



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

NECROSIS ÓSEA MAXILAR POR BISFOSFONATOS.  
MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MANEJO DEL  
PACIENTE.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ERICK NÚÑEZ TORO

TUTOR: Esp. GABRIEL LORANCA FRAGOSO



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.

***A la Universidad Nacional Autónoma de México...***

*Por permitirme ser parte de ella y ser la plataforma de mi sueño odontológico. Goooooyaaaaa!!! ¡ G R A C I A S ¡*

***A mis abuelos...***

*Sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer esta vida de lucha y superación constante, deseo expresarles que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos.*

*Con amor y mi más profunda admiración.*

***A mi madre...***

*Por la oportunidad de existir, por tu sacrificio en algún tiempo incomprendido, por tu ejemplo de superación incansable, por tu comprensión y confianza, por tu amor y amistad incondicional, porque sin tu apoyo no hubiera sido posible la culminación de mi sueño profesional. Por lo que ha sido y será... Gracias!!! TE AMO.*

***A mi padre...***

*Por todo el amor y el apoyo brindado y porque hoy veo llegar a su fin una de las metas de mi vida, te agradezco la guía que siempre me has otorgado y el gran ejemplo que has inculcado en mí.*

***A mi hermano...***

*Por la alegría y la calma que aportas a mi vida, esperando ser para ti el mayor apoyo en todo lo que nos espera más adelante.*

**A mi familia...**

*Muchas gracias por estar al pendiente de mí durante toda mi vida. Gracias por el apoyo y el aliento constante y por creer en mí siempre, no los defraudare. No podría haber tenido mejor familia que ésta, a todos los quiero muchísimo. Gracias totales.*

**A Karla...**

*Por que has estado a mi lado en los momentos que lo he necesitado con tu amor y con tu incondicional apoyo, has traído felicidad y quietud a mi vida y eso me hace querer ser mejor día con día. Y por que este trabajo no hubiera sido posible sin ti.*

**A mis imprescindibles amigos...**

*A todos aquellos amigos condescendientes, que lo aguantan todo, a cambio muchas veces de nada. Aquellos amigos receptivos, dando ánimos, sinceros y con los ojos, siempre tan abiertos, que da gusto hablar con ellos.*

*Imposible nombrar a todos pero saben que se les adora inmensamente.*

*Que buena..... !!!!! Uhhhhhhhhhhhh !!!!!*

**Al Esp. Gabriel Loranca Fragoso y a la Esp. Rocío G. Fernández López...**

*Por que es una motivación tener profesores como ustedes.*

*Gracias por guiarme en éste, el último sendero de mi carrera. Los admiro.*

**A todos mis pacientes...**

*Que depositaron en mí su confianza y cavidad oral para que pudiera adiestrar mis manos, les estaré eternamente agradecido ya que gracias a todos y cada uno de ustedes, este sueño se convirtió en realidad.*

**NECROSIS ÓSEA MAXILAR POR BISFOSFONATOS**  
**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y**  
**MANEJO DEL PACIENTE.**

**Í N D I C E**

Introducción.....	1
Objetivos.....	4
Antecedentes.....	6
Conceptos generales.....	9
Definición, etiopatogenia y factores de riesgo.....	29
Características clínico-patológicas.....	33
Incidencia y prevalencia.....	37
Métodos diagnósticos.....	47
Manejo del paciente y tratamiento.....	48
Conclusiones.....	57
Referencias bibliográficas.....	59

## **INTRODUCCIÓN.**

Los bisfosfonatos son fármacos utilizados hoy en día principalmente para la osteoporosis y en oncología; aunque también se usan para otros padecimientos. Los bisfosfonatos no siempre tuvieron este propósito, ya que en sus inicios fueron utilizados para fines industriales desde 1860.

En 1865, se descubrió que actúan directamente sobre la hidroxiapatita ósea, y a mediados de 1960, se dio su incursión en el área médica dada su excelente afinidad al calcio se utilizaron para tratar padecimientos como la osteoporosis, enfermedad de Paget, metástasis ósea, etc. Constituyendo un gran aporte al control de dichas enfermedades.

En los últimos años se ha descrito en pacientes con cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de próstata y osteoporosis; la aparición de una nueva complicación, la osteonecrosis maxilar. En ellos no existía evidencia de metástasis ósea o lesiones mandibulares propias de la enfermedad y el dato más relevante era que ninguno de ellos había recibido radioterapia, con lo que la posibilidad de osteoradionecrosis quedaba descartada a pesar de presentar una clínica muy similar.

Aquí surgió una gran incógnita ¿Frente a que padecimiento nos encontramos? y entonces se logró encontrar la constante que compartían estos pacientes, estaban bajo tratamiento farmacológico con bisfosfonatos. A raíz de este hallazgo se iniciaron arduas investigaciones desde el año 2003 y hasta nuestros días, para explicar la relación directa de los bisfosfonatos con la osteonecrosis maxilar.

La investigación aún es pobre y falta mucho por conocer sobre los efectos de estos fármacos dado que su vida media en tejido óseo es de más de 12 años, y tomando en cuenta que su investigación inició en el

año 2003, podemos darnos cuenta que aún faltan datos relevantes a descubrir, por lo que año con año en todo el mundo se realizan investigaciones y reportes de nuevos casos de osteonecrosis maxilar, algunos presentando nuevas características pero sin duda alguna el número de pacientes que se van reportando con este padecimiento va en aumento, esto nos obliga a poner especial atención al tema.

¿Cómo abordar la enfermedad de algún tejido si no conocemos la salud del mismo? Por ello es imprescindible que el cirujano dentista conozca perfectamente los procesos fisiológicos propios del hueso y de todos los tejidos que componen el aparato estomatognático, así como la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos a los que nuestros pacientes estén sometidos a tratamiento, para de esta manera poder contribuir en su óptima evolución en el curso de su padecimiento.

Dado los grandes beneficios que ofrecen los bisfosfonatos la posibilidad de esta complicación, no debe alejar su uso, sino más bien obliga a definir el riesgo y entender su patogenia, para establecer métodos de prevención y tratamiento; es aquí donde el cirujano dentista juega un papel determinante para poder ofrecer a estos pacientes la posibilidad de una mejor calidad de vida.

Poder conocer los factores de riesgo de este padecimiento, su incidencia y su prevalencia nos da un panorama más claro sobre la enfermedad a la que nos estamos enfrentando y de igual manera nos permite tomar las mejores decisiones en cuanto a como abordarla.

El cirujano dentista juega un rol decisivo en el rumbo que tomara la enfermedad, en sus manos está poder ofrecer estabilidad al paciente en su tratamiento con bisfosfonatos y tener un control sobre el riesgo de osteonecrosis, o de manera contraria su mala intervención puede traer

consigo complicaciones que pueden llegar a ser fatales, en la evolución del paciente.

El cirujano dentista tiene la obligación de conocer la enfermedad, entenderla en todos sus estadios y poder identificar las medidas a tomar con los pacientes que sufren de osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos, ya que las decisiones que tome tendrán una repercusión directa en el estado de salud del paciente, de su entorno y en su vida en general.

## **OBJETIVOS.**

El objetivo de esta tesina es transmitir a la comunidad científica en general y a los cirujanos dentistas, de forma especial, mi preocupación suscitada por la aparición de casos de necrosis óseas que se han detectado en pacientes tratados con bisfosfonatos, tras ser sometidos a manipulaciones quirúrgicas de la cavidad oral. Además de realizar una puesta al día en el tema consultando la bibliografía más actual al respecto, y dar a conocer de este modo un protocolo para el manejo de dichos pacientes.

Explicar claramente la farmacocinética y la farmacodinamia de los bisfosfonatos, evaluar el binomio riesgo-beneficio en su prescripción, sus usos y su relación directa con la osteonecrosis maxilar.

Revisar de manera sencilla y clara los procesos en los que se encuentran involucrados los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos, y su importancia para asegurar la homeostasis ósea, y la fisiología del tejido óseo en general.

Destacar el papel de los osteoclastos, y lo imprescindible que son para mantener el equilibrio óseo, ya que en la osteonecrosis maxilar su acción se ve modificada y las repercusiones que esto trae, pueden llegar a ser irreversibles e incluso fatales para la vida del paciente.

Exponer detalladamente el curso del mencionado padecimiento, desde que se sospecha su probable inicio, sus principales factores de riesgo, su evolución y las complicaciones que pueden llegar a presentarse en este tipo de pacientes.

Dar a conocer la severidad de la osteonecrosis maxilar, la trascendencia que tiene en la calidad de vida del paciente, y lo

determinante que es el papel del cirujano dentista en el curso de la enfermedad.

Demostrar el panorama actual del padecimiento, dando a conocer su incidencia y prevalencia, por edad, sexo y diagnóstico primario, para ubicar el escenario en el que enfrentamos a la osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos.

Ofrecer una serie de útiles recomendaciones al profesional de la salud estomatognática para la prevención, el diagnóstico y el manejo de los pacientes que estarán o que ya están bajo tratamiento con bisfosfonatos.

## ANTECEDENTES.

Los bisfosfonatos son conocidos por la Química desde la mitad del siglo XIX en Alemania, donde ya eran utilizados para propósitos industriales, principalmente como inhibidores de la corrosión y como aditivos para detergentes, aceites y fertilizantes; su uso se limitaba únicamente para estos fines.<sup>1</sup>

En 1865, el Prof. Fleisch y colaboradores observaron en animales que el pirofosfato de calcio orgánico mediaba el recambio óseo disminuyendo el número de lugares de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva. En un intento por encontrar análogos del pirofosfato para prevenir la resorción del hueso en ciertos padecimientos del metabolismo óseo, se estudiaron drogas que no eran otra cosa más que pirofosfatos inorgánicos; los antecesores de los bisfosfonatos actuales.<sup>2</sup>

Dada su limitada acción al ser prescrito vía oral y su rápida hidrólisis al ser suministrado por vía parenteral, el pirofosfato inorgánico fue utilizado terapéuticamente solamente como vehículo para aplicación de flúor en pastas dentales y como coadyuvante en el tratamiento del cálculo dental, esto obligó a buscar análogos que tuvieran el mismo accionar fisicoquímico, resistieran la hidrólisis enzimática y no fueran degradados metabólicamente, los difosfonatos, ahora llamados bisfosfonatos, cumplían estas condiciones.<sup>3</sup>

Fueron surgiendo nuevas y mejores fórmulas; los primeros bisfosfonatos fueron usados para la osteoporosis, posteriormente se usaron para diversos trastornos óseos como la enfermedad de Paget y la

---

<sup>1</sup> Fleisch, H. & Francis, M. D. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 165:1262-4, 1969.

<sup>2</sup> Fleisch H, Russell R. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate *in vitro* and *in vivo*. *Calcif Tissue Res* 2:10-10A 1968

<sup>3</sup> Fleisch H Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use. *Principles of Bone Biology*. Academic Press, San Diego, 1996 pp 1037-1052

osteopenia; hasta los más nuevos que han demostrado evidencias suficientes que apoyan su utilización en oncología, propiamente en cánceres de metástasis óseas. Para 1998, el uso de los bisfosfonatos ya era habitual e incluso uno de ellos, el alendronato, llegó a ser el vigésimoprimer medicamento más recetado en los Estados Unidos.<sup>4</sup>

Hoy contamos con bisfosfonatos para administración oral o intravenosa, presentados en formas farmacéuticas líquidas o sólidas, de uso continuo o cíclico y para un importante número de patologías óseas, incluidas las complicaciones de las neoplasias malignas. Por lo que se espera reunir más evidencia experimental y clínica para otras formas menos convencionales de administración, otros esquemas, combinaciones y otros usos, tal vez extra-esqueléticos.

Sin embargo, recientemente, se está documentando casos de necrosis óseas maxilares y mandibulares, que se presentan tras cirugía alveolodentaria, e incluso espontáneamente, en pacientes en cuyo historial se incluye la terapia con bisfosfonatos.

Desde el año 2003 y hasta la fecha se han publicado alrededor del mundo un número creciente de casos de osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos, lo que nos obliga a estudiar a fondo las características de dichos fármacos y hacer un estudio exhaustivo de la enfermedad, con el fin de ofrecer un panorama claro y poder facilitar la toma de decisiones cuando nos encontremos frente a este padecimiento.

El conocer perfectamente el nacimiento de los fármacos y su evolución hasta nuestros días, es una herramienta de gran utilidad para poder comprender la condición en la que cualquier paciente, bajo tratamiento farmacológico, puede presentarse, y estar mejor preparados

---

<sup>4</sup> Mundy G.R., Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. An institutional inquiry. L Am Dent Assoc 2009; 140:61-66

para enfrentar todo tipo de complicación que pueda llegar a ocurrir, o realizar de manera eficaz el tratamiento que sea necesario.

## **CONCEPTOS GENERALES.**

- Fisiología Ósea.

El tejido óseo es un tipo especializado de tejido conjuntivo de origen mesenquimatoso, constituyente principal de los huesos en los vertebrados. El tejido óseo está compuesto por células específicas y componentes extracelulares calcificados que forman la matriz ósea. Se caracteriza por su rigidez y su gran resistencia tanto a la tracción como a la compresión.

