamidronato y el Zoledronato son utilizados en la profilaxis de las complicaciones óseas y en la hipercalcemia asociada al mieloma múltiple y la enfermedad ósea como Paget y

⁶⁴ Dale M. M; Ritte J. M. r. Farmacología. España. Editorial Esevier. 6ªedición. 2008 pág.467

⁶⁵ . Fantasia. Bisphosphonates What The Dentist. Op. Cit. pág 53

⁶⁶ Fleisch. Bisphosphonates: mechanisms of action. Op. Cit. pág. 83

enfermedades metastásicas causada por cáncer de mama y de próstata. Todas estas sustancias químicas se caracterizan por una alta potencia y la selectividad.

67

LOS USOS FRECUENTES DE LOS BIFOSFONATOS
<ul style="list-style-type: none">• Prevención y tratamiento de osteoporosis en mujeres en postmenopausia.• Aumento de masa ósea en hombres con osteoporosis• Tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides• Tratamiento de enfermedad de Paget• Hipercalcemia de malignidad y metástasis de tumores óseos en hueso (ejemplo: cáncer de mama, próstata, otros tumores sólidos)• Lesiones osteolíticas de mieloma múltiple

TABLA 1. USOS FRECUENTES DE BIFOSFONATOS ⁶⁸

4. CLASIFICACIÓN

La primera generación de los bifosfonatos no son nitrogenados como el Etidronato y Clodronato. Estos medicamentos fueron aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la osteoporosis. La segunda generación de Bifosfonatos son nitrogenados y su mecanismo de acción es

⁶⁷ Ruggiero. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw . Op. Cit. pág.15

⁶⁸ Fantasia. Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. Op. Cit. pág. 55.

diferente se caracterizan por su mayor afinidad a el hueso y su potencia antiresortiva.⁶⁹

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CASA COMERCIAL	POTENCIA RELATIVA
Pamidronato	Aredia®	Intravenosa	Novartis	100
	Linoten®		Mayne	
	Pamifos®		Madaus	
Ácido zoledrónico	Zometa®	Intravenosa	Novartis	100.000
	Aclasta®		Novartis	
Alendronato	Fosamax®	Oral	Merck	1.000
	Adronat®		Abello	
	Fosavance®		Merck	
Etidronato	Didronel®	Oral	Procter-Gamble	1
	Difosfen®		Rubio	
	Osteum®		Viñas	
Risedronato	Actonel®	Oral	Proctor-Gamble	5.000
	Acrel®		P&G Pharmaceuticals	
	Losentra®		Aventis	
Tiludronato	Skelid®	Oral	Sanofi	10
Ibandronato	Boniva®	Oral	Roche	10.000
	Bonviva®	Intravenoso	Roche	

TABLA 2. PRINCIPALES BIFOSFONATOS, VIA DE ADMINITRACION Y POTENCIA RELATIVA ⁷⁰

⁶⁹ Ruggiero. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Op. Cit. pág. 16

⁷⁰ Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los axilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (secom). <http://www.secom.org/common/viewBlob.aspx?ID=860>

5. EFECTOS ADVERSOS:

Se debe tener precaución con todos los BFF en su administración vía intravenosa en grandes cantidades. Puesto que la inyección rápida ha llevado a la insuficiencia renal. La administración oral de BFF, puede ir acompañada de efectos secundarios gastrointestinales tales como náuseas, dispepsia, vómitos, dolor gástrico, diarrea, y algunas úlceras gástricas, erosiones, esofagitis y estenosis esofágica.

Tras la administración intravenosa, hay un cuadro de fiebre transitoria de no más de 24 a 48 horas que a veces se acompaña de síntomas como de gripe. Los efectos secundarios generales de los BFF intravenosos son similares a los de los orales, y se han descrito algunos casos de flebitis febrícula transitoria y escalofríos así como un síndrome pseudogripal en los dos primeros días.

Se han referido casos de hipocalcemia, habitualmente asintomática, tras altas dosis de BFF.⁷¹

Lamentablemente, cuando se administra en dosis de aproximación de los que inhibir la calcificación de los tejidos blandos, los BFF pueden afectar de la mineralización de los tejidos normales, como el hueso calcificado y el cartílago y, cuando se administra en cantidades más altas, se afecta la dentina, el esmalte, y el cemento. En el este último caso, su administración puede llevar a una reducción de la fuerza de extracción.⁷²

⁷¹ Ponte, Bisfosfonatos y patología oral i. Aspectos generales y preventivos. Op. Cit. pág. E397

⁷² Fleisch. Bisphosphonates: mechanisms of action. Op. Cit. pág. 93

III. OSTEONECROSIS MAXILAR RELACIONADA A BIFOSFONATOS

1. FISOPATOLOGIA DE OSTEONECROSIS MAXILAR RELACIONADOS A BIFOSFONATOS

Antes de la década de 1990, los BFF son usados como un modo popular en el tratamiento de enfermedades óseas osteolíticas y la osteoporosis. En el 2003 en el centro médico de Long Island Jewish y la Universidad de Miami fueron las únicas instituciones que reportaron las complicaciones de los BFF con 30 casos recolectados publicados en revistas médicas. No fue hasta 2005 que una serie de casos y estudios fueron reportados en la literatura médica, que proporcionaron una estimación del impacto de este acontecimiento en la población en riesgo. En mayo de 2006 se publicaron mas de 60 casos de osteonecrosis maxilar causada por el uso de BFF en la revista *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*⁷³

La sociedad Americana de Hematología reporto que la incidencia de osteonecrosis maxilar relacionada a BFF es de 1.8% por vía oral y 12% en pacientes que reciben BFF por vía intravenosa. Los BFF intravenosos requieren de 82 meses en contraste con los BFF orales que es de 45.8 meses para desarrollar osteonecrosis maxilar y una dosis mas altas de 12 a 50 veces.⁷⁴ El tiempo medio entre el primer uso de bifosfonatos y la exposición ósea necrótico depende del medicamento, variando de 9 meses a 3 años, pudiendo estar asociado a cuadros dolorosos, movilidad dentaria y fistulas.⁷⁵ La osteonecrosis de

⁷³ Ruggiero. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw . Op. Cit. pág. 17

⁷⁴ Thumbigere-Math, Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: clinical feature, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. Op. Cit. pág.1910

⁷⁵ Jaimes Miguel, De Miranda Chaves Netto Henrique Duque; Olate Sergio; Das Graças Maria Miranda Chaves Alfonso; De Albergaria Barbosa José Ricardo. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. Consideraciones sobre su tratamiento. *Int. J. Morphol.*,26(3):685, 2008.

la mandíbula ha sido identificada como efecto adverso de los BFF que contienen nitrógeno.

