



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**OSTEONECROSIS ASOCIADA AL USO DE
BIFOSFONATOS.**

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:

MARIANA GÓMEZ CONTRERAS

TUTOR: Esp. FERNANDO TENORIO ROCHA

MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INDICE.

Introducción.....	4
CAPITULO I.	
Farmacología de los Bifosfonatos.....	6
CAPITULO II.	
Evolución de los Bifosfonatos.....	10
CAPÍTULO III.	
Bifosfonatos Disponibles.....	11
2.1. Clodronato.....	11
2.2. Pamidronato.....	14
2.3. Alendronato.....	17
2.4. Risendronato.....	21
2.5. Ibandronato.....	23
2.6. Zolendronato.....	25
CAPITULO IV.	
Osteonecrosis (Necrosis Avascular).....	31
CAPITULO V.	
Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos.....	32
5.1. Fisiopatología.....	39
5.1.1. Supresión de la remodelación.....	39
5.1.2. Angiogénesis.....	41
5.1.3. Infección.....	42
5.2. Características clínicas y radiográficas.....	43
5.3. Estadios.....	49
5.4. Características histopatológicas.....	53
5.5. Diagnostico.....	56
5.6. Tratamiento.....	59
5.7. Prevención y manejo.....	63



5.7.1. Directrices de la Academia Americana de Medicina Oral (AAMO).....	64
5.7.2. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM).....	66
Conclusiones.....	74
Bibliografía.	



INTRODUCCIÓN.

El manejo farmacológico de algunas neoplasias malignas ha aumentado el riesgo de osteonecrosis, la localización más frecuente de presentación es en la cabeza del femoral. La osteonecrosis de la mandíbula está bien documentada en pacientes que han recibido radioterapia de la cabeza y el cuello, y se denomina osteorradionecrosis. Desde la introducción de los bifosfonatos, se han producido cada vez más informes en la literatura de la aparición de osteonecrosis de los maxilares en pacientes que toman estos medicamentos. Cuando se prescriben bifosfonatos por vía intravenosa (pamidronato y zolendronato), se presentan mayor número de casos; sin embargo, también ha habido casos de osteonecrosis de los maxilares tomando distintas preparaciones orales a largo plazo, tales como alendronato. Se ha demostrado una correlación entre el uso de pamidronato, zolendronato, y con menos frecuencia el alendronato, y la exposición con dolor del hueso en la mandíbula y el maxilar.

Históricamente, los bifosfonatos se remontan a mediados del siglo 19, donde su uso fué principalmente industrial. Sus características biológicas fueron reportadas por primera vez en 1968. Los bifosfonatos se han desarrollado desde 1970, cuando estos preparados se utilizaron por primera vez en la medicina. En la década de 1990, los bifosfonatos se emplearon como agente de diagnóstico de diversos trastornos del metabolismo óseo y el calcio. Actualmente, los bifosfonatos orales se utilizan ampliamente en el tratamiento de la osteoporosis. Regímenes intravenosos están diseñados para tratar las complicaciones de la enfermedad metastásica y la patología osteolítica primaria de hueso (mieloma múltiple y la enfermedad de Paget). Estos medicamentos han tenido éxito en mejorar los efectos de la hipercalcemia y el dolor asociado de la patología ósea osteolítica.



Los bifosfonatos parecen expresar sus efectos en tres niveles: los tejidos, las células y las moléculas. Dos teorías generales se han articulado para explicar la patogénesis, si los bifosfonatos están relacionados con la osteonecrosis de los maxilares. Uno se centra en la inhibición de los osteoclastos inducida por bifosfonatos y el otro se explica el proceso en términos de mecanismos antiangiogénicos. Ambos tratan de abordar la predilección de ocurrencia en los maxilares. En la mayoría de los casos el desarrollo de la osteonecrosis maxilar por bifosfonatos, se ha asociado con el trauma, predominantemente por la extracción dental. Sin embargo, ha habido informes de apariciones espontaneas en ausencia de trauma abierto.

Se han establecido protocolos para estos casos, la estrategia básicamente se basa en el análisis de la literatura existente, además de las observaciones clínicas de los miembros del comité de investigación. Se considera de vital importancia que esta información sea transmitida a las diferentes especialidades dentales y médicas.



CAPITULO I.

FARMACOLOGÍA DE LOS BIFOSFONATOS.

Los bifosfonatos, son los fármacos más empleados en los procesos en los que predomina la resorción ósea, como la enfermedad ósea de Paget, la osteoporosis, las metástasis óseas, etc., y también en el tratamiento de las hipercalcemias, independientemente de su origen. Los bifosfonatos son derivados no biodegradables de los pirofosfatos, obtenidos mediante la sustitución del oxígeno que los une a los dos grupos fosfonatos por carbono (P-C-P). Dicha modificación les confiere la capacidad de evitar ser descompuestos por la acción de las fosfatasas alcalinas circulantes y tisulares. *In vivo*, se adsorben a los cristales de hidroxiapatita y, de esta forma, evitan su disolución. La estructura molecular de los bifosfonatos muestra tres dominios funcionales bien diferenciados: el dominio P-C-P se considera el gancho de unión del compuesto al mineral óseo, una cadena lateral R1 es el determinante de la unión a la hidroxiapatita y un tercer dominio constituido por la cadena R2 le confiere la potencia de unión al mineral óseo, la de sus acciones celulares y sus características y propiedades farmacológicas además del perfil relativo a los efectos secundarios, puesto que la presencia de nitrógeno en sus moléculas no solo confiere una mayor actividad antirresorsiva, si no que es la responsable de la esofagitis, que puede seguir al empleo de los bifosfonatos. Existen dos tipos de bifosfonatos: los simples, a los que se denomina de primera generación (etidronato y clodronato), y los complejos, con largas cadenas laterales que se designan de segunda y tercera generación.³

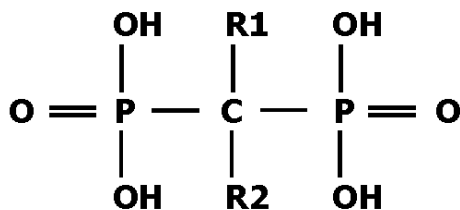


Fig. 1. Estructura molecular de los bifosfonatos.

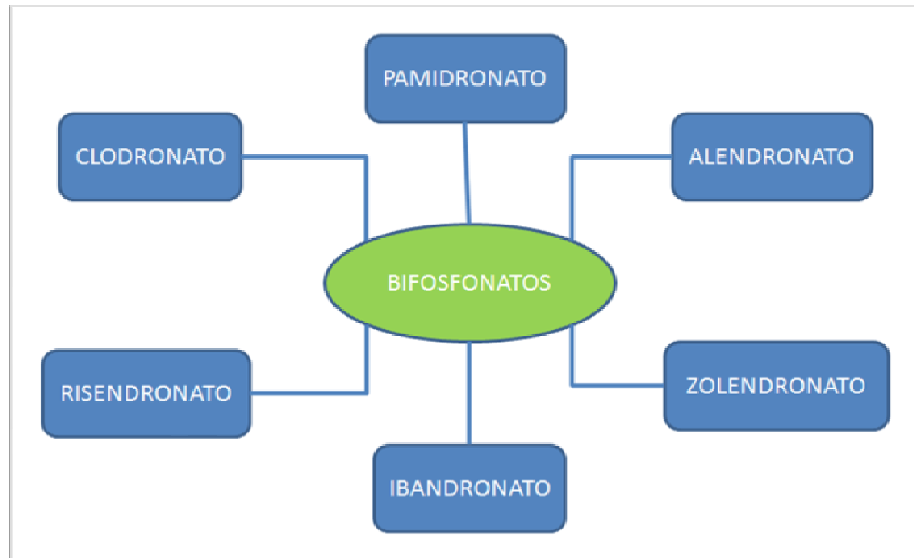


Fig.2. Bifosfonatos.