El esqueleto en su totalidad existe en un estado dinámico, mediado por la coordinada acción de los osteoclastos y los osteoblastos. El hueso es un tejido vivo que sirve para dos funciones principalmente:

- Soporte estructural.
- Metabolismo de Calcio.

La matriz ósea esta compuesta de una red extremadamente compleja de fibras colágenas impregnadas de sales minerales que incluyen, fosfato de calcio (85%), carbonato de calcio (10%) y pequeñas cantidades de fluoruro de calcio y fluoruro de magnesio (5%).<sup>5</sup>

La matriz mineralizada también contiene embebidas en ella pequeñas cantidades de proteínas no-colágenas incluyendo la importante familia de las proteínas morfogenéticas óseas.

Cursando a través del hueso se encuentra una rica red vascular que nutre a las células viables, como también una red nerviosa.

---

<sup>5</sup> Garg, A. Bone. Biology, harvesting, grafting for dental implants. Quintessence books, Oct. 2004. 3-4

Los humanos alcanzan el grado más alto de densidad ósea en la tercera década de la vida y alrededor de la octava década de la vida ha perdido cerca de el 50% de lo que fue su masa máxima.<sup>6</sup>

- Células Óseas.

Tres tipos de células principalmente, están involucradas en el metabolismo óseo y su fisiología: los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos.

→ Osteoblastos.

Los Osteoblastos son los encargados de la construcción de hueso, estas células depositan la matriz ósea y se puede referir a ellos de dos maneras, osteoblastos propios del endostio y osteoblastos propios del periostio.

Los osteoblastos del periostio están presentes en las superficies externas de los huesos, dentro de la capa de recambio del periostio, que es la membrana fibrosa que cubre al hueso, la cual contiene vasos sanguíneos y nervios que nutren y le dan sensibilidad al hueso. Los osteoblastos del endostio alinean los canales vasculares dentro del hueso.<sup>7</sup>

El citoplasma de los osteoblastos es intensamente basofílico, lo que sugiere la presencia de proteínas ribonucleicas, que están relacionadas directamente con la síntesis de los componentes orgánicos de la matriz ósea, los cuales son en un 85% colágena tipo I y un 15% otras proteínas como proteoglicanos, osteocalcina, proteínas implicadas en la adhesión celular y factores de crecimiento. El papel de de los osteoblastos en la osteogénesis puede resumirse de la siguiente manera:

---

<sup>6</sup> Bloom-Fawcett. Tratado de Histología. McGraw-Hill Interamericana. 12-13

<sup>7</sup> Garg, A. Bone. Biology, harvesting, grafting for dental implants. Quintessence books, Oct. 2004. 6-7

- Los osteoblastos segregan matriz ósea y fibrillas de colágeno hasta que quedan rodeados por completo.
- Quedan embebidos en matriz ósea no mineralizada, llamada osteoide.
- Se transforman en osteocitos formando lagunas y canalículos entre ellos.
- El depósito de calcio y de sales minerales endurece la matriz ósea.

→ Osteocitos.

Los osteocitos son las células óseas más abundantes, poseen comunicación entre ellos y con otras células en la estructura ósea vía procesos dendríticos. Las prolongaciones de los osteocitos se extienden por una red de canalículos sobrepasando su límite normal, creando una ordenada continuidad con el osteocito adyacente y los espacios tisulares. Los fluidos de dichos espacios tisulares se mezclan con los fluidos presentes en los canalículos permitiendo así un intercambio metabólico y de mensajes bioquímicos entre el flujo sanguíneo y los osteocitos.<sup>8</sup>

En hueso maduro casi no hay extensión de estas prolongaciones, pero los canalículos continúan como medio para el intercambio bioquímico y transporte de calcio a través del hueso, este mecanismo le permite al osteocito mantenerse vivo, a pesar de la sustancia intercelular calcificada a su alrededor. Este sistema seguirá funcionando siempre y cuando no se exceda una distancia de 0.5mm de lejanía con un capilar. Lo que explica la abundante distribución sanguínea a través de los capilares óseos, que forman el sistema Haversiano; y los conductos de Volkman que recorren al hueso en forma transversal y comunican entre si los conductos de Havers con la cavidad medular y la superficie externa del hueso.

---

<sup>8</sup> Garg, A. Bone. Biology, harvesting, grafting for dental implants. Quintessence books, Oct. 2004. 6-7

→ Osteoclastos

Los osteoclastos son las células responsables de la reabsorción ósea, y su actividad esta controlada por la hormona paratiroidea. Los osteoclastos son monocitos fusionados que histológicamente aparecen como células gigantes largas y multinucleadas pudiendo llegar a contener hasta 50 núcleos; están localizados en la superficie mineralizada del hueso en las lagunas de Howship.

Un área específica de su membrana formada por proyecciones a manera de vellosidades se proyecta hacia la superficie del hueso y son las mismas vellosidades las que se encargan de secretar las enzimas proteolíticas que disolverán la matriz orgánica del hueso y ácidos que se encargan de la disolución del resto de las células óseas presentes. Vía fagocitosis los osteoclastos absorben diminutas partículas de matriz ósea, eventualmente disolviéndolas y liberando sus productos al torrente sanguíneo.<sup>9</sup>

Usualmente se agrupan, en grupos pequeños pero muy concentrados. Una vez agrupados, disuelven matriz ósea por aproximadamente 3 semanas, creando un túnel que va de 0.2 a 1.0 mm de diámetro y que puede tener varios milímetros de largo.

Los osteoclastos reabsorben el hueso en dos fases; primero solubilizan el mineral y luego digieren la matriz orgánica. El mineral se solubiliza acidificando el microambiente creado entre la matriz ósea y el borde rugoso del osteoclasto.

La acidificación (pH=4) se logra bombeando hacia el hueso los iones  $H^+$ . En el citoplasma de los osteoclastos la anhidrasa carbónica cataliza la reacción entre el  $CO_2$  y el  $H_2O$  dando lugar a  $CO_3H_2$  que se disocia en  $CO_3H^-$  y  $H^+$ . El  $H^+$  es bombeado activamente hacia la matriz ósea a través

<sup>9</sup> Garg, A. Bone. Biology, harvesting, grafting for dental implants. Quintessence books, Oct. 2004. 3-4

del borde rugoso mediante una bomba de protones dotada de una ATPasa específica ( $H^+$ ATPasa). El  $CO_3H^-$  es expulsado fuera de la célula a través de la superficie opuesta donde es intercambiado activamente por  $CL^-$ .

El  $CL^-$  no se acumula en el interior del osteoclasto puesto que es vehiculado hacia la matriz ósea a través de canales específicos situados en el borde rugoso.

Una vez eliminado el mineral, la matriz orgánica es digerida por colagenasas ácidas y otras enzimas proteolíticas de origen lisosómico.

En resumen los osteoclastos poseen una bomba de protones en la porción de la membrana plasmática que está en contacto con el hueso. Esta porción se llama borde rugoso. El osteoclasto se une al hueso, formando una cavidad entre la superficie del hueso y la membrana celular. Las bombas de protones dotadas de  $H^+$ ATPasa que se acumulan en el borde rugoso transportan  $H^+$  al espacio entre la membrana celular y la superficie del hueso. La alta concentración de  $H^+$  disminuye el PH extracelular a 4 permitiendo solubilizar el fosfato de calcio y así disolver la matriz mineral del hueso.<sup>10</sup>

Después que la resorción local de hueso ha sido concretada con éxito, los osteoclastos simplemente desaparecen, probablemente por degeneración. Subsecuentemente el espacio que ocupaban los osteoclastos es invadido por osteoblastos y la formación del segmento óseo y el ciclo de remodelado inicia nuevamente.<sup>11</sup>

Los osteoclastos son dependientes de estrógenos hormonales, los estrógenos regulan tanto la osteoclastogénesis como la apoptosis de los

---

<sup>10</sup> Jimenez L. Biología celular y molecular. Pearson education Mexico 2003. 175 – 177.

<sup>11</sup> Garg, A. Bone. Biology, harvesting, grafting for dental implants. Quintessence books, Oct. 2004. 7-8

mismos y repercuten en su capacidad resortiva. El descenso en la osteoclastogénesis se da por la disminución de la diferenciación de los monocitos hacia osteoclastos por aumento de la interleukina 4. Ante niveles disminuidos de estrógenos los osteoclastos viven más tiempo. Repercuten en la capacidad resortiva de los osteoclastos dado que los estrógenos estimulan la producción de osteoprotegerina (OPG) por los osteoblastos resultando en un descenso en la efectividad de la actividad osteoclástica. Así la presencia de estrógenos influye en la inhibición de la formación, diferenciación, supervivencia y acción de los osteoclastos.<sup>12</sup>

En adición a los tres tipos de células óseas de las cuales ya hemos hablado, hay un cuarto tipo, las células de recubrimiento óseo. Estas células son muy similares a los osteocitos y de una manera coloquial podríamos designarles el término de “osteoblastos retirados”; en otras palabras son osteoblastos que no llegaron a ser embebidos en la nueva matriz ósea pero se adhieren a la superficie externa del hueso cuando la formación se detiene.

Estas células de recubrimiento óseo mantienen comunicación con los osteocitos y mantienen sus receptores para la hormona paratiroidea y estrógenos; así como los osteocitos las células de recubrimiento juegan un rol primordial en la transferencia mineral dentro y fuera del hueso, e inician el proceso de remodelado en respuesta a estímulos químicos y mecánicos.

Ya hemos hablado de una manera sencilla y sintetizada de los principales tipos de células que existen en el tejido óseo, su actuar, y la importancia de cada una de ellas. Todas en conjunto mantienen el equilibrio del sistema óseo. Cada uno de los huesos que componen dicho sistema constituye un reservorio de calcio. El calcio tiene una función esencial para el soporte de la vida, trabaja junto con los pulmones y los

---

<sup>12</sup> Eghbali-Fatourech G, Khosla S.. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women J Clin Invest 2003;111(8):1221-30

riñones ayudando a mantener el balance en el PH del cuerpo mediante la producción de fosfatos adicionales y carbonatos.<sup>13</sup>

Conocer la biología del hueso humano nos permitirá entender mejor como es que los bisfosfonatos ejercen su acción sobre el mismo, y sobre que procesos fisiológicos específicamente actúan, para que se pueda desarrollar la osteonecrosis de los maxilares.

- Los bisfosfonatos.

- Química.

Los bisfosfonatos erróneamente llamados difosfonatos en el pasado, son compuestos caracterizados por dos enlaces C – P.

Si los 2 enlaces están localizados en el mismo átomo de carbono, los compuestos se llaman bisfosfonatos germinales y se llaman análogos del pirofosfato los que contienen un oxígeno en el lugar del carbono.<sup>14</sup>

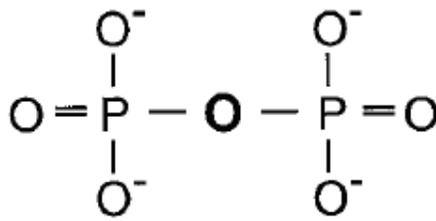
La estructura P – C – P permite un gran número de variaciones posibles, mediante el cambio de las dos cadenas laterales del carbono o por la esterificación de los grupos fosfatos. A pesar de poder realizar una gran variedad de variaciones, principalmente 8 de ellas han podido demostrar utilidad farmacológica en humanos.

Poseen un grupo hidroxilo que les otorga una gran afinidad por la hidroxiapatita, siendo así menos disponibles para la degradación del osteoclasto y les permite una gran duración en el tejido óseo.

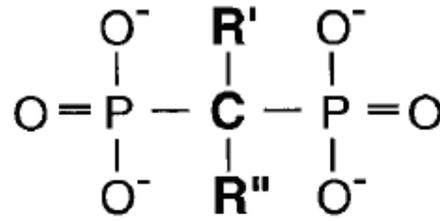
Cada bisfosfonato tiene sus propias características químicas, físicas y biológicas, lo que significa que no es posible extrapolar los resultados y efectos de un compuesto a otro, a pesar de que en diversas publicaciones así se ha realizado.

<sup>13</sup> Garg, A. Bone. Biology, harvesting, grafting for dental implants. Quintessence books, Oct. 2004. 8-9

<sup>14</sup> Fleisch H: Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998, 19:80-100.



PIROFOSFATO



BISFOSFONATO GERMINAL

Se conoce que existen 3 generaciones de bisfosfonatos según aparecen nuevas moléculas mejor toleradas, menos tóxicas y más potentes. Hay mucha discrepancia entre autores sobre los criterios utilizados para realizar dicha clasificación, por lo que no se tiene un esquema unificado sobre cuáles son los de primera, cuáles son los de segunda y cuáles pertenecen a la tercera generación. Es por esto que clasificarlos por su formulación y mecanismo de acción, es una forma más sencilla y unificada de poder organizar a los bisfosfonatos.