La mayor incidencia de la ONM es en mujeres que en varones esto podría deberse a una exposición más prolongada a la terapia oral con BFF en a osteoporosis y una mayor incidencia de cáncer de mama. Los bifosfonatos intravenosos se convirtieron en una terapia estándar para el control de complicaciones en las enfermedades ósea metastásica, como el dolor, la compresión local, fracturas espontáneas, la hipercalcemia y en algunas ocasiones para la osteoporosis. La incidencia de esta complicación tuvo un crecimiento importante de pacientes, especialmente con cáncer, mieloma múltiple con o metástasis de cáncer de mama, cáncer de próstata o cáncer de riñón.⁷⁶

La Osteonecrosis maxilar (ONM) se define cómo una lesión con exposición de hueso necrótico con cicatrización de más de 8 semanas en sanar en pacientes que usan de BFF o con antecedentes de irradiación en cabeza y cuello. La osteonecrosis por bifosfonatos es causada por una sobre infección de tejido óseo y ausencia de la remodelación ósea, por lo tanto el hueso se condensa formando secuestros óseos y la hipertrofia posterior. Estas lesiones se pueden desarrollar espontáneamente después de un procedimiento dentoalveolar y pueden ser asintomáticas o dolorosas con secreción purulenta, inflamación, movilidad dental y parestesia.⁷⁷

Desde un punto de vista patológico, la ONM, comienza en el hueso, en tejido conectivo no diferenciado, en la pared de vasos de Havers, y en los espacios de la médula ósea. El proceso de crecimiento hacia la corteza hueso y el periostio, induce a la presencia de varios aspectos concurrentes anatomopatológico de la lesión. La osteólisis asociada al con exudación a un débil

⁷⁶ Borgioli, Biphosphonates related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. Op. Cit. pág.220

⁷⁷ Thumbigere-Math, Bisphodphanate related osteonecrosis of the jaw: clinical feature, risk factors, management, and tratment outcomes of 26 patients. Op. Cit. pág.1905.

crecimiento de tejido de granulación, osteonecrosis con lentitud progresiva y secuestro; supuración intra oral y extra oral con presencia de fístula.⁷⁸

En la ONM el hueso necrótico se caracteriza por la ausencia de osteocitos que es el sello distintivo de esta patología. Este hueso es esclerótico, necrótico y expuesto a la cavidad oral por lo cual se adhieren restos bacterianos a la superficie expuesta. Los osteoclastos suelen estar ausentes, esto puede ser debido a la apoptosis de osteoclastos causado por los BFF. Los tejidos blandos adyacentes son de tejido de granulación con o sin formación de absceso.⁷⁹

La teoría principal señala que la ONM estaría facilitada por el cese de la remodelación ósea debido al bloqueo del efecto inhibitor sobre los osteoclastos.⁸⁰ Tras la administración de BFF, el número de osteoclastos multinucleados en la superficie del hueso a menudo aumenta inicialmente, a pesar de la resorción ósea reducida, sin embargo, las células son inactivas. Es sólo más tarde, después de la administración crónica, que el número de osteoclastos, disminuye. Los BFF inhiben la actividad enzimática en los osteoclastos, inhibiendo tanto la disolución como la degradación del colágeno, inhibe a su vez la diferenciación de los osteoclastos; y en mayores concentraciones, pueden inducir a los osteoclastos a su apoptosis. Los BFF concentran en gran cantidad en los huesos maxilares, ya que tienen un mayor aporte sanguíneo que otros huesos y un intercambio óseo más rápido, relacionados con su gran actividad y con la presencia de los dientes. Esta circunstancia unida a la aparición frecuente de patologías dentales, tratamientos odontológicos y la fina mucosa que recubre el hueso maxilar, explicarían por qué esta condición osteonecrotica se manifiesta especialmente en estos huesos.⁸¹

⁷⁸ Borgioli. Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. Op. Cit. Pág. 220

⁷⁹ Fantasia. Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. Op. Cit. pág.56.

⁸⁰ Ponte. Bisfosfonatos y patología oral . Aspectos generales y preventivos. Op.Cit. pág:E398.

⁸¹ Ponte. Bisfosfonatos y patología oral . Aspectos generales y preventivos. Op.Cit. pág:E398

La hipótesis básica es la remodelación de la mandíbula. Es considerablemente mayor en la mandíbula en comparación con otras zonas esqueléticas a su vez esta remodelación es intracortical y es de 10 a 20 veces superior que dentro de la corteza de la cresta iliaca y huesos largos. Esto probablemente desempeña un papel en la fisiopatología de la ONM por BFF y sus efectos sobre la remodelación ósea intracortical de la mandíbula. El proceso es más común en la mandíbula, pero la maxila también puede ser afectada. Y algunos pacientes pueden presentar osteonecrosis multifocal. La osteonecrosis espontánea puede afectar el paladar y torus palatino.⁸²

Un aspecto importante de la inhibición de la remodelación ósea es la hipótesis de que gran parte de la atención de los BFF se ha centrado en la pre-hueso existente, que puede no ser el sitio real de interés. Similar a la curación de la fractura que en presencia de los BFF el callo óseo tarda en aparecer o después de una extracción dental la fase inicial de la cicatrización no es remodelada de manera oportuna y esto a su vez provoque ONM.