Los bifosfonatos de primera generación como el etidronato se caracterizan por poseer una estructura química simple sin nitrógenos en su composición. Se han utilizado desde hace aproximadamente 30 años en el tratamiento de la osteoporosis. Se administran por vía oral y su biodisponibilidad es muy baja (aprox. El 1%). Los resultados terapéuticos han sido satisfactorios. Se reporta una detención de la reabsorción ósea casi inmediata con una formación ósea que continúa por seis a doce meses luego de que inicia su administración, lo que se traduce en un aumento en la masa y el volumen óseo. Posteriormente se describe una fase de estancamiento y luego una fase de hipermineralización en la que el bifosfonato se deposita densamente en el hueso.⁷

Los bifosfonatos de segunda y tercera generación tienen cadenas laterales más complejas y se les ha adicionado un átomo de nitrógeno que les confiere mayor potencia terapéutica. La potencia de los bifosfonatos se mide por su capacidad de absorción y permanencia en el hueso. Algunos de estos medicamentos se administran por vía



intravenosa lo que permite una biodisponibilidad del 100%. A este grupo pertenece el pamidronato y el zolendronato entre otros. ⁷

La potencia del zolendronato es de 100.000 veces mayor que la del etidronato. El pamidronato y el zolendronato debido a su gran potencia se utilizan con mucho éxito en el tratamiento del mieloma múltiple y en pacientes con carcinomas metastásicos a hueso desde 1990; se han descrito efectos a diferentes niveles que cambian el curso clínico de la enfermedad y que mejoran ostensiblemente la calidad de vida de los pacientes. ⁷

Bisfosfonato	R1	R2
Clodronato	-Cl	-Cl
Etidronato	-OH	-CH ₃
Tiludronato	-H	-s-
Alendronato	-OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
Risedronato	-OH	
Ibandronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N< CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃
Pamidronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Zoledronato	-OH	

Tabla.1. Cadenas laterales de los diferentes bifosfonatos.

El mecanismo de acción de los bifosfonatos consiste en la interferencia en procesos bioquímicos específicos de los osteoclastos, lo que impide la fijación celular a la superficie ósea de resorción, la pérdida de actividad del borde festoneado y del ensamblaje citoesquelético. El mecanismo de acción difiere según posean o no nitrógeno en su cadena R2. Los bifosfonatos nitrogenados inhiben las enzimas de la vía del mevalonato, en particular la farnesilpirofosfato- sintetasa, una enzima que participa en la síntesis del colesterol. En la citada vía se sintetizan dos metabolitos, el farnesilpirofosfato y el geranilpirofosfato, necesarios para la prenilación de proteínas del tipo Ras, Rho, Rab, y Rac ligados de GTP, indispensables para la función del osteoclasto. La inhibición de la prenilación protéica y la



disrupción funcional de dichas proteínas reguladores explica la pérdida de actividad de los osteoclastos y la inducción final de apoptosis. Lo bifosfonatos no nitrogenados son incorporados a análogos no hidrolizables de ATP, que adquieren un efecto citotóxico que lleva al bloque de la función del osteoclasto y a su destrucción.³

Los bifosfonatos se absorben muy poco (0,5-6%), menos aún en esencia de alimentos, y pasan a la circulación, de donde son rápidamente aclarados por eliminación renal -intactos- o por depositarse en el hueso, en sitios donde se lleva a cabo el proceso de formación, quedando allí depositados durante años (7 a 10 años de media). Del hueso pasan a los osteoclastos por endocitosis durante la resorción ósea y en ellos se acumulan para actuar sobre el citoesqueleto, destruir el anillo de actina, desactivarlos y, finalmente, conducir a su apoptosis.³



CAPITULO II.

EVOLUCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS.

A pesar de que los bifosfonatos fueron sintetizados en el siglo XIX, el conocimiento sobre sus características biológicas data desde la década de 1960. En el pasado, estos componentes fueron utilizados para múltiples propósitos industriales, como agente anti-sedimentación y para prevenir la formación de carbonato de calcio.

En el año de 1865, el Prof. Fleisch y colaboradores observaron que el pirofosfato llevaba cristales de fosfato para el calcio impidiendo la formación de cristales y disolución in vitro. En colaboración con los Drs. Francis y Rusell, mostraron que los análogos de los pirofosfatos, bifosfonatos, denominados en la época como difosfonatos, interactuaban de manera similar al fosfato de calcio in vitro, inhibiendo tanto la mineralización como la reabsorción ósea animal. ⁶

En 1969 se publicó por primera vez sobre los bifosfonatos en el *Science and Nature*. Veinte años más tarde estos elementos fueron utilizados en las drogas para disfunciones óseas.

En la investigación de Berenson et al (1998), se observó que el uso del pamidronato mejoraba la supervivencia y disminuía las complicaciones óseas. Este y otros estudios llevaron a propugnar el uso de estas drogas de forma indefinida (Berenson et al., 1996, 2001). Siendo así los bifosfonatos como análogos del pirofosfato, inhiben la liberación de calcio e inhibe el crecimiento de osteoclastos, permitiendo su uso en el control de lesiones malignas metastásicas, osteoporosis, enfermedad de Paget y osteogénesis imperfecta. ⁶

La posología de los bifosfonatos difiere ampliamente según el preparado y el proceso patológico que se pretende tratar. ³



CAPITULO III.

BIFOSFONATOS DISPONIBLES.

3.1. CLODRONATO.

FORMA FARMACÉUTICA.

Comprimidos de 800 mg.

Ampolletas de 300 mg.¹⁶

INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Tratamiento de la hipercalcemia secundaria a neoplasias malignas.

Tratamiento de la osteólisis secundaria a neoplasias malignas.

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS.

El clodronato se define químicamente como un bifosfonato y es un análogo del pirofosfato natural. In vitro inhibe la precipitación del fosfato cálcico, bloquea su transformación en hidroxiapatita, retrasa la agregación de los cristales de apatita en cristales de mayor tamaño y retarda la disolución de estos cristales. Sin embargo, el principal mecanismo de acción del clodronato es la inhibición de la resorción ósea por parte de los osteoclastos.¹⁶

En los humanos, la capacidad del clodronato para inhibir la resorción ósea se ha establecido en estudios histológicos, cinéticos y bioquímicos. Sin embargo, no se conocen por completo los mecanismos de esa inhibición. El clodronato suprime la actividad de los osteoclastos, reduciendo la concentración sérica de calcio y la excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina. El clodronato previene la pérdida ósea de la cadera y la columna lumbar que se asocia al cáncer de seno en las mujeres premenopáusicas y post-menopáusicas. No se han observado efectos sobre la mineralización ósea normal en los humanos cuando el clodronato se administra en monoterapia a dosis que inhiben la resorción ósea. En



pacientes con cáncer de seno y mieloma múltiple se ha observado una disminución del riesgo de fracturas.¹⁶

Se ha demostrado que el clodronato reduce la ocurrencia de metástasis óseas en mujeres con carcinoma primario de seno.