Los bisfosfonatos se diferencian por los diversos componentes de las cadenas R<sup>I</sup> y R<sup>II</sup>, lo que influye directamente en su potencia. Los que no contienen nitrógeno en su fórmula se conocen como bisfosfonatos simples y los que sí tienen nitrógeno en su fórmula se les denomina aminobisfosfonatos.

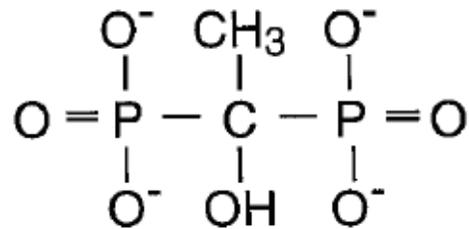
Los mecanismos de acción de los bisfosfonatos simples son muy distintos al de los aminobisfosfonatos; ambos serán explicados más adelante.

Daremos a conocer solamente los 8 bisfosfonatos que han sido más utilizados terapéuticamente y su fórmula química:<sup>15</sup>

<sup>15</sup> Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998, 19:80-100.

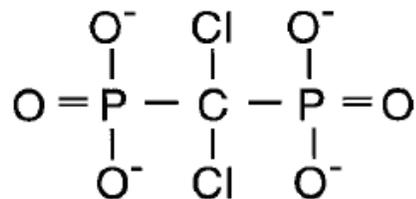
- Los bisfosfonatos simples:

En 1968, fue sintetizado en laboratorios alemanes el primer análogo del pirofosfato de calcio, que más adelante, con algunas modificaciones se convertiría en el primer bisfosfonato utilizado para fines terapéuticos en el tratamiento de la osteoporosis, el etidronato.



Etidronato.

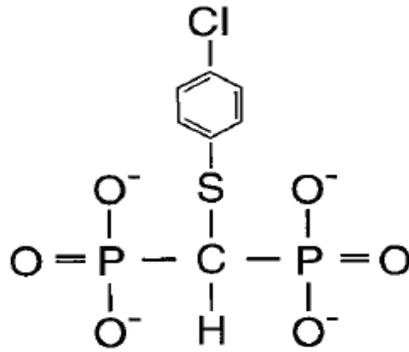
Y entonces fueron surgiendo distintas modificaciones, el siguiente en aparecer fue el clodronato, el cual añadía a su fórmula un ion cloro, se consideró que este compuesto podía tener un efecto 10 veces mayor comparado con el etidronato.



Clodronato.

Posteriormente apareció el tiludronato, muy utilizado para tratar la enfermedad ósea de Paget por muchos años, ya que ofrecía buenos resultados previniendo y controlando la excesiva resorción ósea presente en dicho padecimiento, pero en 1998 la *Food and Drug Administration*, publicó una advertencia sobre su utilización, dado que constataron que los pacientes reportaban haber presentado episodios de fibrilación auricular,<sup>16</sup>

<sup>16</sup> Food and Drug Administration. Drug Safety Communications posted by FDA from September 1, 2008 to November 30, 2008

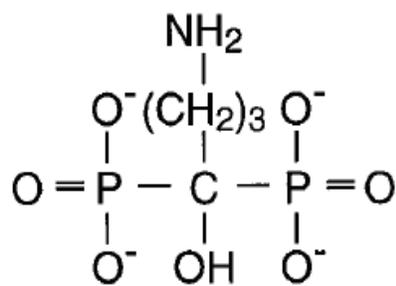


Tiludronato.

- Los aminobisfosfonatos:

El Alendronato, primero en contener nitrógeno en su fórmula, fue el primer bisfosfonato aprobado por la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos en 1995 para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.<sup>17</sup>

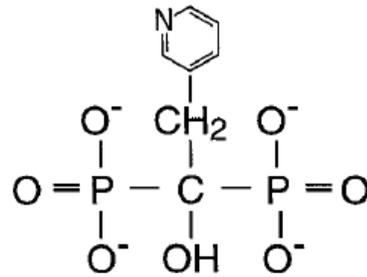
En 1998, el Alendronato tuvo un aumento espectacular de utilización clínica siendo la osteoporosis la indicación más frecuente, llegando a ser el vigésimoprimer medicamento más recetado en el año 2006 en los Estados Unidos, dado que el alendronato puede ofrecer un potencia 1000 veces mayor a la del etidronato.



Alendronato.

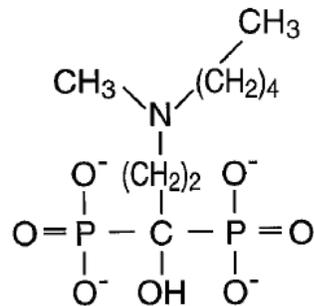
Posteriormente, el Risedronato fue bastante utilizado en el tratamiento de la osteoporosis, la osteopenia y en la enfermedad de Paget.

<sup>17</sup> Cardona F., Bagán J.V. , Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.An update. An. Sist. Sanit. Navar. 2009, 32, 424-437.



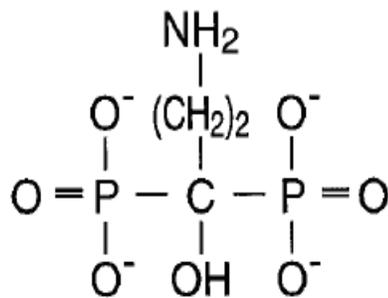
Risedronato.

El primer bisfosfonato en contar con dos vías de administración fue el Ibandronato; oral e intravenosa.



Ibandronato.

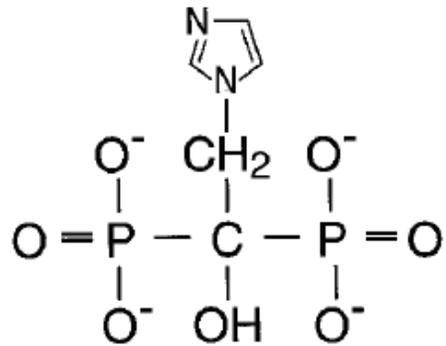
El pamidronato demostró mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama y próstata, reduciendo las complicaciones de metástasis óseas. Éste y otros estudios propusieron el uso de estos fármacos de forma indefinida en oncología.<sup>18</sup>



Pamidronato.

El zoledronato, usado ampliamente en oncología, es el más nuevo y potente bisfosfonato,

<sup>18</sup> Berenson JR, Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group J Clin Onc 1998; 16 593-602



Zoledronato.

Potencia.

La potencia de los bisfosfonatos hace referencia a su capacidad de evitar la reabsorción ósea, es decir, cuanto más potente es un bisfosfonato, menos reabsorción ósea fisiológica se produce. Los aminobisfosfonatos son mucho más potentes que los bisfosfonatos simples.<sup>19</sup>

Otro tema a tener en cuenta a la hora de valorar la potencia de acción de los bisfosfonatos es el hecho de que estos, por vía oral se absorben relativamente mal, por lo que la biodisponibilidad de los bisfosfonatos orales es menor al 2%.

BISFOSFONATOS.	VIA DE ADMINISTRACIÓN MÁS COMÚN.	NITROGENADO	POTENCIA.
Etidronato.	Oral.	No	1
Clodronato.	Oral.	No	10
Tiludronato	Oral.	No	50
Alendronato.	Oral.	Sí	1000
Risedronato.	Oral.	Sí	1000
Ibandronato.	Oral / I.V.	Sí	1000
Pamidronato.	I.V.	Sí	1000 – 5000
Zoledronato.	I.V.	Sí	10000

Potencia relativa, vía de administración y contenido de nitrógeno de los bisfosfonatos.

*Fuente: propia.*

<sup>19</sup> Cardona F., Bagán .J.V., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2009; 32 (3): 423-437

- Farmacodinamia.

Los bisfosfonatos simples se adhieren a la hidroxiapatita de la fase mineral del hueso maduro; al ser ésta removida por los osteoclastos se incorporan a los mismos para posteriormente sintetizar ATP formando un análogo tóxico: el adenosin 5 beta gamma diclorometileno trifosfato, no hidrolizable, cuya concentración citosólica produce cambios en el citoesqueleto celular, muerte celular y/o inducen la apoptosis.<sup>20</sup>

Disminuyen la solubilidad de la matriz ósea causada por los osteoclastos por lo que se les considera fármacos antirresortivos.

Los aminobisfosfonatos utilizan un sistema diferente, inhiben concretamente a la enzima farnesil bifosfato sintetasa de los osteoclastos, esto produce la inhibición de los lípidos isoprenoides esenciales para la activación de pequeñas proteínas GTPasa señalizadoras. La pérdida de estas proteínas señalizadoras es determinante para disminución de la actividad resortiva, la apoptosis y la morfología de los osteoclastos.

La acción de los bisfosfonatos sobre el osteoclasto se sintetiza de la siguiente manera:

Afinidad por los cristales de hidroxiapatita.

Incorporación dentro del osteoclasto.

Acumulación del bisfosfonato debajo del borde rugoso del osteoclasto.



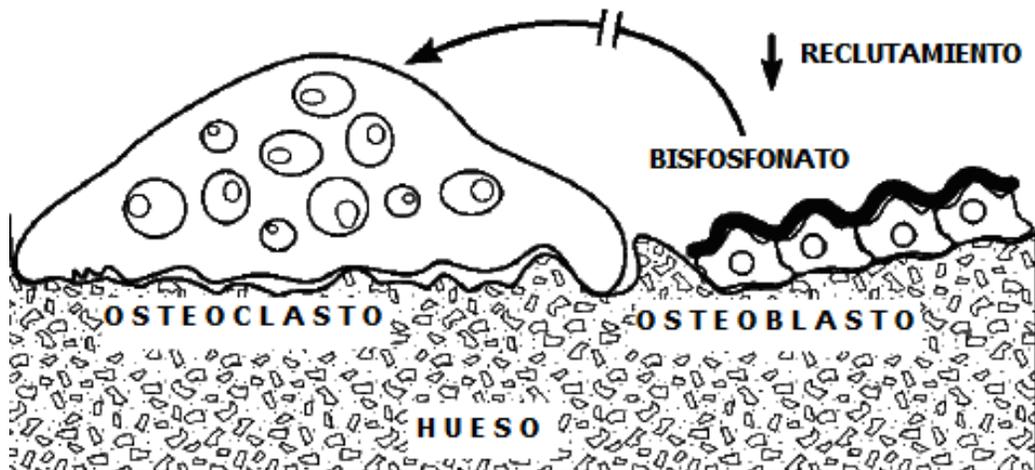
- Disminución en la actividad osteoclástica.
  - Alteraciones en el citoesqueleto.
  - Pérdida del borde rugoso.
- Aumento de la acidificación de la matriz ósea.
- Alteración del sistema RANK-RANKL-OPG.
  - Favorecen la apoptosis.

<sup>20</sup> Mondelo N. Experimental Evaluation of Bisphosphonates: Basic and Regulatory Aspects Actualiz Osteología 2(2): 93-103, 2006

Los bisfosfonatos también han demostrado tener efectos sobre las células osteoblásticas de recubrimiento óseo, los bisfosfonatos inducen la producción de un derivado osteoblástico de inhibición osteoclástica. Dicho inhibidor detiene la acción resortiva del osteoclasto y le dificulta el reclutamiento de más osteoclastos.

Para que esto sea posible se necesita la presencia de mínimo una célula osteoblástica de recubrimiento óseo cohabitando con los osteoclastos.

El inhibidor del que hablamos aun no ha sido estudiado lo suficiente y no se sabe a que familia química pertenece, pero el proceso ya ha sido comprobado In Vitro e In vivo.<sup>21</sup>



Efecto indirecto de los bisfosfonatos sobre los osteoclastos mediado por osteoblastos de recubrimiento óseo.

*Fuente: Fleisch H.*

Los bisfosfonatos han probado tener propiedades antiangiogénicas, reduciendo el EGF (factor de crecimiento del endotelio) circulante, lo cual repercute directamente en los huesos de menor irrigación.

<sup>21</sup> Fleisch H: Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998, 19:88-90.

- Farmacocinética.

La farmacocinética de cada bisfosfonato es diferente y depende en buena medida de la vía de administración, así que explicaré la farmacocinética de los bisfosfonatos orales y de los bisfosfonatos intravenosos.

**Bisfosfonatos Orales.**

- Absorción pobre, que disminuye si se toma el medicamento junto con alimentos.
- No se biotransforman.
- Biodisponibilidad de 1 al 4%.
- Vida media plasmática de 15 a 25 minutos.
- Eliminación vía renal: 60 a 80%.
- Unión a tejido óseo: 20 a 40%.
- Vida media dentro de tejido óseo: 72 meses.

**Bisfosfonatos intravenosos.**

- Absorción del 100%.
- No se biotransforman.
- Biodisponibilidad de 10 a 15%.
- Vida media plasmática de 50 minutos.
- Eliminación vía renal: 20 a 55%
- Unión a tejido óseo: 45 a 80%
- Vida media dentro de tejido óseo: hasta 12 años.