La otra hipótesis etiopatogénica se basa en evidencias experimentales, según las cuales los BFF potentes también inhiben la neoangiogénesis capilar, disminuyendo la formación de capilares e inhibiendo los factores de crecimiento endoteliales, para evitar la vascularización de los tumores en crecimiento y en consecuencia favoreciendo la necrosis avascular y la ONM como efecto secundario. Sin embargo, esta no debe ser la única causa ya que no se ha asociado a la utilización de otras drogas antiangiogénicas más potentes que los BFF. Se han descrito casos de ONM asociados a BFF tanto en pacientes que tomaban la medicación durante años como durante unas pocas semanas.⁸³

Un posible efecto de los BFF puede ser sobre el flujo sanguíneo. Dada su alta remodelación, en la mandíbula se cree que el flujo sanguíneo es alto. Los únicos datos sobre el flujo de sangre en mandíbula muestran que el flujo

⁸². Fantasia. Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. Op. Cit. pág:55.

⁸³ Ponte. Bisfosfonatos y patología oral . Aspectos generales y preventivos. Op. Cit. pág. E397.

sanguíneo en esta zona es similar al de los huesos largos. Por lo tanto si disminuye la remodelación por los BFF, la demanda de sangre será también menor y los vasos se harán cada vez más pequeños y menos capaces de adaptarse a las demandas de perfusión del hueso después de una extracción dental o en una infección.⁸⁴

En la ONM hay una presencia casi total de *Actinomyces*. La mayoría son *Actinomyces israelii*. Se han encontrado más destacados más de 500 bacterias en la microflora oral. A través de su formación de un biofilm del hueso, el diente y la superficie de la mucosa hace que el *Actinomyces* permanezca y pueda provocar una infección y posterior la ONM. Las bacterias y los fibroblastos tienen la capacidad de reabsorber hueso independientemente de los osteoclastos y liberan ácidos y proteasas.

La disminución de calcitriol, que a veces se observan en grandes cantidades cuando el Etidronato es administrado, va acompañado de una disminución en la absorción intestinal de calcio, y un inhibición secundaria de la mineralización. La disminución representa un mecanismo homeostático de calcio que se adapta intestinal de absorción a las necesidades del organismo para mantener la homeostasis del calcio.⁸⁵

El sello distintivo de la osteonecrosis maxilar es la exposición manifestada después de una intervención dental. Especialmente cuando los BFF se acumulan en el hueso y tienen un efecto directo en el epitelio oral, inhibiendo la cicatrización correcta del tejido. Causado por extracciones dentales o algún otro tarumá.⁸⁶

⁸⁴ Allen Matthew R., PhD, and B. Burr David, PhD. The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. *J Oral Maxillofac Surg* 67:67, 2009, Suppl 1

⁸⁵ Fleisch. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Op.Cit.* pág 81.

⁸⁶ Allen, The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data.61.

Las lesiones ocurren frecuentemente en la mandíbula en la región postero lingual que en el maxilar, esta teoría es debido a que en esta zona la vascularidad es menor, es mas prominente la zona y es mas susceptible a traumatismo.⁸⁷

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AACOM) declaró que la enfermedad, no es visible hasta que las lesiones orales a los cuadros clínicos más graves, tales como la presencia de secuestro óseo y complicaciones osteolíticas. La AACOM dividió en dos grupos a los pacientes. En pacientes tratados con BFF sin hueso expuesto pacientes con riesgo de desarrollar ONM, y los pacientes con ONM hueso expuesto y necrótico.

Un pequeño número de casos, pero significativos han mostrado lesiones similares en los pacientes sin cáncer que estaban siendo tratados para osteoporosis.⁸⁸

Estos medicamentos permanecen en el hueso por muchos años.⁸⁹

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La zona con osteonecrosis puede permanecer asintomática durante semanas o meses y tan solo mostrarse como una zona de la mandíbula o el maxilar con exposición ósea con progresión a la formación de un secuestro óseo. El hueso necrótico en áreas expuestas causa dolor debido a la inflamación aguda de los

⁸⁷ Thumbigere-Math, Bisphodphanate related osteonecrosis of the jaw: clinical feature, risk factors, management, and tratment outcomes of 26 patients. 1901

⁸⁸ T. Grbic John, Landesberg Regina, Shou-Qing Trial Research Group Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture the Health Outcomes Reduced Incidence With Hua, Delmas Pierre D., Eriksen Erik F. and for Leung, Casas Noemi, Recknor Christopher P., Ye Lin, Mesenbrink Peter, Ian R. Reid, Ping-Chung. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc* 2008;pág.33

⁸⁹. *Fantasia*.. Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. Op.Cit. pág. 53

tejidos blandos circundantes. La mucosa se torna de un color rojizo, hay inflamación sangrado y dolor en gran medida. Los dientes cerca del hueso a menudo están involucrados y una local linfadenopatía reactiva móvil puede ser notada.⁹⁰

Se presenta de una manera típica, como en extracciones simples que no sanan en menos de 8 semanas, presencia de una o varias lesiones ulceradas exposición de hueso con secuestros óseos, inflamación localizada autolimitada en su tamaño, con dolor o sin dolor, parestesia y secreción purulenta.⁹¹

El hueso desvitalizado es característico de la ONM esta característica puede ser precedida de dolor y vagas dolencias en la región afectada. En la ONM hay inflamación e infección esto se observó en los casos avanzados y son las razones más importantes para las características sintomáticas de ONM. La fractura patológica, fístula cutánea oral, fístula antroral o la formación de fístulas nasales pueden ocurrir en casos muy avanzados de ONM.⁹²

La AAOMS aprobó en el 2007 la clasificación clínica de la ONM propuesta por Ruggiero, revisada y modificada por la misma AAOMS en el 2009.

⁹⁰ Del Castillo Pardo De Vera J.L., García De Marcos, Arroyo Rodríguez J.A. S., Galdeano Arenas M., Calderón Polanco. J. Osteonecrosis De Los Maxilares Asociada al Empleo De Bifosfonatos. Rev Esp Cir Oral Y Maxilofac 2007;29,5 (Septiembre-Octubre):298

⁹¹ Ruggiero. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (brnj): initial discovery and subsequent development. Op. Cit. pág.14.