En ensayos clínicos que investigan la prevención de metástasis esqueléticas en pacientes con carcinoma primario operable de seno, el tratamiento con clodronato también se ha asociado con reducción de la mortalidad.¹⁶

PRECAUCIONES GENERALES.

En pacientes con cáncer que han recibido esquemas de tratamiento que incluyen bifosfonatos tanto orales como intravenosos se han reportado casos de osteonecrosis de la mandíbula, generalmente asociados con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis). Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoides.¹⁶

Debe considerarse la realización de procedimientos preventivos de odontología antes de efectuar un tratamiento con bifosfonatos en pacientes que presenten factores de riesgo concomitantes (por ejemplo, cáncer, empleo de quimioterapia, radioterapia, corticoides o con pobre higiene dental). Se debe evitar la realización de procedimientos dentales invasivos mientras los pacientes estén siendo tratados con bifosfonatos.¹⁶

En pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula mientras se encuentran recibiendo bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta condición. Para pacientes que deban someterse a procedimientos dentales no hay datos disponibles que sugieran si la suspensión de los bifosfonatos reduce el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula.¹⁶



El juicio clínico del médico tratante debe guiar el plan de manejo de cada paciente, con base en la evaluación individual de la relación beneficio/riesgo.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

El clodronato se elimina principalmente a través de los riñones. Por ello, debe asegurarse una ingestión adecuada de líquidos durante el tratamiento con clodronato.

Se recomienda una dosis diaria de 1,600 mg administrada en una única toma. Cuando se emplean dosis mayores, se recomienda administrar por separado (como una segunda dosis) la parte de la dosis que exceda los 1,600 mg, como se menciona a continuación.¹⁶

La dosis única diaria y la primera de las dos dosis deben administrarse preferentemente por la mañana, con el estómago vacío, con un vaso de agua. El paciente debe evitar comer, beber (otros líquidos distintos al agua) y tomar otros medicamentos orales durante una hora.

La segunda dosis deberá tomarse entre comidas, más de dos horas después y una hora antes de comer, beber (otros líquidos distintos al agua) o tomar otros medicamentos orales.¹⁶

Nunca deberá tomarse el clodronato con leche, alimentos u otros fármacos que contengan calcio u otros cationes divalentes, ya que éstos alteran la absorción del clodronato.

Infusión intravenosa (sólo para tratamiento a corto plazo): Debe garantizarse una hidratación adecuada, controlando la función renal y los niveles de calcio en suero antes del tratamiento y durante el mismo.¹⁶



La duración del periodo durante el cual se mantiene un nivel de calcio en suero aceptable desde el punto de vista clínico tras la infusión de clodronato varía considerablemente de un paciente a otro. Se puede repetir la infusión en caso necesario para controlar el nivel de calcio en suero o, alternativamente, puede ser apropiado administrar el tratamiento con clodronato por vía oral.

Pacientes adultos con función renal normal: El clodronato se administra como infusión intravenosa de 300 mg (una ampolleta de 5 ml/día diluida en 500 ml de solución salina (9 mg/ml de cloruro de sodio) o solución de glucosa al 5% (50 mg/ml)).¹⁶

La solución preparada debe infundirse durante un periodo mínimo de dos horas en días sucesivos hasta conseguir la normocalcemia, lo cual suele ocurrir en un plazo de cinco días. Normalmente no se debe prolongar este tratamiento más de siete días.

PRESENTACIÓN.

Caja con 60 comprimidos.

Caja con 5 ampolletas con 5 ml cada una.¹⁶

3.2. PAMIDRONATO.

FORMA FARMACEUTICA.

Ampolletas de 30 y 90 mg.

INDICACIONES TERAPEUTICAS.

Tratamiento de procesos asociados con un aumento de la actividad osteoclástica:

- Mielóma múltiple y metástasis óseas predominantemente líticas.
- Hipercalcemia inducida por tumor.
- Enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante).



PROPIEDADES FARMACODINAMICAS.

El pamidronato, es un inhibidor potente de la resorción ósea. Se une firmemente a los cristales de la hidroxiapatita e inhibe la formación y la disolución de los cristales in vitro. La inhibición de la resorción ósea por parte de los osteoclastos in vivo puede deberse parcialmente a la unión del fármaco con el mineral óseo.¹⁶

El pamidronato suprime el acceso de los precursores de osteoclastos al hueso y su transformación ulterior a osteoclastos maduros y resorbentes. No obstante, el modo de acción principal in vivo e in vitro parece ser la actividad antiresorsiva local y directa del bifosfonato unido al hueso.

Los estudios experimentales han indicado que el pamidronato inhibe la osteólisis inducida por tumor cuando se administra antes o durante la inoculación o el trasplante de células tumorales. Los cambios bioquímicos asociados con el efecto inhibitorio del pamidronato en la hipercalcemia inducida por tumor, son en primer lugar, la disminución de calcio y fosfato plasmáticos y, en segundo lugar, las disminuciones de la excreción urinaria de calcio, fosfato e hidroxiprolina.¹⁶

La hipercalcemia puede provocar una disminución del volumen del líquido extracelular y una reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG). Al normalizar la hipercalcemia, el pamidronato mejora la TFG y disminuye las concentraciones plasmáticas elevadas de creatinina en la mayoría de los pacientes.

Los ensayos clínicos con pacientes afectados de metástasis ósea predominantemente lítica o de mieloma múltiple, indican que el pamidronato previene o retrasa las complicaciones óseas (hipercalcemia, fracturas, radioterapia, cirugía de hueso, compresión de la médula espinal) y mitiga el dolor óseo.¹⁶



La enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante), que se caracteriza por focos de elevada resorción y formación ósea con cambios cualitativos en la remodelación del hueso, responde bien al tratamiento con pamidronato. La remisión clínica y bioquímica de la enfermedad se ha comprobado por gammagrafía ósea y a través de las disminuciones de las cifras de hidroxiprolina urinaria y fosfatasa alcalina plasmática, y la mejoría de los síntomas.

PRECAUCIONES GENERALES.

Osteonecrosis de la mandíbula: Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular, principalmente en pacientes con cáncer, tratados con bifosfonatos, entre los que figuraba el pamidronato. Muchos de esos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos notificados se asociaban con intervenciones odontológicas, como puede ser la extracción de una pieza dental. Muchos presentaban signos de infección local, por ejemplo, osteomielitis.¹⁶

En pacientes con factores de riesgo concurrentes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, corticoesteroides, higiene oral deficiente) se ha de pensar en efectuar un examen dental con una apropiada odontología preventiva antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

En la medida de lo posible, dichos pacientes deben evitar los procedimientos dentales lesivos mientras sigan en tratamiento. Si el paciente contrae osteonecrosis de mandíbula en el curso de un tratamiento con bifosfonatos, la intervención odontológica puede agravar la situación. No se dispone de datos que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en los pacientes que requieren intervenciones dentales. El médico ha de utilizar su criterio clínico para orientar el plan terapéutico de



cada paciente tras un análisis de los beneficios y los riesgos del paciente en particular.¹⁶

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Intravenosa. La velocidad de infusión no debe exceder de 60 mg/h (1 mg/min), y la concentración del principio activo en la solución de infusión no debe sobrepasar los 90 mg/250 ml.