Los bisfosfonatos se eliminan principalmente a través de los riñones, y dado que los administrados por vía oral son irritantes esofágicos, debe asegurarse un aporte adecuado de líquidos al momento de su ingesta y durante todo el tratamiento.

- Indicaciones.

Se han enumerado una serie de indicaciones según su vía de administración y la frecuencia en que se prescribe el fármaco.<sup>22</sup>

<u>Vía de administración.</u>	<u>Frecuencia.</u>	<u>Indicaciones</u>
I.V.	3 a 4 semanas	<b>Hipercalcemia asociada a tumores.</b> <b>Metástasis óseas.</b> <b>Mieloma múltiple.</b>
	3 meses.	<b>Osteoporosis.</b>
	1 año.	<b>Osteoporosis.</b>
	1 año o variable	<b>Enfermedad de Paget.</b>
Oral.	Variable.	<b>Osteopenia.</b> <b>Osteoporosis</b> <b>Enfermedad de Paget.</b> <b>Osteogenesis imperfecta.</b>

*Fuente: propia.*

En oncología los bisfosfonatos son los medicamentos de primera elección para la prevención y tratamiento de los eventos óseos asociados con cáncer, dichos eventos son principalmente lesiones osteolíticas dolorosas, desarrollo de osteoporosis, fracturas óseas y desarrollo tumoral óseo agresivo. Según la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, las indicaciones aceptadas para el empleo de bisfosfonatos en oncología incluyen la hipercalcemia tumoral y los eventos óseos asociados al cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer renal y mieloma múltiple.

<sup>22</sup> Ruggiero SL, Marx RE. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (Suppl. 1): 2-12.

- Contraindicaciones.

En pacientes:

- Con hipersensibilidad a los bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
- En insuficiencia renal grave.
- Durante el embarazo y lactancia, debido a que atraviesan la barrera placentaria y se incorporan a la leche materna.

Si bien se tienen muy pocos datos en materia de riesgo fetal humano, se sabe que los bisfosfonatos causan daños fetales en los animales; los datos en animales revelan que la incorporación de bisfosfonatos en el hueso fetal es mayor que la incorporación en el hueso materno. Por ese motivo, teóricamente existe un riesgo de daño fetal si una mujer se embaraza tras completar un ciclo terapéutico con bisfosfonatos.<sup>23</sup>

- Bisfosfonatos disponibles en el mercado farmacéutico mexicano.

- o Etidronato.

No se encuentra disponible en el mercado farmacéutico mexicano en la actualidad.

- o Clodronato.

BONEFOS, comprimidos de 800mg. *Bayer.*

BONEFOS, ampolletas para infusión intravenosa de 300mg. *Bayer.*

- o Tiludronato.

No se encuentra disponible en el mercado farmacéutico mexicano en la actualidad.

---

<sup>23</sup> Diccionario de especialidades farmacéuticas, PLM Ed. Intersistemas. 56ª ed.

- Alendronato.

FOSAMAX, tabletas de 10mg y 70mg. *Merck Sharp & Dohme.*

OSSO, tabletas de 10mg y 70mg. *Grisi.*

CISTROS, tabletas de 10mg. *SLB.*

BLINDAFE, tabletas de 10mg. *Nucitec.*

- Risedronato.

ACTONEL, grageas de 5mg de 30mg y de 35mg. *Sanofi-Aventis.*

SERALIS VIP, grageas de 35mg y 0.07mg de Colecalciferol. *Landsteiner Scientific.*

- Ibandronato.

BONVIVA, comprimidos de 2.5mg y de 150mg. *Roche.*

- Pamidronato.

AREDIA, ampollas para infusión intravenosa de 30mg y 90mg. *Novartis.*

- Zoledronato.

ACLASTA, ampollas para infusión intravenosa de 5.330mg. *Novartis.*

ZOMETA, ampollas para infusión intravenosa de 4mg. *Novartis.*

- Reacciones secundarias y adversas.

- Diarrea moderada.
- Artralgias.
- Irritación esofágica con los bisfosfonatos orales.
- Deterioro de la función respiratoria en pacientes con asma.
- **Osteonecrosis de los maxilares.**
- En tratamientos prolongados de más de 36 meses, se han presentado fracturas de huesos largos.<sup>24</sup>

---

<sup>24</sup> Diccionario de especialidades farmacéuticas, PLM Ed. Intersistemas. 56ª ed.

- Estudios clínicos más relevantes.

En 2003, el Dr. Robert Marx, en un artículo de vital trascendencia presentó 36 casos asociados al uso de bisfosfonatos endovenosos, pamidronato y zoledronato específicamente, comprobando la relación directa de dichos fármacos con la osteonecrosis maxilar.<sup>25</sup>

Un año después Salvatore Ruggiero presentó los siguientes 64 casos de osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos, de los cuáles solamente 7 estaban bajo tratamiento solo con bisfosfonatos que no tienen nitrógeno en su fórmula (etidronato, clodronato y tiludronato); se demostraba que no solo los bisfosfonatos endovenosos estaban causando osteonecrosis maxilar sino también los bisfosfonatos orales.<sup>26</sup>

Bagán publicó en el 2005 la primera serie de 10 casos en España y Europa, manifestando que en la mayoría de los casos la osteonecrosis maxilar fue precedida por extracciones dentales.<sup>27</sup>

Estos autores señalaban estar atendiendo pacientes con un cuadro clínico similar al de la osteoradionecrosis de los maxilares producida por la radioterapia; pero con la peculiar característica de que estos pacientes no habían recibido ningún tratamiento de radioterapia en la zona de cabeza y cuello, pero si estaban en tratamiento con bisfosfonatos.

En 2007, la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)*, emite un escrito en relación a bisfosfonatos y osteonecrosis maxilar, describiendo la predisposición para el paciente que hace uso de estos fármacos a desarrollar osteonecrosis maxilar, deja en claro los riesgos y beneficios de los bisfosfonatos y las medidas a ser tomadas en

<sup>25</sup> Marx R. Pamidronate and Zoledronate induced avascular necrosis of the Jaws. J Oral Max Sur 2003; 61 1115-1118

<sup>26</sup> Ruggiero. SL. Osteonecrosis of the Jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Max Sur 2004; 62 527-534.

<sup>27</sup> Bagán JV, Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: Series of 10 cases. J Oral Pathol Med 2005; 34 120 - 123

el área de la estomatología al momento de tratar un paciente con estas características.<sup>28</sup>

En 2009, el Sheba Medical Center Israel, publica la serie de casos más grande sobre la relación de los bisfosfonatos y la osteonecrosis maxilar, realizando un estudio de 101 casos analizando desde su diagnóstico primario, hasta los factores que podían favorecer el desarrollo de la osteonecrosis maxilar, siendo esta la última publicación de gran relevancia hasta hoy en día.<sup>29</sup>

---

<sup>28</sup> Advisory Task Force on Bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Oral Max Surg. 2007; 65 369-376

<sup>29</sup> Lazarovici TS, Sheba Medical Center Israel. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. J Oral Maxillofac Surg. 2009 Apr;67(4):850-855.

## **DEFINICIÓN, ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO.**

- Definición.

La *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* ha definido a la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos de la siguiente manera:

“Desarrollo de hueso necrótico expuesto o no expuesto en la región máxilofacial, que ha persistido por más de 8 semanas en un paciente que recibió o esta recibiendo tratamiento con bisfosfonatos y sin antecedentes de radioterapia en la región de cabeza y cuello.”<sup>30</sup>

- Etiopatogenia.

La etiopatogenia de la ONM se desconoce en su totalidad. No obstante, se ha descrito una serie de factores relacionados íntimamente con esta enfermedad, que describiré a continuación:

- Alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores, debidos a la neoplasia.
- Compromiso vascular.
- Bajo recambio óseo.
- Toxicidad de los bisfosfonatos en los tejidos blandos.
  
- Alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores, debidos a la neoplasia.

Cuando existen metástasis, la enfermedad neoplásica por sí misma incrementa el riesgo de infección y se asocia a una alteración en la curación de los tejidos. Por otra parte, los pacientes con neoplasia suelen recibir medicación con efecto inhibitor sobre la inmunidad, como los inmunosupresores o los corticoides; y todo ello, en su conjunto,

---

<sup>30</sup> Sosa M., Bagán J.V. Osteonecrosis maxilar. Documento de consenso. Rev Osteoporos Metab Miner 2009 1;1:41-51

predispone a los pacientes oncológicos a desarrollar infecciones en los lugares donde se realizan extracciones dentales.

- Compromiso vascular.

Los bisfosfonatos han probado tener propiedades antiangiogénicas, reduciendo el EGF circulante (factor de crecimiento del endotelio), esto repercute directamente en la irrigación de los maxilares, principalmente en la mandíbula ya que posee menor aporte sanguíneo comparado con los maxilares superiores, explicando la condición avascular presente en la osteonecrosis maxilar.<sup>31</sup>

- Bajo recambio óseo.

Los bisfosfonatos alteran la resorción osteoclastica ósea y favorecen el desarrollo de la enfermedad maxilar de la siguiente manera:

Al existir una fuerte inhibición de la resorción del hueso, de igual forma existe una disminución en la aposición de nueva matriz ósea; disminuyendo así el proceso de recambio, lo que deriva en elevada fragilidad y susceptibilidad del hueso a desarrollar infecciones.<sup>32</sup>

- Toxicidad de los bisfosfonatos en los tejidos blandos.

Los bisfosfonatos se acumulan en el hueso alveolar, ya sea en la mandíbula como en el maxilar, produciendo toxicidad del tejido blando circundante. Los bisfosfonatos no sólo actúan sobre el hueso (aunque es en el tejido óseo donde fundamentalmente ejercen su acción), sino también en otras células. Se han descrito efectos en otras células, como macrófagos, células endoteliales y células tumorales. Estos efectos están

---

<sup>31</sup> Bartl R MG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a pathophysiologic approach. *Bone* 2008;42(Suppl 1):76.

<sup>32</sup> Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998 , 19:80-100.

relacionados con la potencia de los bisfosfonatos y el tiempo de exposición de las células a estos fármacos.

Por último, debe tenerse también en cuenta que se ha documentado la posibilidad de inflamación gastrointestinal, esofagitis y úlceras en mucosa bucal, que se observaban con mayor frecuencia cuando los bisfosfonatos se administran por vía oral a diario.<sup>33</sup>

- Factores de riesgo.

La *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)*, clasifica de la siguiente manera los factores de riesgo de padecer osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos:<sup>34</sup>

1. Relacionados con la medicación.

- Potencia del bisfosfonatos: cuanto más potente, más riesgo.
- Duración del tratamiento: cuanto más largo es el tratamiento, más riesgo.

2. Factores locales.

- Cirugía alveolodentaria.
  - Extracciones dentales.
  - Colocación de implantes.
  - Cirugía periapical.
  - Cirugía periodontal donde se comprometa el hueso.
- Anatomía local.
  - Mandíbula: Torus linguales y línea milohioidea.
  - Maxilar: Torus palatinos y exostosis.
- Enfermedades orales concomitantes.
  - Historial de patología inflamatoria, sobre todo periodontal y abscesos dentales.

---

<sup>33</sup> Sosa M., Bagán J.V. Osteonecrosis maxilar. Documento de consenso. Rev Osteoporos Metab Miner 2009 1;1:41-51

<sup>34</sup> Ruggiero S., Marx R. Practical guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J of Onc Prac Vol. 2 Issue . 7-14

### 3. Factores demográficos y sistémicos.

- Edad. Cada década que pasa aumenta el riesgo un 9%.
- Raza. La caucásica presenta mayor riesgo.
- Diagnóstico de cáncer. Mayor riesgo en mieloma múltiple que en cáncer de mama, seguidos por otros tipos de cáncer.
- Osteoporosis y osteopenia.
- Enfermedad de Paget.
- Osteogénesis imperfecta
- Diabetes.

Es importante mencionar que el paciente que padece mieloma múltiple es susceptible a desarrollar necrosis ósea maxilar sin necesidad de estar bajo tratamiento con bisfosfonatos, debido a que se trata de una metástasis ósea 100% osteoclástica, por lo que las lesiones son únicamente líticas y la aposición esta totalmente inhibida. Es de vital importancia que ésto se tenga a consideración antes, durante y posterior a la consulta odontológica de dichos pacientes.

### 4. Otros factores de riesgo.

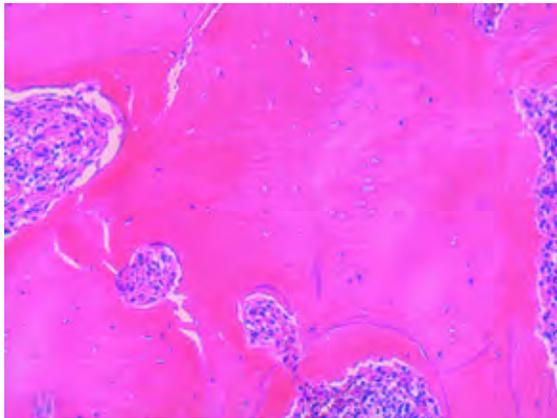
- Tabaquismo.
- Pobre higiene oral.
- Radioterapia.
- Otros quimioterápicos. Los corticosteroides principalmente por su acción inmunosupresora.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS.