⁹² Fantasia. Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. Op. Cit. pág.55

ESTADIOS DE PACIENTES QUE TOMAN BIFOSFANATOS Y SU RIESGO DE OSTEONECROSIS (REVISADO POR LA AAOMS EN EL 2009) ⁹³		
En riesgo	No aparente exposición clínica de hueso necrótico, asintomático, pacientes tratados con bff vía intravenosa, inyectables u orales.	
Estadio 0	No hay evidencia clínica de hueso necrótico expuesto pero hay síntomas no específicos. Hay hallazgos radiológicos sospechosos de una posible onm.	
Estadio 1	Exposición de hueso necrótico asintomático y no hay evidencia de inflamación o infección.	
Estadio 2	Exposición de hueso necrótico asociado con dolor, eritema e inflamación o infección con o sin drenaje purulento.	
Estadio 3	Exposición de hueso se extiende más allá de la región del hueso alveolar que resulta en fractura patológica, pacientes con dolor, inflamación o infección, fístula extraoral, oroantral con comunicación oral, nasal. Osteolisis se extiende hasta el borde inferior del suelo del seno maxilar.(3/55)	

⁹³ Idem. pág.55

3. CARACTERÍSTICAS RADIOLOGICAS

Las radiografías panorámicas, periapicales, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RM), y la gammagrafía ósea nuclear se encuentran entre las modalidades de imagen que se pueden utilizar para ayudar a identificar la extensión de la enfermedad, terapéuticas, y supervisar la respuesta al tratamiento.⁹⁴

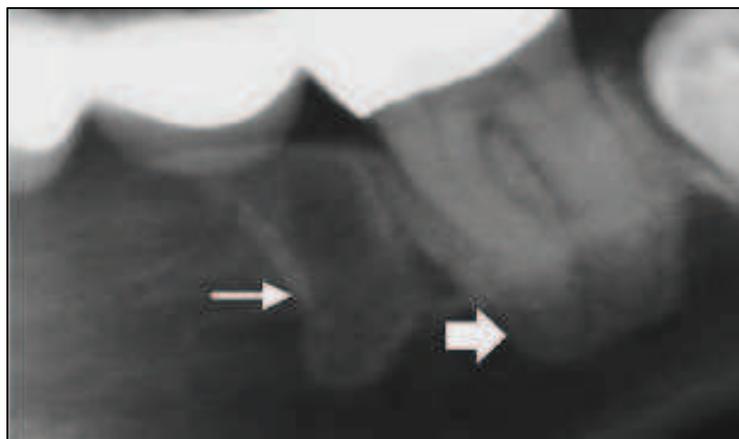


FIGURA 5. RADIOGRAFIA PERIAPICAL. ZONA RADIOLUCIDA EN PACIENTE QUE USA BIFOSFONATOS

97

Estas herramientas de diagnóstico son también importantes en el diferencial de diagnóstico de otros procesos patológicos que pueden ser responsable de los signos clínicos y la presentación de síntomas de ONM.⁹⁵

El efecto de los BFF es en la inhibición de los osteoclastos, este efecto de incrementar su densidad ósea puede dar un aspecto más radiodensos al hueso afectado. Este efecto es sistémico y afecta los maxilares de manera uniforme, sin

⁹⁴ Arce Kevin, DMD, MD, Assae Leon A. I, DMD, Weissman Jane L., MD, and Markiewicz Michael R., DDS, MPH. Imaging findings in bisphosphonate-related. Osteonecrosis of jaws. J Oral Maxillofac Surg 67:75, 77, 2009, Suppl 1

⁹⁵ Arce. Imaging findings in bisphosphonate-related. Osteonecrosis of jaws. Op.Cit.pág.76.

cambios estará presente en la arquitectura del hueso produciendo patologías focales. Dado que la osteonecrosis progresa y el hueso queda expuesto, con exposición en los tejidos, la colonización bacteriana precede y la desmineralización del hueso expuesto puede ocurrir. Algunos hallazgos radiográficos pueden ser leve exposición en el reborde alveolar con engrosamiento de la lámina dura, secuestros óseos, por lo general se caracteriza por fragmentos escleróticos y moteados, rodeados de un contorno radiolúcido. Este hallazgo podría dar la razón clínico para tratar la ONM con secuestrectomía. En la enfermedad avanzada se evidencia el estrechamiento del canal mandibular esto da como consecuencia a la parestesia. La evolución de la ONM puede observarse otros hallazgos radiológicos asociados con el uso de BFF incluyen las tomas de extracción que no se llenan con hueso en el marco de tiempo previsto. Los hallazgos radiológicos de ONM no son específicos de esta lesión y se encuentran en otras condiciones tales como osteomielitis, osteorradionecrosis, metástasis de cáncer, y enfermedad de Paget .⁹⁶



FIGURA 6. RADIOGRAFIA PANORAMICA. PATRON MOTEADO EN LA ZONA EDENTULA.⁹⁷

La inflamación y la infección que le precede se manifiestan muy tenues, los cambios son notados a la exploración oral radiografías y con mas detalle con tomografía computarizada y estudios de resonancia magnética.⁹⁸

⁹⁶ Fantasia, Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. Op.Cit. pág.53

⁹⁷ Del Castillo Pardo De Vera, Osteonecrosis De Los Maxilares Asociada al Empleo De Bifosfonatos. Op. Cit. pág.301

En la tomografía computarizada se puede observar osteoesclerosis, alteración trabecular, secuestros de más de 15 mm, presencia de nuevo hueso.⁹⁹



FIGURA 7. TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA. NECROSIS EN LA ZONA RETROMOLAR DE LA MANDIBULA. VISTA CORONAL.¹⁰⁰

En la resonancia magnética (RM) permite la evaluación de la médula ósea, alrededor de los tejidos blandos, haces neurovasculares, y linfadenopatías. La RM se ha convertido en el diagnóstico más preciso para la detección de la osteonecrosis debido a que una alta especificidad y sensibilidad. La gammagrafía nuclear se usa para pacientes con ONM asintomáticos y sintomáticos. Se realiza con tecnecio-99 (Tc99M).¹⁰¹

⁹⁸ Fantasia. Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. Op.Cit.pág. 56.