La dosis de 90 mg debe administrarse normalmente por infusión intravenosa durante dos horas en 250 ml de solución de infusión. No obstante, en los pacientes con mieloma múltiple o con hipercalcemia inducida por tumor es aconsejable no sobrepasar los 90 mg en 500 ml durante 4 horas.¹⁶

PRESENTACIONES.

Caja con 2 frascos con 30 mg de liofilizado y 2 ampollas con 5 ml de solvente cada uno.

Caja con 1, 3, 4 y 5 frascos de 90 mg de liofilizado con 1, 3, 4 y 5 ampollas con 10 ml de solvente.

3.3. ALENDRONATO.

FORMA FARMACÉUTICA.

Tabletas de 10 y 70 mg

INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

- El tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas para prevenir fracturas, incluyendo las de cadera y columna (fracturas de columna por compresión).
- El tratamiento de la osteoporosis en hombres para prevenir fracturas.



- El tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en mujeres posmenopáusicas que no están recibiendo estrógenos.

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS.

El alendronato es un bifosfonato que se une a la hidroxiapatita ósea e inhibe específicamente la actividad de los osteoclastos, las células que resorben el hueso.¹⁶

El alendronato reduce la resorción ósea sin ningún efecto directo sobre la formación de hueso, aunque este último proceso también disminuye finalmente, debido a que la resorción y la formación van apareadas durante el recambio óseo.

Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas: La osteoporosis se caracteriza por una masa ósea baja, que ocasiona un aumento del riesgo de fracturas. Ocurre tanto en hombres como en mujeres, pero es mucho más frecuente en las mujeres después de la menopausia, cuando aumenta el recambio óseo y la resorción de tejido óseo es mayor que su formación. Estos cambios dan por resultado una pérdida progresiva de tejido óseo y conducen a la osteoporosis en una proporción considerable de las mujeres mayores de 50 años. Las consecuencias comunes son fracturas, usualmente en la columna vertebral, la cadera y la muñeca. En las mujeres, de los 50 a los 90 años el riesgo de fractura de la cadera aumenta 50 veces, y el de fracturas vertebrales 15 a 30 veces. Se calcula que aproximadamente 40% de las mujeres de 50 años sufrirán una o más fracturas por osteoporosis de la columna vertebral, la cadera o la muñeca durante el resto de sus vidas. Las fracturas de la cadera, en particular, se asocian con una considerable morbilidad, incapacidad física y mortalidad.¹⁶



En mujeres posmenopáusicas, las dosis orales de alendronato de 5, 20 y 40 mg diarios durante seis semanas produjeron cambios bioquímicos indicadores de una inhibición de la resorción ósea, dependiente de la dosis, que incluyeron disminuciones del calcio urinario y de los marcadores urinarios de la degradación de la colágena ósea (como la hidroxiprolina, la deoxipiridinolina y los N-telopéptidos de unión cruzada de colágena de tipo I). Al suspender el tratamiento con alendronato, estos valores bioquímicos volvieron hacia sus niveles iniciales en sólo tres semanas, y al cabo de siete meses no diferían de los observados con el placebo a pesar de la prolongada retención del alendronato en el esqueleto.

Osteoporosis en hombres: Aunque la prevalencia de osteoporosis es menor en hombres que en mujeres posmenopáusicas, en los hombres ocurre una proporción significativa de fracturas por osteoporosis.¹⁶

La prevalencia de deformidades vertebrales es similar en hombres y mujeres. El tratamiento de hombres con osteoporosis con alendronato de 10 mg al día por dos años redujo la excreción urinaria de N-telopéptidos de unión cruzada de colágena de tipo I en aproximadamente 60% y redujo la fosfatasa alcalina específica del hueso en aproximadamente 40%.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides: El uso continuo de glucocorticoides se ha asociado comúnmente con el desarrollo de osteoporosis y fracturas resultantes (especialmente de columna, cadera y costilla). Esto ha ocurrido tanto en hombres y mujeres de todas las edades. La osteoporosis ocurre como resultado de la inhibición de la formación de hueso y por aumento en la resorción ósea que produce una pérdida ósea neta. El alendronato disminuye la resorción ósea sin inhibir directamente la formación de hueso.¹⁶



CONTRAINDICACIONES.

Anormalidades en el esófago que retarden vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia.

Incapacidad para mantenerse de pie o en posición sentada erguida por lo menos 30 minutos.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Hipocalcemia.

PRECAUCIONES GENERALES.

Como ocurre con otros bifosfonatos, puede causar irritación local en la mucosa del aparato gastrointestinal superior.

Reacciones adversas relacionadas con el esófago, como esofagitis, úlcera y erosiones raramente seguidas por estenosis o perforación se han reportado en pacientes que reciben tratamiento con alendronato.¹⁶

En raras ocasiones, con bifosfonatos orales se ha reportado osteonecrosis localizada de la mandíbula, generalmente asociada con la extracción de molares y/o infección local, con frecuencia con curación tardía. La mayoría de los casos de osteonecrosis localizada de la mandíbula asociada con bifosfonatos se ha reportado en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos. Los factores de riesgo conocidos para osteonecrosis localizada de la mandíbula incluyen: diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides), mala higiene bucal y trastornos comórbidos (por ejemplo, periodontal y/u otras enfermedades dentales previas, anemia, coagulopatía, infección). Aquellos pacientes que desarrollan osteonecrosis localizada de la mandíbula deben recibir tratamiento adecuado por parte de un cirujano dentista y el suspender el tratamiento con bifosfonatos debería considerarse basado en la evaluación individual de riesgo/beneficio. La cirugía dental puede exacerbar esta condición.



Para los pacientes que requieren cirugía dental invasiva (por ejemplo, extracción dental, implantes dentales), el juicio clínico del tratamiento médico y/o la cirugía oral debe guiar el plan de manejo, incluyendo el tratamiento con bifosfonatos, de cada paciente basado en la evaluación individual de riesgo/beneficio.¹⁶

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres: La dosificación recomendada es: una tableta de 70 mg una vez a la semana o una tableta de 10 mg una vez al día.

Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en mujeres posmenopáusicas que no estén recibiendo estrógenos: La dosificación recomendada es de 10 mg una vez al día.¹⁶

Se debe tomar por lo menos media hora antes del primer alimento, bebida o medicación del día, y únicamente con un vaso lleno de agua simple. Otras bebidas (incluyendo el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden disminuir su absorción.

PRESENTACIONES.

Caja con 4 tabletas de 70 mg.

Caja con 15 y 30 tabletas de 10 mg.¹⁶

3.4. RISEDRONATO.

FORMA FARMACÉUTICA.

Grageas de 5, 30 ó 35 mg.



INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado de presentar osteoporosis.
- Prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoesteroides, en mujeres y hombres que reciben tratamiento sistémico con corticoesteroides.
- Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS.

El risedronato es un bifosfonato que se une a la hidroxiapatita ósea e inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos. De este modo se reduce el recambio óseo, mientras se preserva la actividad osteoblástica y la mineralización de los huesos. En estudios preclínicos, risedronato demostró poseer una potente actividad antiosteoclástica y antirresorciva, aumentando la masa ósea y la resistencia biomecánica esquelética de manera dependiente de la dosis. La actividad del risedronato sódico fue confirmada en estudios farmacodinámicos y clínicos, mediante mediciones con marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Con el risedronato 5 mg/día se observó reducción en los marcadores bioquímicos de la tasa de recambio óseo en el primer mes de tratamiento, alcanzándose una disminución máxima en el término de 3 a 6 meses.¹⁶

Tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica: La osteoporosis posmenopáusica se asocia con una serie de factores de riesgo que incluyen: densidad mineral ósea baja, menopausia prematura, tabaquismo y antecedentes familiares de osteoporosis, entre otros. Las consecuencias clínicas de la osteoporosis son las fracturas. El riesgo de fracturas aumenta con relación al número de factores de riesgo que se han asociado con la osteoporosis.¹⁶



DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis recomendada en adultos para prevención y tratamiento de osteoporosis posmenopáusica, es de una gragea de 5 mg/día o de una gragea de 35 mg/semana (el mismo día de cada semana) por vía oral, por el tiempo que sea necesario.

La dosis recomendada en adultos para prevención y tratamiento de osteoporosis inducida por corticoesteroides, es de una gragea de 5 mg/día por vía oral, por el tiempo que sea necesario.

La dosis diaria recomendada en adultos para tratamiento de enfermedad ósea de Paget, es de 30 mg/día por vía oral durante 2 meses. Si se considera necesario, puede administrarse un segundo tratamiento de igual duración y con la misma dosis, por lo menos dos meses después de haber administrado el primero.¹⁶

PRESENTACIONES.

Grageas 5 mg: caja con 14, 28 u 84 grageas en envase de burbuja.

Grageas 35 mg: caja con 14 ó 28 grageas en envase de burbuja.

Grageas 35 mg: caja con 2, 4, 8, 12 ó 16 grageas en envase de burbuja, instructivo y etiquetas de ayuda-memoria.¹⁶

3.5. IBANDRONATO.

FORMA FARMACÉUTICA.

Comprimidos de 2.5 y 150 mg.¹⁶

INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

El ibandronato de 2.5 mg está indicado para el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica, para reducir el riesgo de fracturas y para la prevención de la pérdida de la masa ósea en las mujeres post-menopáusicas con riesgo de desarrollar osteoporosis.



Los comprimidos de 150 mg está indicado para el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS.

La acción farmacodinámica del ácido ibandrónico es la inhibición de la resorción ósea. In vivo, el ácido ibandrónico previene la destrucción ósea inducida experimentalmente por bloqueo de la función gonadal, retinoides, tumores o extractos tumorales.

La gran potencia y el gran margen terapéutico del ácido ibandrónico permiten mayor flexibilidad de las pautas posológicas así como la posibilidad de instaurar un tratamiento intermitente con dosis relativamente bajas e intervalos prolongados sin medicación.¹⁶

La administración prolongada diaria o intermitente de ácido ibandrónico (con intervalos prolongados libres de dosis) a ratas, perros y monos se asoció a la formación de tejido óseo nuevo de calidad normal y a un aumento de la resistencia mecánica, incluso con dosis superiores a las previstas para su uso terapéutico, también dentro del intervalo tóxico.

Mecanismo de acción: El ácido ibandrónico es un bifosfonato muy potente, que pertenece al grupo de los bifosfonatos nitrogenados, que actúa en el tejido óseo y específicamente inhibe la actividad de los osteoclastos, sin interferir con el reclutamiento osteoclástico. La acción selectiva del ácido ibandrónico sobre el tejido óseo se debe a su alta afinidad por la hidroxiapatita, la cual constituye la matriz mineral ósea.¹⁶

El ácido ibandrónico reduce la resorción ósea, sin tener efecto directo sobre la formación de los huesos. En las mujeres post-menopáusicas,



disminuye el recambio óseo acelerado hacia niveles premenopáusicos, con lo que se produce una ganancia neta progresiva de masa ósea.

La administración diaria o intermitente del ácido ibandronico disminuye la resorción ósea, con disminución de las concentraciones séricas y urinarias de los marcadores bioquímicos de recambio óseo, aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y descenso de la incidencia de fracturas.¹⁶

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Dosis estándar: La dosis recomendada para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis es de un comprimido de 2.5 mg una vez al día.

La dosis recomendada para el tratamiento es de un comprimido de 150 mg una vez al mes. El comprimido debe tomarse preferentemente en la misma fecha cada mes.

El ibandronato debe administrarse al menos 60 minutos antes del primer alimento o bebida del día (con excepción del agua) o cualquier otra medicación oral (incluyendo los suplementos de calcio).¹⁶

PRESENTACIONES.

Caja con frasco con 30 comprimidos de 2.5 mg.

Caja con envase de burbuja con 1 comprimido de 150 mg.

3.6. ZOLENDRONATO.

FORMA FARMACÉUTICA.

Ampolleta de 4 mg.



INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

- Prevención de la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de próstata o cáncer de mama.
- Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, irritación o cirugía del hueso, o de la hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.
- Tratamiento de la hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM).¹⁶

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS.

El ácido zoledrónico pertenece a una nueva clase de bisfosfonatos de gran potencia que actúan principalmente en el hueso.

Es uno de los inhibidores más potentes de la resorción ósea osteoclástica que se conocen.¹⁶

La acción selectiva de los bisfosfonatos en el hueso está basada en su extrema afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que conduce a la inhibición de la actividad osteoclástica todavía no se conoce a ciencia cierta.

En los estudios con animales a largo plazo, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso.

El ácido zoledrónico además de ser un inhibidor muy potente de la resorción ósea, tiene propiedades antitumorales que pueden contribuir a su eficacia global que se observa durante el tratamiento de las osteopatías metastásicas.

Los estudios preclínicos han evidenciado las siguientes propiedades:



In vivo: inhibición de la resorción ósea por osteoclastos, que altera el microentorno medular haciéndolo menos propicio para el crecimiento de células tumorales, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.

In vitro: inhibición de la proliferación de osteoblastos, actividad citostática directa y proapoptósica en células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros fármacos contra el cáncer, actividad antiadhesiva/antiinvasiva.

PRECAUCIONES GENERALES.

Osteonecrosis de la mandíbula: Se han reportado casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo el zolendronato. Muchos de estos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos notificados se han asociado con procedimientos quirúrgicos dentales, como puede ser la extracción dental. Muchos presentaban signos de infección local, por ejemplo, osteomielitis.¹⁶

Es importante llevar a cabo un examen dental con las medidas dentales apropiadas antes de iniciar un tratamiento con bifosfonatos en los pacientes con factores de riesgo acompañantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, corticoesteroides, higiene dental deficiente).