Hallazgos histopatológicos:

En el estudio histopatológico de hueso expuesto podemos encontrar.<sup>35</sup>

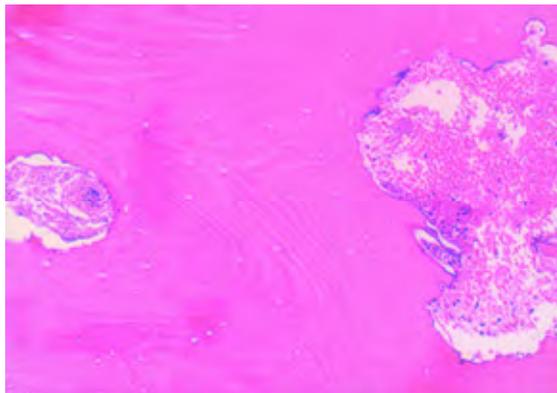
- Áreas múltiples parcialmente confluyentes de hueso necrótico en disposición de panal de abejas con residuos de hueso vital; en comparación con la osteoradionecrosis que presenta extensas regiones homogéneas de hueso necrótico.
- Zonas de hiperplasia pseudoepiteliomatosa.
- Presencia de infiltrado inflamatorio mixto.
- Interacción entre osteoclastos, citocinas y actinomyces.



Fuente: Hansen T.

Osteonecrosis por bisfosfonatos.

Áreas múltiples parcialmente confluyentes de hueso necrótico en disposición de panal de abejas con residuos de hueso vital.



Fuente: Hansen T.

Osteoradionecrosis.

Extensas regiones homogéneas de hueso necrótico.

<sup>35</sup> Hansen T, Kunkel M., Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med (2006) 35: 155–60

- Estadios clínicos.

Se han descrito 4 estadios clínicos para la osteonecrosis maxilar, desde el 0 hasta el 3, con dos subdivisiones en el estadio 2, 2a y 2b.<sup>36</sup>

- Estadio 0.

Pacientes que no tienen evidencia clínica de hueso necrótico pero presentan síntomas o hallazgos clínicos o radiográficos inespecíficos.

-Dolor mandibular que se puede irradiar a la articulación temporomandibular.

-Dolor sinusal.

-Alteración de la función neurosensorial.

-Pérdida de dientes sin explicación periodontal.

-Fístula sin necrosis pulpar por caries.

-Pérdida ósea alveolar no atribuible a peridoncía.

-Estrechamiento del canal mandibular.

-Disminución del espacio del ligamento periodontal.

- Estadio 1.

Exposición de hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico. Ambas condiciones son asintomáticas.

- Estadio 2a.

Exposición de hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos y/o hueso. Es controlable con tratamientos conservadores y no progresa.

---

<sup>36</sup> Bagán J.V., Jiménez Y., Osteonecrosis of the Jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. Oral Oncol 2009; 45: 645-646.

- Estadio 2b.

Exposición de hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos y/o hueso. No es controlable con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos infecciosos derivados de ella.

- Estadio 3.

Exposición de hueso necrótico, dolor, infección y uno o más de los siguientes signos:

→ Fractura patológica.

→ Fístula extraoral.

→ Osteolisis de gran extensión, en mandíbula cuando se extiende al borde inferior y en maxilar cuando se extiende al borde superior.

### ¿Por que en los maxilares?

Debido a la presencia de dientes. En los maxilares, donde hay dientes expuestos al medio ambiente exterior, con frecuentes inflamaciones periodontales, abscesos dentales, tratamientos endodóncicos y otras patologías que aumentan la tasa de recambio óseo en los maxilares.<sup>37</sup>

Como comentan Bagán y colaboradores, el 77% de sus pacientes con osteonecrosis por bisfosfonatos tenían como antecedente una o varias exodoncias.<sup>38</sup>

En la cavidad oral, el maxilar y la mandíbula están sujetos al estrés constante de las fuerzas masticatorias. Por ello, en la boca se producen microfracturas a diario; en los pacientes que toman bisfosfonatos estas

---

<sup>37</sup> Marx R., Pamidronate (aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the Jaws: a growing epidemic J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-1118

<sup>38</sup> Bagán J.V. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. J Oral Pathol Med 2005; 34: 120-123

alteraciones no reparan. Esta necesidad de reparación y remodelado óseo aumenta muchísimo cuando hay una infección y/o cuando acontece algún tratamiento alveolodentario, principalmente exodoncias.<sup>39</sup>

Otra condicionante es el hecho de que las arterias de la mandíbula son principalmente arterias terminales de bajo calibre, que se ven afectadas por dos factores principalmente:

- 1.- El efecto antiangiogénico de los bisfosfonatos.
- 2.- Radioterapia en pacientes con cáncer.

En 2005, Polizzotto describió un caso de osteonecrosis en el canal auditivo externo, siendo éste el primer caso de necrosis ósea por bisfosfonatos no maxilar, en su artículo reporta el caso clínico de un paciente masculino de 64 años cuyo diagnóstico primario fue mieloma múltiple bajo tratamiento con pamidronato y zoledronato por varios meses, refiere también un antecedente quirúrgico; la remoción de exostosis ósea en el conducto auditivo externo.<sup>40</sup>

---

<sup>39</sup> Woo S.B. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.

<sup>40</sup> Polizzotto MN. Bisphosphonate-associated of the auditory canal osteonecrosis. *British Journal of Haematology* 2005;132:114-117.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA.

De acuerdo a la revisión sistemática y el análisis de los casos clínicos estudiados, he obtenido las siguientes tendencias de incidencia de osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos.

- **Revisión sistemática.**

Autor.	Casos.	Año.
Marx	36	2003
Wang	3	2003
Ruggiero	63	2004
Lugassy	3	2004
Thakkar	14	2004
Schuster	2	2004
Pires	14	2005
Bagán	20	2005
Gibbs	8	2005
Merigo	4	2005
Carter	5	2005
Lenz	3	2005
Ficarra	9	2005
Melo	11	2005
Migliorati	18	2005
Olson	1	2005
Purcell	13	2005
Vanucci	1	2005
Markiewiks	1	2005
Katz	3	2005
Shirmer	6	2005
Bamias	17	2005
Guarnery	3	2005
Dimitracopoulos	11	2006
Mignogna	1	2006

Autor.	Casos.	Año.
Badros	22	2006
Farrugia	23	2006
Hansen	8	2006
Zuazaga	3	2006
Zarychanskiu	12	2006
Carneiro	1	2006
Soileau	1	2006
Magremanne	1	2007
Kicken	6	2007
Schortinghuis	2	2007
Wong	2	2008
Li	4	2008
Sarsi	3	2008
Bocanegra	3	2009
Stanton	3	2009
Sheba Medical Center Israel	101	2009
Otto	1	2010
Bedogni	1	2010
Crépin	1	2010
Narongroeknawin	1	2010
Frei	1	2010

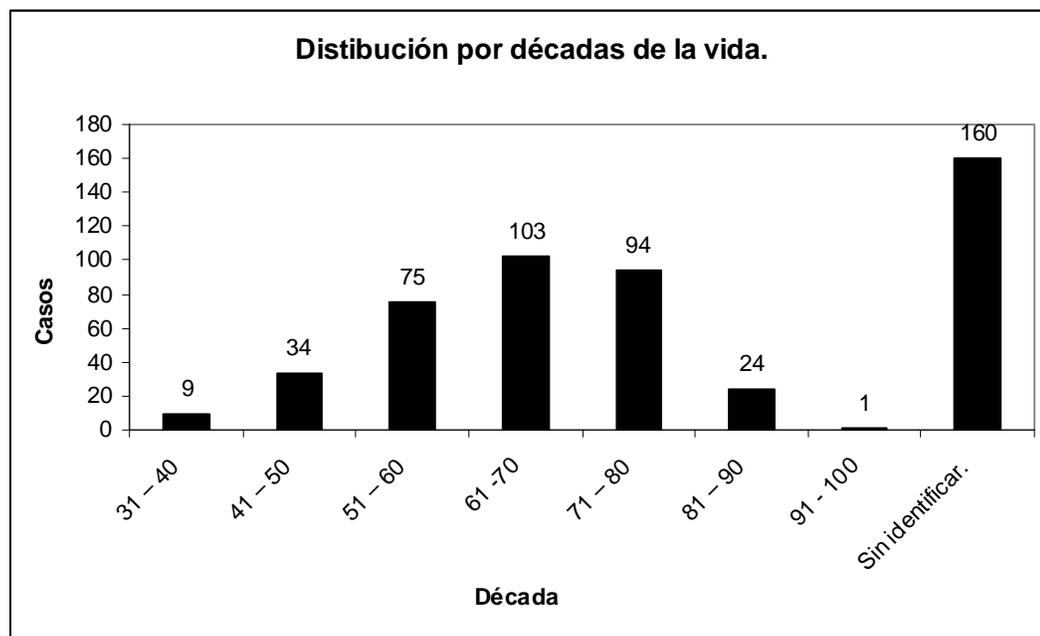
*Fuente: propia.*

En el análisis de 46 publicaciones desde el 2003 y hasta el 2010 se arrojan 500 casos de osteonecrosis maxilar asociada a bisfosfonatos.

- **Distribución por décadas.**

Rango de edad	Número	Porcentaje
31 – 40	9	0.80%
41 – 50	34	6.80%
51 – 60	75	15%
61 -70	103	20.60%
71 – 80	94	18.80%
81 – 90	24	4.80%
91 - 100	1	0.30%
Sin identificar	160	32.90%
<b>Total</b>	<b>500</b>	<b>100%</b>

*Fuente: propia.*

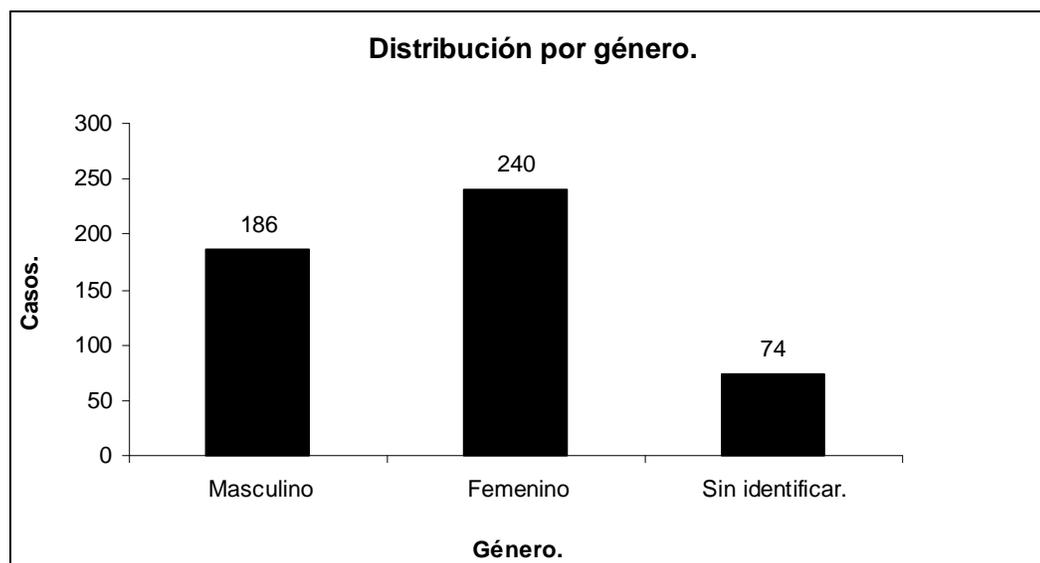


*Fuente: propia.*

- **Distribución por género.**

<b>Género</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Masculino	186	37.20%
Femenino	240	48%
Sin identificar	74	14.80%
<b>Total</b>	<b>500</b>	<b>100%</b>