⁹⁹ Arce Imaging findings in bisphosphonate related. Osteonecrosis of jaws. Op. Cit. pág 78

¹⁰⁰ Arce, Imaging findings in bisphosphonate-related. Osteonecrosis of jaws. Op.Cit.pág.82.

¹⁰¹ Idem Imaging findings in bisphosphonate-related. Osteonecrosis of jaws. Pág. 82

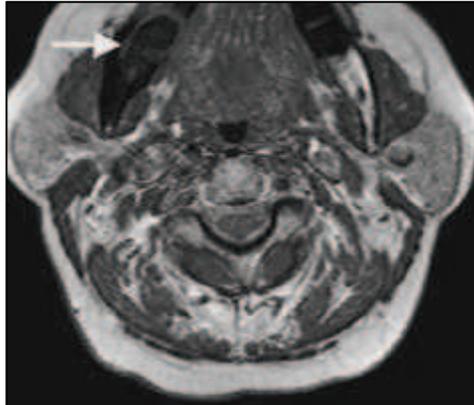


FIGURA 8. RESONANCIA MAGNETICA. NECROSIS EN LA ZONA RETROMOLAR DE LA MAXILA. VISTA APICAL.¹⁰²

4. FACTORES DE RIESGO

En la experiencia clínica y en estudios epidemiológicos han mostrado un incremento en el riesgo de desarrollar ONM en pacientes con tratamiento de BFF al recibir estos medicamento por vía intravenosa y un menor riesgo por vía oral.. El dentista debe ser consciente de la relación con los pacientes que actualmente reciben o que previamente hayan recibido BFF para determinar el riesgo que tienen y un diagnóstico oportuno.¹⁰³

La extracción dental es un factor de riesgo para la ONM .En este fracaso en la cicatrización de los tejidos planos dan lugar a la exposición de hueso que se convertirá en tejido necrótico. La inhibición en la remodelación ósea causada por los BFF se debe a las diferentes potencias y afinidades de los medicamentos. Se sabe que su efecto en la remodelación ósea puede deberse a su dosis y tiempo

¹⁰² Idem. Imaging findings in bisphosphonate-related. Osteonecrosis of jaws. Pág 82

¹⁰³ *Fantasia* Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. Op. Cit.pág

de tratamiento en los pacientes. Por lo tanto los pacientes con cáncer son más propensos a la ONM .¹⁰⁴

En el 2006, la AACOM documentó que los cirujanos que reportaron una incidencia constante de ONM, que depende del tiempo de tratamiento con BFF junto con otros factores de riesgo relacionados, dientes con patologías así como hueso alveolar.¹⁰⁵

La potencia de estas moléculas, junto con su administración por vía intravenosa en pacientes oncológicos en dosis altas constituyen es la base para la alta incidencia de ONM. En comparación con de pacientes tratados con osteoporosis para la prevención de fracturas.

Otro posible factor de riesgo en el desarrollo de ONM es la afinidad por los cristales de hidroxiapatita por la aminobifosfonato, como el zoledronato que muestra una mayor afinidad frente a otras moléculas de este grupo.

La AACOMS ha señalado a otros posibles factores de riesgo para ONM en pacientes con inicio, de terapia con corticosteroides sistémicos, el humo, el alcohol, las malas condiciones de higiene oral, quimioterapia, radioterapia, diabetes y enfermedades de coagulación de sangre.

Los factores locales son tratamientos quirúrgicos orales, lesiones, y una presión excesiva de la prótesis removibles en la delgada mucosa.¹⁰⁶

Los factores de riesgo para desarrollar la osteonecrosis maxila causada por bifosfantatos los podemos clasificar de la siguiente manera:

¹⁰⁴ Allen, . The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data.:Op. Cit. pág.62

¹⁰⁵ Borgioli. Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations.Op. Cit. Pág 221.

¹⁰⁶ Borgioli, Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. Op. Cit. pág. 21

Factores relacionados con el fármaco

- Potencia del BF: el ácido zoledrónico (Zometa®) es uno de los BF sistémicos más empleado en la actualidad y es unas 850 veces más potente que pamidronato. Este último es más potente que los administrados vía oral.
- Duración: tratamientos muy prolongados parecen asociarse a un aumento del riesgo de osteonecrosis.

Factores locales

- Cirugía oral: exodoncias, cirugía periapical, cirugía periodontal, colocación de implantes dentales y una presión excesiva de la prótesis removibles en la delgada mucosa.¹⁰⁷
- Factores anatómicos: torus palatinos y/o linguales. La necrosis suele presentarse más frecuentemente a nivel mandibular que maxilar (2:1) y sobre todo en zonas óseas más prominentes.
- Patología oral: procesos traumáticos, inflamatorios o infecciosos a nivel dental y/o oral.

Factores demográficos y sistémicos

- Edad: casos de mieloma múltiple y recibiendo BFF el riesgo aumenta un 9% con cada década.
- Raza: más frecuente en la caucásica.¹⁰⁸
- Tipo de proceso oncológico: mayor riesgo en casos de mieloma múltiple seguido por cáncer de mama. Osteopenia, osteoporosis asociada al proceso oncológico o osteoporosis de la menopausia.

¹⁰⁷ Idem. Borgioli. Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. pág. 21

¹⁰⁸ Del Castillo Osteonecrosis De Los Maxilares Asociada al Empleo De Bifosfonatos. Op. Cit. pág. 29

- Factores sistémicos: señalados por la AACOMS son el tratamiento corticoesteroides, diabetes, tabaco, alcohol, mala higiene oral, enfermedad periodontal, radioterapia en cabeza y cuello, coagulopatías y quimioterapia concomitante.¹⁰⁹

¹⁰⁹ *Idem.* Osteonecrosis De Los Maxilares Asociada al Empleo De Bifosfonatos.pág.29

IV.MANEJO DE PACIENTE CON TRATAMIENTO DE BIFOSFANATOS EN LA CONSULTA DENTAL

El tratamiento dental preventivo y la prevención de los traumatismos dentoalveolares en los pacientes en la búsqueda de riesgo resultó en una disminución de 5 veces en la aparición de ONM.