Mientras que dure el tratamiento, y siempre que sea posible, estos pacientes deberían evitar cualquier intervención dental traumática. Si los pacientes desarrollan una osteonecrosis de mandíbula en el curso del tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede agravar la situación. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en los pacientes que necesitan intervenciones dentales.¹⁶



El criterio clínico del médico terapeuta debe proporcionar orientación sobre el plan terapéutico de cada paciente, sobre la base de un balance individual de los beneficios y los riesgos.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Intravenosa por infusión.

La dosis recomendada en pacientes con cáncer de próstata con pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento hormonal es de 4 mg de ácido zoledrónico.¹⁶

La infusión intravenosa de 4 mg se administra en 15 minutos cada 3 meses.

La dosis recomendada en pacientes con cáncer de mama, con pérdida de masa ósea inducida por tratamiento hormonal es de 4 mg de ácido zoledrónico.¹⁶

La infusión intravenosa de 4 mg se administra en 15 minutos cada 6 meses.

Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso:

Adultos y ancianos: la dosis recomendada en prevención de las complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso es de 4 mg de ácido zoledrónico. La solución inyectable para infusión se diluye con 100 ml de solución de glucosa al 5% p/v o de cloruro de sodio al 0.9% p/v, y se administra como infusión intravenosa durante no menos de 15 minutos cada 3 ó 4 semanas. Los pacientes también deben recibir diariamente un suplemento oral de 500 mg de calcio y de 400 U.I. de vitamina D.¹⁶



Tratamiento de la hipercalcemia:

Adultos y ancianos: La dosis recomendada en la hipercalcemia (calcio sérico, corregido según la albúmina, 12.0 mg/dl o 3.0 mmol/l) es de 4 mg de ácido zoledrónico. La solución inyectable para infusión se diluye en 100 ml de solución de glucosa al 5% p/v o de cloruro de sodio al 0.9% p/v y se administra como infusión intravenosa única durante no menos de 15 minutos. Se debe mantener al paciente bien hidratado antes y después de la administración del zolendronato.¹⁶

PRESENTACIONES.

Caja de cartón con 1, 4, 10 ó 20 frascos ampula con (4 mg/5 ml) e instructivo anexo.

Caja con 1, 4, 10 ó 20 frascos ampula con 4 mg y 1, 4, 10 ó 20 ampolletas con diluyente e instructivo anexo.

Caja con 1 frasco ampula con 4 mg/5 ml y 1 bolsa de cloruro de sodio al 0.9% en agua inyectable de 100 ml con adaptador para vial para una dosis (Reg. Núm. 70508, SSA IV).



Indicaciones terapéuticas autorizadas	Alendronato	Clodronato	Etidronato	Ibandronato	Pamidronato	Risedronato	Tiludronato	Zoledronato
Vía de administración	Oral	Oral	Oral	IV/Oral	IV	Oral	Oral	IV
Osteoporosis asociada a menopausia	♦		♦	♦		♦		
Osteoporosis inducida por corticosteroides						♦		
Osteítis deformante (enfermedad ósea de Paget)			♦		♦	♦	♦	♦
Hipercalcemia inducida por tumor		♦		♦	♦			♦
Metástasis óseas osteolíticas de tumores sólidos		♦		♦	♦			♦
Calcificaciones			♦					

Tabla.2. Bifosfonatos disponibles.

NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL	VIA DE ADMINISTRACIÓN	CASA COMERCIAL	POTENCIA RELATIVA
Clodronato	BONEFOS®	Oral/ Intravenosa	Bayer	10
Pamidronato	AREDIA®	Intravenosa	Novartis	100
Alendronato	BLINDAFE® CISTROS® FOSAMAX® OSSO® ZONDRA®	Oral	Nucitec SBL Merck Sharp & Dohme Grissi Liomont.	1 000
Risedronato	ACTONEL® SERALIS VIP®	Oral	Sanofi- Aventis Landsteiner Scientific	5 000
Ibandronato	BONIVA®	Oral	Roche	10 000
Zoledronato	ACLASTA® ZOMETA®	Intravenosa	Novartis Novartis	100 000

Tabla.3. Principales bifosfonatos, vía de administración y potencia relativa.



CAPITULO IV

OSTEONECROSIS (NECROSIS AVASCULAR).

La necrosis isquémica con el infarto óseo asociado es una afección relativamente frecuente. Entre los mecanismos que contribuyen a la isquemia del hueso están:

- Compresión o desorganización vascular (ej. Después de una fractura).
- Administración de corticoides.
- Enfermedad tromboelítica (ej. Burbujas de nitrógeno en la enfermedad por descompresión).
- Vasculopatía primaria (ej. Vasculitis).

Los rasgos anatomopatológicos de la necrosis ósea son los mismos independientemente de la etiología. El hueso muerto con lagunas vacías se mezcla con áreas de necrosis grasa y jabones de calcio insolubles. La cortical no suele estar afectada gracias a la circulación colateral; en los infartos subcondrales el cartílago articular también permanece viable, ya que el líquido sinovial puede aportar el soporte nutritivo necesario. Con el tiempo, los osteoclastos pueden reabsorber muchas de las trabéculas óseas necróticas; cualquier fragmento de hueso muerto que permanezca puede actuar a modo de andamiaje para la transformación de hueso nuevo, un proceso que recibe el nombre de *sustitución progresiva*.²



CAPITULO V.

OSTEONECROSIS ASOCIADA A BIFOSFONATOS.

La asociación entre el uso inicial de los bifosfonatos y el posterior desarrollo de necrosis maxilar fue documentada en 2003; en este año fue relatado por primera vez la relación existente entre los bifosfonatos y la osteonecrosis. Desde entonces se han reportado numerosos casos que describen este nuevo cuadro clínico que acomete a los maxilares. ¹⁰

Relatos sobre el uso de bifosfonatos y consecuente necrosis de la mandíbula han sido descritos en la literatura. La necrosis es caracterizada por la muerte del huso que resulta como una consecuencia natural de una variada gama de factores sistémicos y locales que comprometen la vascularización ósea. ⁶

Marx y Stern relataron que los pacientes con mieloma múltiple que reciben pamidronato podrían desarrollar necrosis avascular de los maxilares. Diversas publicaciones informan sobre pacientes que procuraron tratamiento para necrosis ósea intraoral que ocurrió espontáneamente después de extracciones dentales o trauma oral. Estos pacientes presentaron una historia de malignidad primaria, que incluye mieloma múltiple, carcinoma de mama y próstata, siendo tratados con pamidronato intravenoso o con zolendronato. ¹⁰

Otros estudios sugieren que la dosis excesiva de bifosfonatos puede comprometer la calidad y densidad ósea. Este nuevo tipo de osteonecrosis de maxilares es generalmente asociado a pacientes que presentan cáncer con metástasis ósea que son tratados con bifosfonatos y aquellos pacientes que reciben tratamiento para la prevención de la osteoporosis. ¹⁰



Wang et al describe el caso de 3 pacientes del sexo femenino que recibieron quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama con metástasis, 2 pacientes desarrollaron necrosis óseas subsecuentes a procedimientos dentales y 1 paciente desarrolló espontáneamente osteonecrosis en el maxilar. Este autor relata que la osteonecrosis fue causada por la quimioterapia con docetaxel y paclitaxel, sin embargo en un reporte posterior sobre la relación de los bifosfonatos con la osteonecrosis mandibular, los autores revelan que las 3 pacientes fueron tratadas con bifosfonatos. ¹⁰