*Fuente: propia.*

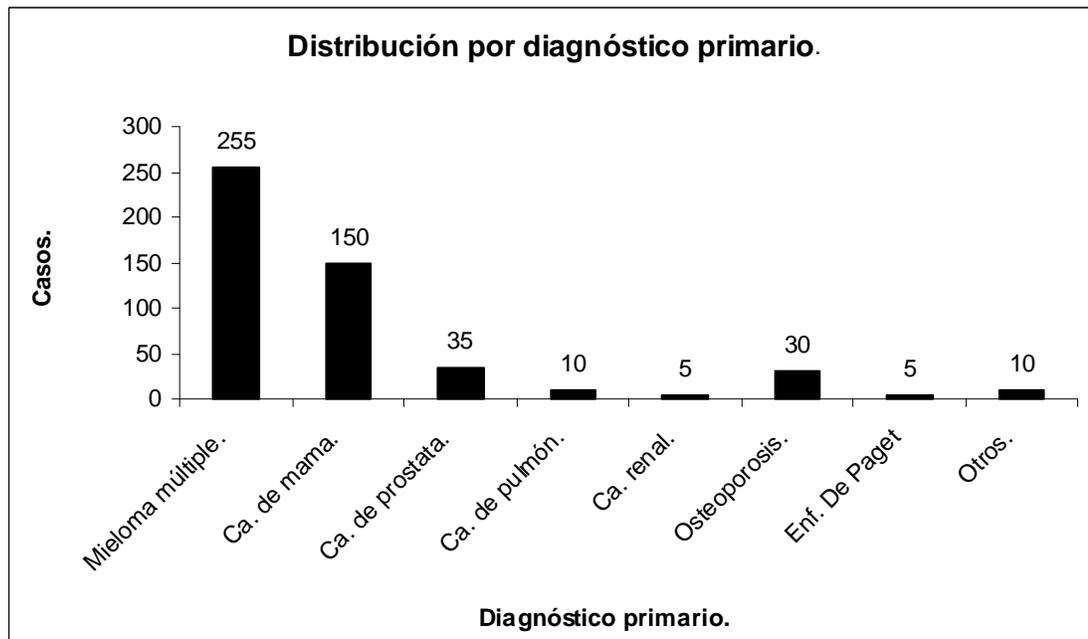


*Fuente: propia.*

- **Distribución por diagnóstico primario.**

<b>Diagnóstico primario</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Mieloma múltiple.	255	51%
Ca. de mama	150	30%
Ca. de prostata	35	7%
Ca. de pulmón	10	2%
Ca. renal	5	1.00%
Osteoporosis	30	6%
Enf. De Paget	5	1.00%
Otros	10	2%
<b>Total</b>	<b>500</b>	<b>100%</b>

*Fuente: propia.*

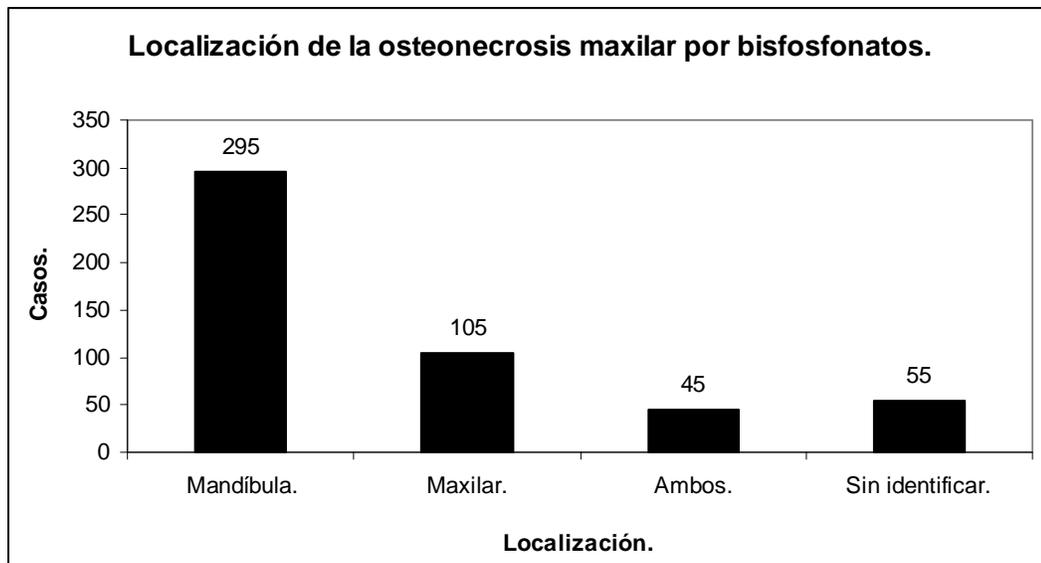


*Fuente: propia.*

- **Distribución por su localización.**

<b>Localización</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Mandíbula	295	59%
Maxilar	105	21%
Ambos	45	9%
Sin identificar	55	11%
<b>Total</b>	<b>500</b>	<b>100%</b>

*Fuente: propia.*

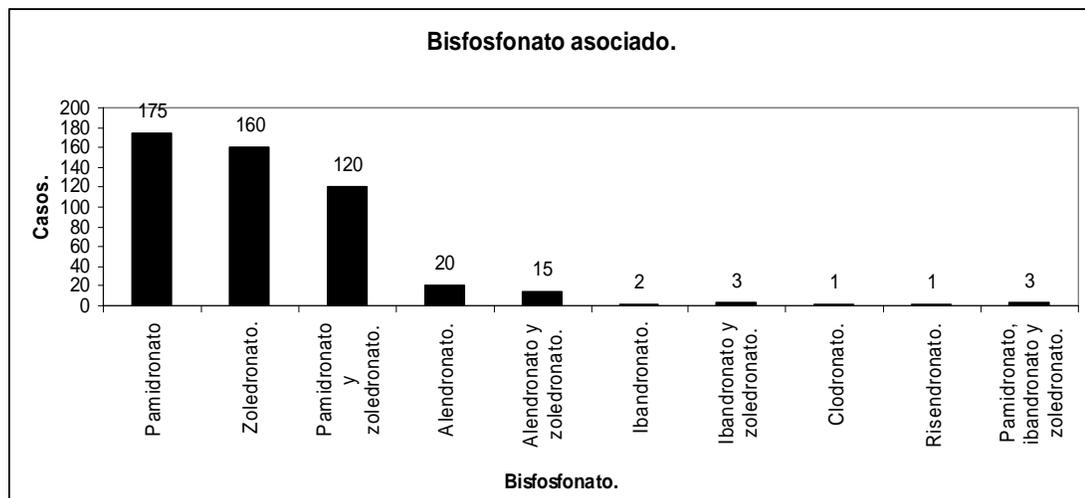


*Fuente: propia.*

- **Distribución por el bisfosfonato asociado.**

Bisfosfonato asociado	Número	Porcentaje
Pamidronato	175	35%
Zoledronato	160	32%
Pamidronato y zoledronato	120	24%
Alendronato	20	4%
Alendronato y zoledronato	15	3%
Ibandronato	2	0.40%
Ibandronato y zoledronato	3	0.60%
Clodronato	1	0.20%
Risendronato	1	0.20%
Pamidronato, ibandronato y zoledronato	3	0.60%
<b>Total.</b>	<b>500</b>	<b>100%</b>

Fuente: propia.



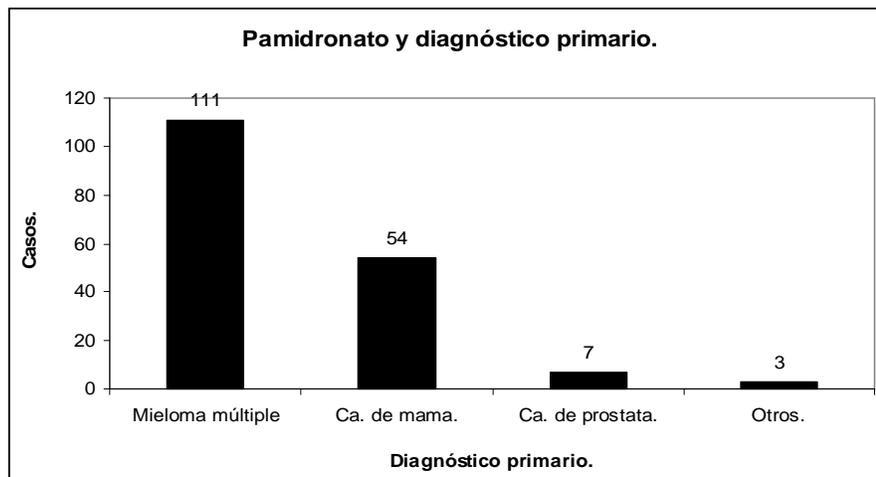
Fuente: propia.

- **Bisfosfonatos más usados y diagnóstico primario.**

*Pamidronato.*

<b>Diagnóstico primario</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Mieloma múltiple	111	63%
Ca. de mama	54	31%
Ca. de próstata	7	4%
Otros	3	2%
<b>Total</b>	<b>175</b>	<b>100%</b>

*Fuente: propia.*

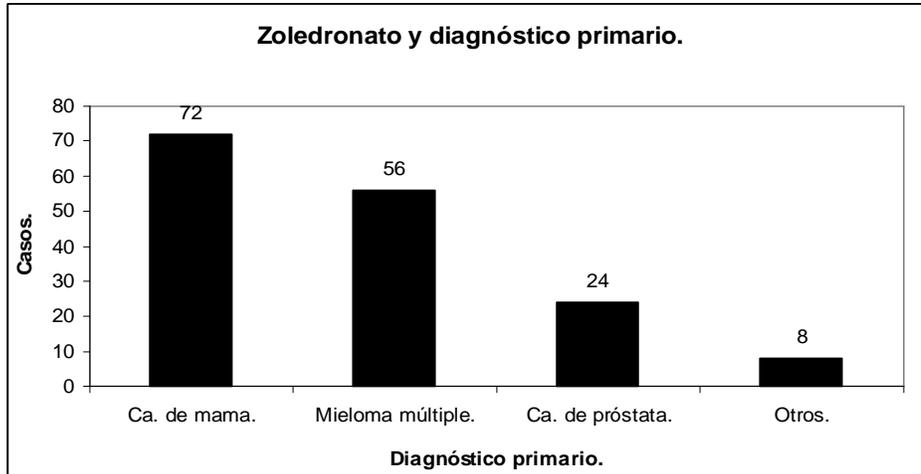


*Fuente: propia.*

*Zoledronato.*

<b>Diagnóstico primario</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Ca. de mama	72	45%
Mieloma múltiple	56	35%
Ca. de próstata	24	15%
Otros	8	5%
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100%</b>

Fuente: propia.

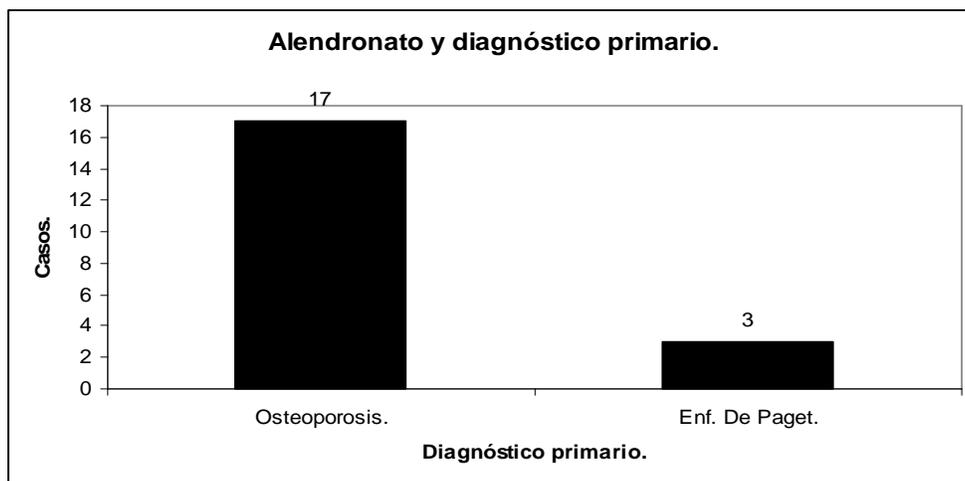


Fuente: propia.

*Alendronato.*

Diagnóstico primario	Número	Porcentaje
Osteoporosis	17	85%
Enf. De Paget	3	15%
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>

Fuente: propia.

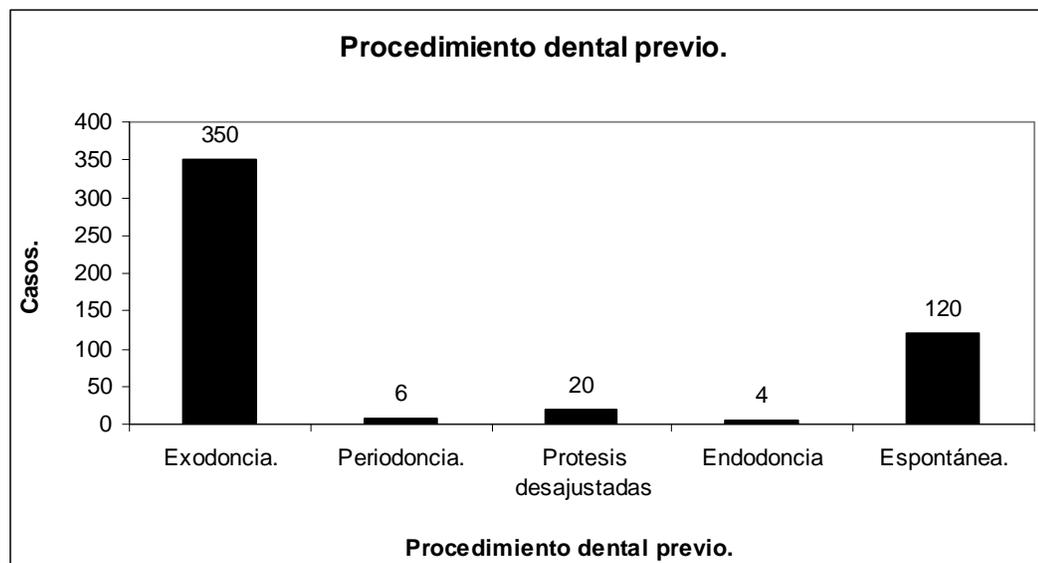


Fuente: propia.