Se le debe realizar una buena historia clínica a los pacientes y deben ser consultados sobre enfermedades como osteoporosis, cáncer con metástasis, mieloma múltiple, enfermedad de Paget, y el uso de BFF.¹¹⁰

En un estudio hecho por el Centro Médico de Long Island Jewis se demostró que después de la interrupción de BFF el estado de su enfermedad era estable o mejora en un 74% a 92%¹¹¹

1. MANEJO PREVIO AL INICIO DE EL TRATAMIENTO CON BIFOSFANATOS

Tan pronto como el especialista decida el tratamiento con BFF el paciente debe ser remitido a un odontólogo o cirujano maxilofacial para la realización de una exploración exhaustiva de la cavidad oral y del estado dental.¹¹²

Se recomienda hacer un examen dental general de rutina incluyendo radiografías panorámicas para detectar posibles infecciones dentales y periodontales. Si en la terapia con BFF hay riesgo de complicaciones que involucren piezas dentales en mal estado extraerlas, y realizar cirugías con

¹¹⁰ Fantasia, Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. Op. Cit. pág 53

¹¹¹ Ruggiero. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (brnj): initial discovery and subsequent development. Op. Cit. pág.17

¹¹² Del Castillo. Osteonecrosis De Los Maxilares Asociada al Empleo De Bifosfonatos. Op. Cit. pág. 303

supervisión de la cicatrización total antes de iniciar el tratamiento. La interrupción de los BFF debe ser hecha por el oncólogo en conjunto con el cirujano maxilofacial u otro especialista dental. Se debe evitar cualquier procedimiento quirúrgico que involucre a la mandíbula.

Sugerencias odontológicas preventivas antes del inicio del tratamiento:

1. Eliminar absesos dentarios que involucren al periodonto.
2. Rehabilitación funcional y endodóntica de dientes dañados.
3. Profilaxis dental, control y restauración de caries.
4. Debe evitarse en estos pacientes la colocación de implantes osteointegrados, ya que el riesgo de producirse la osteonecrosis en la zona de implantación es elevada.
5. Educar al paciente en maniobras de higiene.
6. Sugerir visitas a el su medico dental para inspección de cavidad oral, para dar seguimiento a cambios en la arquitectura oral.¹¹³

La administración de antibióticos de manera profiláctica antes de los procedimientos odontológicos no invasivos no está indicada, pero sí se recomienda en el caso de someterse a algún procedimiento dental invasivo o quirúrgico.¹¹⁴

¹¹³ Appendix 11: Expert Panel Recommendation for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. Novartis pharmaceuticals corporation.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095b2_02_12-novartis-zometa-app-11.pdf

¹¹⁴Del Castillo. Osteonecrosis De Los Maxilares Asociada al Empleo De Bifosfonatos. Op. Cit. pág. 303

2. MANEJO DE PACIENTE QUE ACTUALMENTE RECIBEN TERAPIA CON BIFOSFONATOS:

2.1 Pacientes asintomáticos con BFF por vía intravenosa:

El oncólogo debería de enviar a el pacientes a visitas frecuentes con es especialista dental para revisión de la estructura bucal en ella se buscaran exposiciones óseas en las localizaciones más frecuentes y se realizarán pruebas radiológicas para poner en evidencia imágenes de osteolisis, osteoesclerosis, aumento del espacio periodontal o de la furca.

Sugerencias odontológicas para realizar en pacientes asintomáticos con uso de BFF por vía intravenosa:

1. Las piezas dentales cariadas que no puedan ser restauradas no deben ser extraídas, y si es necesario realizarlas se hará sección de la corona y el tratamiento endodóntico de las raíces
2. En el caso de piezas dentales con ligera movilidad se intentará ferulizar con acrílico.
3. En piezas con mayor movilidad y/o con un quiste apical o un absceso periodontal aumenta el riesgo de desarrollar necrosis, y se debe extraer la pieza bajo tratamiento antibiótico.
4. Deben ser revisadas todas las prótesis, rebajando las zonas en las que se produzca una excesiva presión o roce, ajustándolas periódicamente.
5. Todos los procedimientos quirúrgicos que impliquen al hueso como la extracciones de piezas dentarias, la extirpación de torus, la cirugía periodontal o la colocación de implantes osteointegrados deben ser evitados.¹¹⁵

¹¹⁵. Del Castillo. Osteonecrosis De Los Maxilares Asociada al Empleo De Bifosfonatos. Op. Cit. pág:303

6. En los pacientes bajo tratamiento con BFF se recomienda plantear un programa continuo de vigilancia cada 3 o 4 meses con control de placa y medidas higiénicas estrictas.¹¹⁶
7. En estos pacientes se seguirá la misma pauta de antibióticos que en los pacientes que no han iniciado el tratamiento con BFF.

2.2 Pacientes asintomático con BFF por vía oral:

El riesgo de estos pacientes para desarrollar ONM es menor pero esto no quiere decir que están exentos a desarrollarla de igual forma. Las intervenciones quirúrgicas no están contraindicadas pero se debe informa a el paciente del riesgo al realizarla. Si el estado de el paciente le permite interrumpir el medicamento y con aprobación de el medico, se suspende el tratamiento tres meses antes de la intervención quirúrgica para disminuir el riesgo de osteonecrosis. Se le aconsejan a el paciente enjuagues de clorhexidina al 0.12% durante dos meses tras la cirugía.

Sugerencias odontológicas para realizar en pacientes asintomáticos con uso de BFF por vía oral:

1. BFF oral durante *menos de tres años* y sin factores de riesgo: todos los procedimientos dentales, quirúrgicos o periodontales pueden ser realizados sin interrupción del tratamiento.¹¹⁷
2. BFF oral durante *menos de tres años* y con factores de riesgo: en presencia de factores de riesgo sistémicos y si el estado general del paciente lo

¹¹⁶ Fernández , Bisfosfonatos y patología oral . Aspectos generales y preventivos. Op. Cit. pág.E399.