Un estudio informó sobre la osteonecrosis mandibular en 18 pacientes, posterior al tratamiento con pamidronato o zolendronato por un periodo mínimo de 25 meses, 17 pacientes presentaban cáncer con metástasis ósea y 1 presentaba osteopenia. Del sexo femenino fueron reportados 14 casos y 4 del sexo masculino con una edad promedio de 62 años. Las características clínicas de la osteonecrosis mandibular en la mayoría de los casos incluyeron infección y necrosis ósea mandibular asociada a extracciones dentales, infección y trauma. Dos pacientes desarrollaron osteonecrosis espontánea, sin evidencia clínica o radiográfica que pudiera sugerir alguna patología relacionada. ¹⁰

Ruggiero et al, reporta una revisión de 63 pacientes que habían recibido tratamiento con bifosfonatos intravenosos y pacientes en tratamiento crónico con bifosfonatos orales. De estos 63 pacientes, 28 presentaban mieloma múltiple; 20 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama; 3 con cáncer pulmonar; 3 con cáncer de próstata; 1 presentaba plasmacitoma y 1 paciente con diagnóstico de leucemia. Otros 7 pacientes, con diagnóstico de osteoporosis, que no recibían tratamiento de quimioterapia.

En este estudio, el autor reporta que 39 pacientes presentaron osteonecrosis de la mandíbula y 23 en la maxila siendo que un paciente



presento osteonecrosis tanto en maxilar como en mandíbula. Otro dato importante es que 54 pacientes relataron historia de extracción dental reciente en el lugar de la necrosis mientras que 9 pacientes presentaron exposición ósea espontánea. ¹⁰

Bagan et al (2005), publicó una serie de 10 pacientes que presentaron osteonecrosis maxilar posterior al tratamiento de cáncer con quimioterapia. Estos autores relataron que el 50% de los casos de osteonecrosis fue localizado en el hueso maxilar. En la mayoría de los casos esta lesión fue precedida por extracciones dentales. ¹⁰

Durie et al (2005), publicó los resultados de una revisión realizada por la Fundación Internacional de Mieloma, sobre los factores de riesgo en la osteonecrosis de los maxilares. Un total de 1 203 pacientes (904 con mieloma múltiple y 299 con cáncer de mama) participaron en la revisión. Estos autores determinaron que los 62 pacientes con mieloma múltiple presentaban osteonecrosis de los maxilares, mientras que 54 pacientes con indicios de presentar la lesión. En los pacientes con cáncer de mama, 13 pacientes presentaban osteonecrosis maxilar y 23 pacientes con sospechas de presentar la lesión. Corticoesteroides y talidomida estaban asociados al desarrollo de osteonecrosis maxilar. El 81% de los casos de pacientes con manifestación de la lesión presentaba historia de problemas dentales. Este estudio reportó que el 10% de los pacientes que recibieron zolendronato, y el 4% de los pacientes que recibieron pamidronato desarrollaron osteonecrosis maxilar. ¹⁰

Un estudio retrospectivo de 4000 pacientes que recibían tratamiento con bifosfonatos intravenosos, identificó 33 casos de osteonecrosis maxilar (0.83% total de incidencia); 14 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (incidencia de 1.2%) y 15 pacientes con tratamiento para mieloma múltiple (incidencia de 2.8%).



Por su parte, Otilona en el 2005, realiza una revisión retrospectiva de 5 pacientes que hacían uso de bifosfonatos y que desarrollaron osteonecrosis maxilar. Todos estos pacientes presentan historia previa de extracción dental. Es importante que los oncólogos y odontólogos conozcan los posibles efectos que pueden producir los bifosfonatos, este autor recomienda realizar todo procedimiento de cirugía oral menos antes de iniciar el uso de estas drogas. ¹⁰

Chiandussi et al (2006), relata la importancia de realizar un diagnóstico clínico y por imágenes en aquellos pacientes que presentan osteonecrosis asociada a bifosfonatos. Identificar precozmente la lesión permitirá establecer un tratamiento adecuado evitando mayores consecuencias. Estos autores realizaron un estudio en 11 pacientes que presentaban osteonecrosis maxilar, y los cuales fueron sometidos a exámenes de imagen (radiografía convencional, tomografía computarizada, resonancia magnética) con la finalidad de describir la lesión. Como resultado, la radiografía convencional y la tomografía computarizada exhiben lesiones osteolíticas a nivel de hueso cortical, en la resonancia magnética se observa un aspecto característico de osteonecrosis y edema en el tejido blando. La tomografía computarizada y la resonancia magnética fueron muy útiles para definir la extensión de la lesión. ¹⁰

Kumar et al. (2007), reportan 3 casos de pacientes con osteonecrosis maxilar, describen los resultados de tratamientos y morbilidad de los mismos. Estos casos presentan estudios de imágenes comúnmente usados en la odontología: radiografía panorámica y tomografía computarizada. El uso de los exámenes de imágenes puede permitir detectar precozmente esta lesión estableciéndose así un tratamiento adecuado. Estos autores señalan sobre el peligro de realizar procedimientos dentales invasivos en pacientes que reciben bifosfonatos.



La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (2007), emite un escrito en relación a bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. El propósito de esta publicación es fijar una posición y proporcionar directrices al respecto. Como primer punto, la AACOM describe sobre el riesgo que existe en un paciente que hace uso de los bifosfonatos para desarrollar osteonecrosis maxilar. Riesgos y beneficios de los bifosfonatos deben ser tomados en consideración al momento de decidir sobre el tratamiento que será llevado a cabo. Como segundo punto, directriz de los clínicos con respecto al diagnóstico diferencial de la osteonecrosis maxilar en pacientes con historia de tratamiento de bifosfonatos por vía intravenosa o vía oral. Y por último, señalan sobre las medidas preventivas que deben ser tomadas en cuenta al momento de tratar a un paciente que haga uso de estas drogas. El tratamiento odontológico de los pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos o que iniciarán el uso de los mismos, permitirá actuar de manera preventiva. Si el paciente manifiesta la lesión, será tratado dependiendo del estado actual de la enfermedad. ¹⁰

Finalmente, en la etiopatogenia de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de bifosfonatos se pueden definir 4 puntos como los más asociados a la patología: 1) radiación, 2) presencia de tejido hipóxico, hipocelular e hipovascular, 3) trauma quirúrgico y 4) exposiciones óseas (pobre cicatrización). Cuando la osteonecrosis maxilar es asociada al uso de bifosfonatos debe existir 1) exposición de hueso necrótico, 2) uso de bifosfonatos y 3) ausencia de radiación. ⁶

Los bifosfonatos abarcan una única clase de medicamentos que han mostrado inhibir los osteoclastos y la posibilidad de e interferir en la angiogénesis a través de acciones como por ejemplo la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial. Estos medicamentos pueden ser administrados vía oral (PO) o intravenosa (IV) y se usan principalmente para reducir la participación ósea en ciertos tipos de cáncer (mieloma



múltiple y metástasis de carcinoma de pecho ó de próstata), para tratar la enfermedad de Paget, y para revertir la osteoporosis. ¹