- **Procedimientos dentales previos.**

<b>Procedimiento dental previo</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Exodoncia	350	70%
Periodoncia	6	1.20%
Protesis desajustadas	20	4%
Endodoncia	4	0.80%
Espontánea	120	24%
<b>Total</b>	<b>500</b>	<b>100%</b>

*Fuente: propia.*

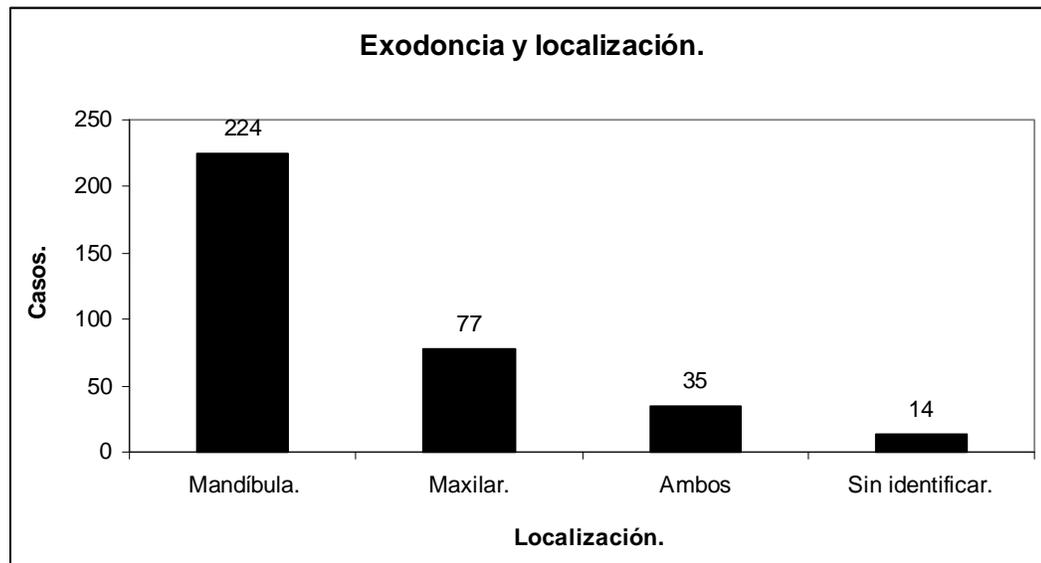


*Fuente: propia.*

- **Exodoncia y localización.**

<b>Localización</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Mandíbula	224	64%
Maxilar	77	22%
Ambos	35	10%
Sin identificar	14	4%
<b>Total</b>	<b>350</b>	<b>100%</b>

Fuente: propia.



Fuente: propia.

La incidencia es más alta en el caso de los pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos por patologías neoplásicas y mucho más baja entre los pacientes que toman bisfosfonatos orales. Se considera una incidencia de 1 a 12% para los pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos intravenosos.<sup>41</sup> En el caso de los pacientes que son tratados con bisfosfonatos orales se considera una incidencia de 0.8 a 4%.<sup>42</sup>

<sup>41</sup> Ruggiero S.L., American Association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws 2009 update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 2-12.

<sup>42</sup> Sedghizadeh P.P., Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw An institutional inquiry. J Am Dent Assoc 2009; 140: 61-66.

## **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.**

En la mayoría de casos, con solo la clínica es suficiente, según los protocolos y consensos actuales para establecer el diagnóstico de osteonecrosis maxilar; sin embargo en los casos que puedan surgir dudas, es aconsejable auxiliarnos por diversos métodos diagnósticos.<sup>43</sup>

### BIOPSIA ÓSEA DE LESIÓN OSTEOLÍTICA.

Solo en aquellos casos en que puedan surgir dudas diagnósticas con metástasis, en ésta, el resultado de una osteomielitis crónica con zonas de secuestro y frecuente infección por actinomyces, nos ayudaran a establecer el diagnóstico.

### CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA.

Es aconsejable un cultivo y antibiograma de la zona expuesta, dado que los pacientes van a requerir prolongados tratamientos con antibióticos, por lo que es de gran utilidad conocer el espectro antimicrobiano existente y la sensibilidad de estos microorganismos a los diferentes antibióticos existentes.

### ORTOPANTOMOGRAFÍA.

Se realizara sistemáticamente a todo paciente y en ella se apreciara la zona osteolítica, los márgenes no serán definidos pero nos ayudara a valorar la extensión de la lesión.

### TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA.

En ella podremos visualizar la afectación real de la zona, en la mandíbula podremos observar el compromiso de la tabla lingual, también será puesto en manifiesto la proximidad de la lesión con el canal mandibular y posibles fracturas; y en el maxilar será evidente la extensión de la lesión y su proximidad con el seno maxilar y fosa nasal.

Todos estos aspectos en la ortopantomografia no son posibles de apreciar.

<sup>43</sup> Ruggiero S., Marx R. Practical guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J of Onc Prac Vol. 2 Issue . 7-14

## **MANEJO DEL PACIENTE Y TRATAMIENTO.**

El manejo del paciente por parte del cirujano dentista es determinante, por lo que antes que cualquier otra cosa, debe contar con un consentimiento informado donde se especifique:

- El nombre del paciente, su edad, diagnóstico primario y teléfono.
- El nombre y el número telefónico del médico que esté tratando su diagnóstico primario por el cual recibirá o ya esta siendo tratado con bisfosfonatos.
- El cirujano dentista que informa y su teléfono.
- El riesgo de la osteonecrosis maxilar sin importar si el va a recibir o ya está siendo tratado con bisfosfonatos.
- De manera detallada los tratamientos odontológicos que el paciente autoriza que se le realicen.
- La fecha cuando se realiza el consentimiento informado.
- La rúbrica del paciente y del cirujano dentista son indispensables.

Contando con el consentimiento informado, se recomienda llevar a cabo un protocolo específico y bien definido para la consulta odontológica, dicho protocolo es una propuesta de la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)*, y es el más utilizado alrededor del mundo. Sobre el mismo hablaremos a fondo más adelante.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES QUE RECIBIRÁN O QUE YA ESTAN SIENDO TRATADOS CON BISFOSFONATOS.**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Primario: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Médico que trata su diagnóstico primario: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Cirujano dentista que informa: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Desde 2003, año en que apareció el primer caso descrito en la literatura científica, se han ido publicando cada vez más casos de osteonecrosis de los maxilares. Se trata de una enfermedad que afecta a los huesos maxilares caracterizada por una infección que no tiende a curar, con exposición de hueso en la cavidad oral, supuración, dolor y otras manifestaciones. Esta enfermedad se ha asociado a:

1.- El uso de bisfosfonatos:

- En la mayoría de casos utilizados intravenosos como tratamiento coadyuvante de distintos cánceres.
- Pero también se han observado algunos casos tras la utilización vía oral de estos medicamentos, para afectaciones óseas como osteoporosis, osteopenia y enfermedad de Paget.

2.- La realización de tratamientos dentales, como extracciones, implantes, cirugía oral, tratamientos de conductos y terapéutica periodontal en los pacientes que están tomando bisfosfonatos.

Usted como paciente que va a recibir o que ya esta tomando bisfosfonatos intravenosos u orales debe saber que, aunque pequeño, existe el riesgo de que le aparezca tras su tratamiento odontológico una necrosis de los maxilares, aunque se pongan en practica (como evidentemente se va a hacer) todas las medidas y cuidados preventivos oportunos.

Por ello, tras ser informado y haber podido realizar las preguntas que he considerado oportunas, doy mi consentimiento para que se me realice:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

México, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del cirujano dentista que informa.

→ Prevención de la necrosis ósea maxilar por bisfosfonatos.

Intentaré esquematizar el manejo del paciente en función del tipo de bisfosfonato y de que vaya a comenzar el tratamiento o bien que ya lo esté tomando cuando acude a la consulta dental, según el protocolo establecido por la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)*.

El tipo de bisfosfonato, lo evaluaremos de acuerdo al tratamiento para el cual fue prescrito:

Oncológico: Mieloma múltiple.	No oncológico: Osteoporosis.
Cáncer de mama.	Enfermedad de Paget.
Cáncer de próstata.	Osteopenia.
Cáncer de pulmón.	Osteogénesis imperfecta.

#### 1. Antes de comenzar el tratamiento con bisfosfonatos.

- Bisfosfonatos orales o intravenosos para tratamiento no oncológico.

Se debe realizar una revisión dental antes del inicio del tratamiento con bisfosfonatos. Se puede realizar cualquier tratamiento habitual, sin necesidad de tomar consideraciones especiales.<sup>44</sup>

- Bisfosfonatos intravenosos para el tratamiento en oncología.

Se debe realizar una revisión dental minuciosa.

- Extraer dientes que no puedan ser restaurados o que se puedan perder por enfermedad periodontal.
- Se deben realizar todos los tratamientos de conductos necesarios.
- Realizar todas las fases del tratamiento periodontal, con excepción de aquellos tratamientos donde se comprometa el hueso.

<sup>44</sup> Khosla S., Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479-1491.

- Restaurar todos aquellos órganos dentarios con caries o con tratamiento de conductos previo.
- Eliminar factores irritativos como los torus maxilares y mandibulares, así como las líneas milohioides en caso de que éstas sean prominentes.
- No colocar implantes.
- Valorar la continuidad del tratamiento de ortodoncia, ya que los movimientos dentales serán disminuidos e inhibidos.<sup>45</sup>
- Especial atención a prótesis removibles, como factor irritativo.
- Impartir pautas de higiene y autocuidado de la salud bucodental, recomendar dentríficos con alto contenido de flúor, colutorios con clorhexidina al 0.12% y el uso de hilo dental.

El tratamiento con bisfosfonatos debe iniciar después de 5 o más semanas de haber terminado la eliminación de focos infecciosos orales.

## 2. Una vez comenzado el tratamiento con bisfosfonatos.

- Bisfosfonatos orales para tratamientos no oncológicos.

Los tratamientos de rutina, obturaciones, tratamientos de conductos, reconstrucciones, tartrectomía, ortodoncia, prótesis fija, removible y total, se pueden realizar sin ningún problema.

El problema surge cuando se requieren tratamientos quirúrgicos (extracciones, implantes, cirugía apical y periodontal) o que afecten al hueso (raspados y alisados y ortodoncia). En estos casos se debe valorar el tiempo que han tomado los bisfosfonatos y si hay o no riesgos añadidos:

- Pacientes que han tomado bisfosfonatos orales menos de 3 años y no tienen otros factores de riesgo asociados: No hay necesidad de alterar ni retrasar la cirugía o procedimiento planeado.

<sup>45</sup> Villoria, C., Efectos de bisfosfonatos sobre el hueso y su repercusión sobre el movimiento ortodóncico. Acta Odontológica Venezolana, 2004;42: 1

- Pacientes que han tomado bisfosfonatos orales menos de 3 años y a la vez toman corticoides sistémicos: Se debe contactar con el médico prescriptor para valorar la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos al menos 3 meses antes de la cirugía y la toma de bisfosfonatos se debe reanudar después de 5 semanas.<sup>46</sup>
  - Pacientes que han tomado bisfosfonatos orales más de 3 años con o sin corticoides sistémicos a la vez: Se debe contactar con el médico prescriptor para valorar la suspensión de la ingesta de bisfosfonatos al menos 3 meses antes de la cirugía y la toma de bisfosfonatos no se debe reanudar hasta que el hueso haya curado por completo.
    - Bisfosfonatos intravenosos para tratamientos oncológicos.
- Hay que mantener una buena higiene oral y un cuidado dental perfecto, evitar la dietas cariogénicas.
  - Realizar todas las obturaciones necesarias.
  - Es aconsejable realizar tratamientos de conductos antes de realizar una extracción.
  - Si se considera imprescindible realizar una extracción, debe hacerse de la forma más atraumática posible, legrado el alveolo, lavando perfectamente el lecho quirúrgico, suturar el borde de la herida y administrar profilaxis antibiótica y enjuagues bucales con clorhexidina al 0.12% para el postoperatorio.
  - Dado su larga vida media y su gran eficacia en controlar el desarrollo de depósitos metastásicos de cáncer en los huesos, no existe razón absoluta para discontinuar la terapia con bisfosfonatos.
  - Cualquier otro procedimiento de cirugía apical o periodontal no deberá realizarse.

Si a pesar de haber tomado todas las medidas preventivas, el paciente desarrolla osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos, el manejo será distinto.

---

<sup>46</sup> Edwards B.J., Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc 2208; 139: 1674-1677

Primeramente el paciente debe ser derivado a un cirujano oral y máxilofacial, el cual debe coordinar el tratamiento junto con el oncólogo. Para derivar a dichos pacientes sugiero extender un documento al especialista donde se especifique claramente los tratamientos realizados, y cualquier otra indicación que el paciente haya recibido por el cirujano dentista.