¹¹⁷ Del Castillo. Osteonecrosis De Los Maxilares Asociada al Empleo De Bifosfonatos. Op. Cit. pág 304

permite, se debe valorar la interrupción del tratamiento durante al menos 2 ó 3 meses antes de cualquier tipo de intervención. No se reanuda su administración hasta que se compruebe un buen estado óseo.

3. BFF oral durante *más de tres años* con/sin factores de riesgo sistémicos: y si el estado general del paciente lo permite, se debe valorar la interrupción del tratamiento durante al menos 2 ó 3 meses antes de cualquier tipo de intervención.
4. En los pacientes bajo tratamiento con BFF se recomienda plantear un programa continuo de vigilancia cada 3 o 4 meses con control de placa y medidas higiénicas estrictas.¹¹⁸

3. MANEJO DE PACIENTES CON OSTEONECROSIS MAXILAR ESTABLECIDA INDUCIDA POR BFF:

El tratamiento de la osteonecrosis establecida intenta disminuir o eliminar la sensación dolorosa, controlar la inflamación y/o infección del hueso y las partes blandas y controlar la progresión de la necrosis ósea. Se debe realizar el debridamiento mínimo en la zona en los bordes afilados de la zona para reducir el trauma alrededor o en contra de los tejidos y evitar el contacto con tejidos adyacentes como la lengua. En caso de someterse a alguna intervención quirúrgica en la cavidad oral puede instaurarse un antibiótico profiláctico 1 o 2 días antes.¹¹⁹

¹¹⁸ Fernández.. Bisfosfonatos y patología oral . Aspectos generales y preventivos. Op. Cit. pág.E399

¹¹⁹ Appendix 11: Op. cit.. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095b2_02_12-novartis-zometa-app-11.pdf

Se debe colocar en las zonas de hueso expuesto una guarda delgada acrílica siempre y cuando que este dispositivo no traumatice la zona de hueso necrótico expuesto y pueda permanecer libre de la placa bacteriana y restos de alimento. Esto es con el fin de evitar el trauma al realizar las funciones normales de la cavidad oral.

Se debe realizar un cultivo de las zonas necróticas para determinar el tratamiento de antibiótico adecuado y prevenir las infecciones secundarias en tejido blando adyacente, dolor y osteomielitis. La duración de los tratamientos antimicrobianos y el beneficio de los antisépticos orales aun no se han definido, pero el control del dolor y de la enfermedad se han observado y se tienen posibles soluciones. El juicio de tratar e el paciente con antibióticos esta a cargo de el especialista dental en conjunto con el oncólogo. La información previamente investigada en cultivos ha mostrado la presencia de anaerobios, aerobios, virus y hongos. Estos elementos pueden determinar los antibióticos adecuados para su correcta administración.¹²⁰

El tratamiento con oxígeno hiperbárico, que tan buenos resultados produce en casos de osteorradionecrosis u osteomielitis, no ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de necrosis inducida por los BFF

Los pacientes se deben tratan con medicamentos antibióticos. Algunos agentes Antifúngicos y el Debridamiento y remoción de segmentos de hueso necrótico. Adecuada higiene bucal, adecuado ajuste de dentaduras o prótesis que se tengan.¹²¹

¹²⁰ Appendix 11: Op. cit. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095b2_02_12-novartis-zometa-app-11.pdf

¹²¹ Thumbigere-Math, BDS. Bisphodphanate related osteonecrosis of the jaw: clinical feature, risk factors, management, and tratment outcomes of 26 patients. Op Cit. pág 1907

Los fármacos correctos para su administración en la ONM asociada a los BFF son:

Antimicrobianos:

1. Penicilina V 500 mg, Amoxicilina 500 mg; ambas administradas 4 veces a el día y mas de dos veces al día para mantenimiento.

Si el paciente es alérgico a la Penicilina:

2. Clindamicina 150 a 300 mg
3. Vibracym 100 mg una vez a el día.
4. Eritromicina 400 mg 3 veces a el dia.

Antifúngicos:

- Nistatina suspensión oral 5 a 500 ml o 100 000 UI/ ml.
- Clotrimazol 10 mg por 5 dias.
- Fluconazol 200 mg inicialmente luego 100 mg.
- Otros Antifúngicos de posible administración son el itraconazol o ketaconazol.

Antivirales:

- Aciclovir 400 mg .
- Clorhidrato de valaciclovir 500 mg a 2 g dos veces al día.

Antiséptico:

- Gluconato de clorhexidina al 0.12% enjuagues bucales.¹²²

¹²² Appendix 11: Op. cit. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095b2_02_12-novartis-zometa-app-11.pdf

Algunos esquemas de fármacos propuestos son:

- ✓ Amoxicilina, sola o asociada con ácido clavulámico, en dosis de 500 mg tres veces al día y recomendando enjuagues con clorhexidina al 0,12%.
- ✓ Clindamicina por 2 semanas, amoxicilina y clavulanato por 2 semanas y penicilina G benzatinica hasta la regresión del cuadro clínico.
- ✓ Ante procedimientos invasivos; el antibiótico de elección es la penicilina y sus derivados. Para pacientes alérgicos a la penicilina, las combinaciones de quinolonas y metronidazol han demostrado ser eficaces.¹²³
- ✓ En los casos más graves con metronidazol en dosis de 250 mg tres veces al día. En pacientes alérgicos puede emplearse la clindamicina (300 mg tres veces al día) o azitromicina (250 mg una vez al día).¹²⁴

¹²³ Ponte. Bisfosfonatos y patología oral . Aspectos generales y preventivos. Op. Cit.pág.E399.

¹²⁴ Jaimes. Bisfosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. Consideraciones sobre su tratamiento. Op. Cit. pág.683

CONCLUSIONES

La osteonecrosis maxilar o de mandíbula es consecuencia de un tratamiento excesivo, prolongados y en ocasiones no controlado de la forma de administrar los bifosfonatos.