<b>DOCUMENTO DE DERIVACIÓN DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS.</b>	
Nombre del Paciente: _____	Edad: _____
Diagnóstico primario: _____	Teléfono: _____
Médico que trata su diagnóstico primario: _____	
Teléfono: _____	
Cirujano Dentista que deriva al paciente: _____	
Teléfono: _____	
Cirujano Oral y Maxilofacial al que se deriva el paciente: _____	
Teléfono: _____	
<p>El cirujano dentista que remite, informa los tratamientos que se realizaron en el paciente, para que si considera oportuno la modificaron de los mismos o la realización de un tratamiento complementario, por favor póngase en contacto.</p> <p style="text-align: right;">Fecha inicio del tratamiento: _____</p> <p>Indicar los órganos dentarios:</p> <p>Exodoncias: _____</p> <p>Tratamiento de conductos: _____</p> <p>Tartrectomia: _____</p> <p>Prótesis fija: _____</p> <p>Prótesis removible parcial o total: _____</p> <p>Valoración de tratamiento de ortodoncia: _____</p> <p>Exéresis de torus mandibulares y/o maxilares muy prominentes: _____</p> <p>Algún otro procedimiento quirúrgico: _____</p> <p>Otros: _____</p> <hr/> <p style="text-align: right;">Fecha de término del tratamiento: _____</p> <p>El presente documento se realiza con el fin de dar a conocer el estado bucodental del paciente, para que usted tome las medidas pertinentes sobre el tratamiento a seguir.</p> <p style="text-align: right;">México, a ____ de _____ de _____.</p> <p>_____ Nombre y firma del paciente.</p> <p style="text-align: right;">_____ Nombre y firma del cirujano dentista que deriva.</p>	

Debridamientos óseos, recubrimiento del hueso expuesto con colgajos, contorneados óseos o resecciones, han probado ser contraproducentes y han provocado extensión de la exposición ósea, agudización del dolor y aumentan

el riesgo de fractura. Dichos procedimientos serán únicamente considerados solamente en casos de estadio 3. Se debe saber que no existe un motivo suficiente para suspender la terapia con bisfosfonatos.

El oxígeno hiperbárico, que ha sido de gran utilidad en el tratamiento de la osteoradionecrosis, reestableciendo un gradiente de oxígeno a los tejidos, no ha ofrecido resultados destacables en el hueso expuesto inducido por bisfosfonatos.

Si los procedimientos quirúrgicos han resultado contraproducentes, la oxigenación hiperbárica no ofrece resultados sobresalientes y por ningún motivo se debe discontinuar la terapia con bisfosfonatos. ¿Qué se puede hacer en estos pacientes? La respuesta es que estos pacientes deben y pueden vivir con el tejido óseo necrótico expuesto.

El tratamiento se debe dirigir al control del dolor e infección y prevenir la progresión del hueso expuesto. El hueso necrótico en sí no es doloroso; y permanecerá estructuralmente capaz de ofrecer soporte a las funciones normales de los maxilares.<sup>47</sup>

Las fracturas patológicas son poco probables (8%), a menos que se tenga un antecedente quirúrgico de debridamientos óseos, lo que reduce considerablemente la integridad estructural del hueso en su totalidad.

Cuando secundariamente cursa con un proceso infeccioso, la condición será dolorosa y con inflamación, puede evolucionar a una celulitis y formación de fístulas, lo que es más complicado. En este escenario lo recomendable es la farmacoterapia por periodos extensos o muchas veces permanentemente.

---

<sup>47</sup> Marx R., Bisphosphonate-induced exposed bone of the Jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 63: 1567-1575

- Penicilina V-K, tabletas de 500mg, 4 veces al día. *“Pota-vi-kin”*
- Bencilpenicilina combinada, suspensión inyectable de 1,200,000U. 1 inyección cada 21 días. *“Benzetacil combinado”*.

Cuando hay casos refractarios al tratamiento o con exacerbación de los síntomas, se prescribirá metronidazol.

- Metronidazol, comprimidos de 500mg, 3 veces al día, durante 10 días cada 3 meses. *“Flagyl”*

En pacientes alérgicos a la penicilina, se sugiere prescribir un régimen de doble antimicrobiano en todos los casos.

- Ciprofloxacino, cápsulas de 500mg, 2 veces al día. *“Ciproflox”*

O bien

- Eritromicina etilsuccinato, tabletas de 600mg, 2 veces al día. *“Pantomicina ES”*

Más aparte

- Metronidazol, comprimidos de 500mg, 3 veces al día, durante 10 días cada 3 meses. *“Flagyl”*

El tratamiento antimicrobiano es prescrito por periodos extensos, hasta que el proceso infeccioso haya remitido, incluso se han presentado casos en los que el proceso infeccioso nunca remitió, en estos casos el tratamiento farmacológico fue permanente.<sup>48</sup>

En todos los casos está indicado realizar colutorios con clorhexidina al 0.12%, por 2 minutos todas las noches.

Un estudio reciente en el Instituto Nacional de Cancerología México, demuestra que los pacientes con necrosis ósea maxilo-mandibular han presentado un buen control de los procesos infecciosos y reducción importante del dolor mediante el uso de una pasta dental a base de clorhidrato de

<sup>48</sup> Marx R., Bisphosphonate-induced exposed bone of the Jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 63: 1567-1575

bencidamina y el uso de estericide como antiséptico bucal en colutorios y en gel, aún con exposición ósea.<sup>49</sup>

Dicha pasta dental controla la permeabilidad vascular y estabiliza las membranas celulares. Combate las manifestaciones hemáticas y vasculares de la inflamación como rubor, calor y edema e inhibe selectivamente a las prostaglandinas.

El estericide es un compuesto de superoxidación con PH neutro que se considera un antiséptico eficaz contra algunas bacterias, virus y hongos presentes en la cavidad oral, actúa inhibiendo el crecimiento de dichos microorganismos, no es toxico y no se absorbe.

---

<sup>49</sup> Ibieta BR., Mervitch N. Nueva Opción Analgésica en el Tratamiento de Osteonecrosis Mandibular Secundaria al Uso de Bisfosfonatos Cancerología INCAN 3 (2008): 89-94

## **CONCLUSIONES.**

PRIMERA.- La homeostasis ósea depende en gran parte de la coordinación entre las funciones propias de las células presentes en el hueso, la pérdida de dicho equilibrio por la acción de los bisfosfonatos comprometerá considerablemente la integridad de los maxilares.

SEGUNDA.- Los bisfosfonatos son fármacos con un beneficio claro en el tratamiento de la osteoporosis, osteopenia, osteogénesis imperfecta y la enfermedad de Paget, reduciendo las fracturas asociadas a dichos padecimientos.

TERCERA.- La importante reducción de los eventos óseos en mieloma múltiple y diversos tipos de cáncer metastáticos, hace a los bisfosfonatos intravenosos imprescindibles en el tratamiento de dichos padecimientos.

CUARTA.- La osteonecrosis maxilar es un efecto secundario o una complicación, importante de los bisfosfonatos, pero su incidencia es de hasta 12% en los casos con tratamiento intravenoso y notablemente inferior (de hasta 4%) en los pacientes tratados con bisfosfonatos orales.

QUINTA.- Como explicación de la frecuente localización en los maxilares, se ha resaltado el estrés fisiológico al que son sometidas dichas áreas, únicas en exponer hueso al medio externo. Este estrés aumenta por procesos patológicos dentales, abscesos, enfermedad periodontal, tratamientos de conductos, iatrogenias, extracciones y otros, que exigen aumentar la velocidad de recambio óseo, la que se encuentra bloqueada por los bisfosfonatos.

SEXTA.- La osteonecrosis de los maxilares se relaciona, principalmente, con la potencia del bisfosfonato, el tiempo de tratamiento y el procedimiento dental que comprometa al hueso.

SÉPTIMA.- Todos los dentistas y cirujanos maxilofaciales deben conocer la existencia de esta patología, entender sus causas y averiguar perfectamente los antecedentes médicos y farmacológicos de los pacientes, para minimizar la aparición de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos.

OCTAVA.- El paciente que recibirá o que ya está siendo tratado con bisfosfonatos debe recibir información clara y oportuna sobre el riesgo de desarrollar osteonecrosis, lo cual se hará por escrito por medio de un consentimiento informado, antes de realizar cualquier procedimiento dentro de la cavidad oral.

NOVENA.- Se ha demostrado que la incidencia de osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos disminuyó considerablemente en aquellos grupos de pacientes en los que se siguió un protocolo de medidas preventivas pertinente y a tiempo.

DÉCIMA.- En aquellos pacientes que padecen osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos, se debe llevar a cabo un manejo multidisciplinario entre el cirujano dentista, el cirujano maxilofacial y el médico tratante de su diagnóstico primario, contando con un documento de derivación, donde el cirujano dentista debe conocer todos los procedimientos realizados en el paciente, y tanto el cirujano maxilofacial como el médico tratante de su diagnóstico primario tomen las mejores decisiones en cuanto al curso del tratamiento a seguir.

UNDÉCIMA.- Considero que el cirujano dentista tiene un papel fundamental en la vida de los pacientes que padecen osteonecrosis por bisfosfonatos, ya que su buena o mala intervención puede ser determinante en su evolución. Y me doy cuenta que no solo con los pacientes que sufren de osteonecrosis por bisfosfonatos, sino también con todos aquellos que cuentan con alguna otra implicación sistémica que pueda incluso comprometer la vida misma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Advisory Task Force on Bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Oral Max Surg. 2007; 65 369-376.
- Bagán JV. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. J Oral Pathol Med 2005; 34: 120-123.
- Bagán JV. Jiménez Y. Osteonecrosis of the Jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. Oral Oncol 2009; 45: 645-646.
- Bartl R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a pathophysiologic approach. Bone 2008;42(Suppl 1):76.
- Berenson JR. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group J Clin Onc 1998; 16 593.
- Bloom-Fawcett. Tratado de Histología. McGraw-Hill Interamericana. 1995, 5ª ed. pp 12-13.
- Cardona F., Bagán JV. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update. An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 (3): 423-437.
- Diccionario de especialidades farmacéuticas, PLM Ed. Intersistemas. 2008, 56ª ed.
- Edwards BJ. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc 2008; 139: 1674-1677.

- Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women J Clin Invest 2003;111(8):1221-30.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use. Principles of Bone Biology. Academic Press, San Diego, 1996 pp 1037–1052.
- Fleisch H., Russell R. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. Calcif Tissue Res 1968 2:10–10A.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998 , 19:80-100.
- Fleisch H., Francis M. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 165:1262-4, 1969.
- Food and Drug Administration. Drug Safety Communications posted by FDA from September 1 2008 to November 30 2008.
- Garg A. Bone. Biology, harvesting, grafting for dental implants. Quintessence books, Oct. 2004. pp. 3-15.
- Hansen T., Kunkel M. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med (2006) 35: 155–60.
- Ibieta BR., Mervitch N. Nueva Opción Analgésica en el Tratamiento de Osteonecrosis Mandibular Secundaria al Uso de Bisfosfonatos Cancerología INCAN 3 (2008): 89-94.

- Jiménez L. Biología celular y molecular. Pearson education Mexico 2003. 175 – 177.
- Khosla S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2007; 22: 1479-1491.
- Lazarovici TS, Sheba Medical Center Israel. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. J Oral Maxillofac Surg. 2009 Apr;67(4):850-855.
- Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-1118.
- Marx R. Pamidronate and Zoledronate induced avascular necrosis of the jaws. J Oral Max Sur 2003; 61 1115-1118.
- Marx R. Bisphosphonate-induced exposed bone of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005. 63: 1567-1575.
- Mondelo N. Experimental Evaluation of Bisphosphonates: Basic and Regulatory Aspects Actualiz Osteología 2006, 2(2): 93-103.
- Mundy GR. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. An institutional inquiry. L Am Dent Assoc 2009; 140:61-66.
- Polizzotto MN. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. British Journal of Haematology 2005;132:114-117.

- Ruggiero SL., Marx R. Practical guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J of Onc 2006, Prac Vol. 2 Issue . 7-14.
- Ruggiero SL. American Association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws 2009 update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 2-12.
- Ruggiero SL, Marx RE, American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67 (Suppl. 1): 2-12.
- Ruggiero SL. Osteonecrosis of the Jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Max Sur 2004; 62 527-534.
- Sedghizadeh P.P, Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw An institutional inquiry. J Am Dent Assoc 2009; 140: 61-66.
- Sosa M., Bagán J.V. Osteonecrosis maxilar. Documento de consenso. Rev Osteoporos Metab Miner 2009 1;1:41-51.
- Villoria C. Efectos de bisfosfonatos sobre el hueso y su repercusión sobre el movimiento ortodóncico. Acta Odontológica Venezolana, 2004;42: 1.
- Woo SB. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the Jaws. Ann Intern Med 2006; 144: 753-761.