El mecanismo de acción de los bifosfonatos es bastante incierto se sabe que puede producir apoptosis de las células óseas, incluso que tiene capacidad angiogénica, por consecuencia la ignorancia de los mecanismos de acción y la falta de una historia clínica adecuada, puede causar una complicación de muy difícil resolución al exponer accidentalmente el tejido afectado por los bifosfonatos.

Aun no se habla con claridad en las publicaciones sobre la osteonecrosis maxilar, ya que es una patología relativamente “nueva”, por lo tanto aun se desconoce la manera en que actúa los bifosfonatos para poder provocar osteonecrosis.

Los pacientes con mas riesgo son mujeres, de edad avanzada, con mala higiene oral y comprometida su salud sistémica, como cuagulpatías, con proceso oncológicos y con procedimientos quirúrgicos bucales.

El desconocimiento de los riesgos que implican los bifosfonatos ha permitido que se prescriban, por médicos o se recomienden en automedicación, en pacientes femeninos con problemas de osteoporosis,

El odontólogo debe hacer una buen diagnostico, ya que se puede confundir con otras enfermedades muy similares. Y debe elegir la ruta correcta que debe seguir el paciente. De la misma forma llevar un tratamiento de la manera más adecuada para su prevención y pronta recuperación.

BIBLIOGRAFIA

- Allen Matthew R., PhD, and Burr David B., PhD. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 67:61-70, 2009, Suppl 1
- Appendix 11: Expert Panel Recommendation for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. Novartis pharmaceuticalscorporation.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095b2_02_12-novartis-zometa-app-11.pdf
- Arce Kevin, DMD, MD, Assael Leon A., DMD, Weissman Jane L., MD, and Markiewicz Michael R., DDS, MPH. Imaging findings in bisphosphonate-related. Osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67:75-84, 2009, Suppl 1
- Barne Robert M, Levy Mattew N.. Fisiología. España. Editorial. Harcourt. 3ª Edición 2001
- Borgioli Alberto, Viviani Christian, Duvina Marco, Brancato Leila, Spinelli Giuseppe, Brandi Maria Luisa, And Tonelli Paolo. Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. *Ther Clin Risk Manag*. 2009; 5: 217–227. Published Online 2009 March 26.
- Dale M. M.; Ritter J. M.. Farmacología. España. Editorial Esevier. 6ªedición. 2008.
- Del Castillo Pardo De Vera J.L., . García De Marcos J.A, Arroyo Rodríguez S., Galdeano Arenas M., Calderón Polanco J.. Osteonecrosis De Los Maxilares Asociada al Empleo De Bifosfonatos. *Rev Esp Cir Oral Y Maxilofac* 2007;29,5 (Septiembre-Octubre):295-308
- Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (secom). <http://www.secom.org/common/viewBlob.aspx?ID=860>
- Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los axilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (secom)

- Fantasia John E., Dds. Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. *J Oral Maxillofac Surg.* 67:53-60, 2009, Suppl 1
- Fleisch Herbert. Department Of Pathophysiology, University Of Berne, Berne, Switzerland. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews* 19(1): 80–100
- Ganong, William F. *Fisiología Médica.* México. Editorial Manual Moderno. 20ª Edición 2002
- Garther, Leslie P. Hiatt Jam L., Straum Jud M.. *Biología Celular E Histología.* España. Editorial Wolter Kluwer. 5ª. Edición. 2007 Pp 93-100
- Gartner Leslie P., Hiatt Jam L. *Texto Atlas De Histología.* México. Editorial. Mc Graw Hill. 3ª Edición 2007
- Genesser F. *Histología.* Buenos Aires. Editorial Medica Panamericana. 3ª Edición. 2000
- Goodman Y Gilman. *Las Bases Farmacologicas De La Terapeutica.* México Editorial Mc Graw Hill Interamericana Vol. II. 2001. 10ª Edición .
- Grbic John T., Landesberg Regina, Shou-Qing Trial Research Group Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture the Health Outcomes Reduced Incidence With Hua, Delmas Pierre D., Eriksen Erik F. and for Leung, Casas Noemi, Recknor Christopher P., Ye Lin, Mesenbrink Peter, Reid Ian R., Ping-Chung. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc* 2008;139;32-40
- <http://www.gador.com/iyd/fao/fao41.pdf>
- <http://www.secom.org/common/viewBlob.aspx?ID=860>
- Jaimes Miguel, De Miranda Chaves Netto Henrique Duque; Olate Sergio; Das Graças Maria, Miranda Chaves Alfonso; De Albergaria Barbosa José Ricardo. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. Consideraciones sobre su tratamiento. *Int. J. Morphol.*,26(3):681-688, 2008.
- Lorenzo P., Moreno A, Leza J.C. *Farmacología Básica Y Clínica Velázquez.* México. Editorial Panamericana. 17ª Edición 2005

- Ponte Fernández Nerea, Estefania Fresco Ruth, Aguirre Urizar José Manuel.
Bisfosfonatos y patología oral. Aspectos generales y preventivos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:E396-400.
- Ross H. Michael PhD, Wojciech Pawina M. D. Texto atlas a Color con Biología celular y Molecular. 5ª edición. Argentina. Editorial Panamericana. 2007 pág. 232
- Ruggiero Salvatore L., Dmd, Md. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (bronj): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, Suppl 1 67:13-18.
- Russell R. G. G. & Watts N. B. & Ebetino F. H. Rogers & M. J.. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* (2008) 19:733–759
- Stevens Alan Lowe James S.. *Histología Humana*. España. Editorial Elsevier. 3ª Edición 2006
- Thumbigere-Math Vivek, BDS; Sabinno Ma`Ann C., DDS, PhD; Gopalakrishnan Rajaram, Bds, Phd. Bisphodphanate related osteonecrosis of the jaw: clinical feature, risk factors, management, and tratment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 67:1904-1913, 2009
- Tortora Gerard J., Reynolds Grabowski Sandra. *Principios De Anatomía Y Fisiología*. México. Editorial Oxford. 9ª Edición 2006