La primera generación de bifosfonatos tiene una potencia relativamente baja, y son fácilmente metabolizados por los osteoclastos. Posteriormente se les añadió una cadena lateral de nitrógeno, creando una segunda generación más potente de estos fármacos, llamados bifosfonatos. A diferencia con la primera generación, se incorporan en el esqueleto demostrando un medio de vida prolongado (ej. se estima de 12 años para el alendronato). En la actualidad, una fuerte asociación con necrosis maxilar se ha limitado a los bifosfonatos. ¹

A pesar de que el hueso parece ser un tejido estable, está constantemente sometido a un proceso de resorción y reposición durante toda la vida. La esperanza de vida de un osteoblasto/ osteocito de de aproximadamente 150 días. Los osteoclastos también desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento del huso normal por la reparación de microfracturas y reabsorbiendo áreas de hueso que contienen focos de osteocitos viejos no vitales. En la resorción ósea, citocinas y factores de crecimiento tales como la proteína morfogenética ósea se liberan e inducen la formación activa de hueso por los osteoblastos. Si decae la función osteoclástica, entonces se acumulan las microfracturas y la vida útil de los osteocitos atrapados e excedida, creando áreas de hueso vulnerable. Cuando los osteoclastos ingieren hueso tratado con bifosfonatos, la medicación es citotóxica e induce la apoptosis de los osteoclastos, entonces se produce una reducción del requerimiento de osteoclastos adicionales, y una estimulación de los osteoblastos para liberar un factor de inhibición de osteoclastos se reduce. ¹

La incorporación del medicamento es mayor en áreas con remodelación activa, como los maxilares. Aunque la gran mayoría de casos de osteonecrosis ocurren e los maxilares, se han documentado

casos que involucran otros huesos (ej. Osteonecrosis del oído después de remover una exostosis del canal auditivo externo).¹

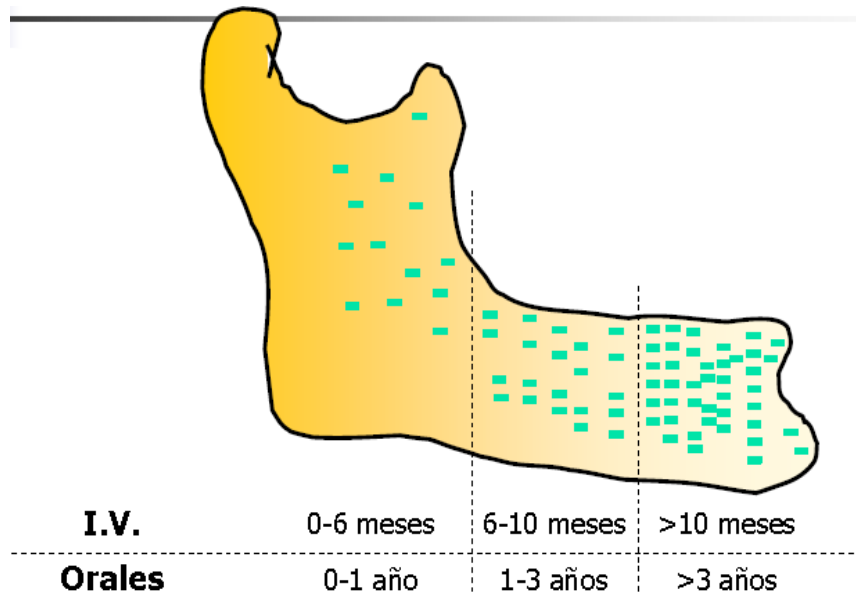


Fig. 3. Acumulación ósea de los bifosfonatos.

Finalmente, es importante preguntarse si ésta es una entidad clínica nueva o si por el contrario representa el resurgimiento de una intoxicación por vapores de fósforo blanco identificada en 1845 en Viena, cuando Lorinser reporta 22 casos de trabajadores en fábricas de fósforos que desarrollaron una necrosis maxilo- mandibular con características clínicas e histopatológicas muy parecidas a la que hoy se ha asociado al uso de bifosfonatos; enfermedad que fue conocida con el nombre de “*phossy jaw*”. En 1910 John Andrews reporta 150 casos adicionales en Estados Unidos. En ese entonces la morbi- mortalidad asociada a esta patología era muy alta, por lo que se tomaron medidas encaminadas a limitar la exposición de los trabajadores a los vapores de fósforo y la patología desapareció.⁷



5.1. FISIOPATOLOGIA.

La osteonecrosis mandibular puede deberse al efecto de los bifosfonatos al bloquear el remodelado óseo, lo cual puede causar excesiva mineralización y quizá esté relacionado con el exceso de dosis. También se ha pensado que los bifosfonatos causan muerte celular (necrosis del osteocito) en la mandíbula, lo que vuelve susceptible a la infección crónica. Otra teoría sugiere que el hueso está vivo hasta que se le daña o se infecta debido a la resorción disminuida, producida por el bifosfonato, impide la formación de una superficie ósea “fresca” para el restablecimiento de la cobertura ósea; aunque los osteocitos vivos en la lesión están en contra de la necrosis inducida por bifosfonatos. ⁹

Mientras que una causa/ efecto definitivo entre la osteonecrosis de los maxilares y el tratamiento con bifosfonatos aún no se ha documentado, existen pruebas contundentes en la literatura. Se convierte en una prioridad trabajar bajo el supuesto de una conexión directa, para determinar el mecanismo subyacente de conexión del tratamiento con bifosfonatos y la osteonecrosis maxilar. La literatura contiene una lista exhaustiva de los mecanismos propuestos para la osteonecrosis maxilar, la mayoría de los cuales se han limitado a los tres mecanismos más comúnmente propuestos que son: supresión de la remodelación, la interrupción de la angiogénesis y la infección. ⁵

5.1.1. SUPRESIÓN DE LA REMODELACIÓN.

La supresión de la remodelación inducida por los bifosfonatos, es por mucho, el factor más citado de la etiopatología de la osteonecrosis de los maxilares, a pesar de que no se han publicado datos en humanos que muestren los efectos de los bifosfonatos en la remodelación ósea mandibular. A través de sus acciones directas sobre los osteoclastos, los bifosfonatos reducen la remodelación ósea, el mecanismo responsable de



frenar la pérdida ósea en pacientes con osteoporosis y disminuir las complicaciones asociadas a metástasis óseas en pacientes con cáncer.⁵

Estudios en humanos y animales, muestran que las dosis de bifosfonatos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, suprimen significativamente la remodelación ósea a nivel tisular. Sin embargo, no existen datos, ya sea en humanos o animales, describiendo los efectos de los bifosfonatos en la remodelación ósea cuando son administrados para el tratamiento del cáncer. Estos datos son importantes, ya que a pesar de que las medidas de supresión de la remodelación sistémica son similares entre estos dos regímenes de administración de bifosfonatos, los diferentes niveles de la remodelación de la supresión sin duda podría ocurrir en el nivel de los tejidos. Esto podría ayudar a explicar la mayor incidencia de osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con bifosfonatos para el cáncer en comparación con los tratados de osteoporosis.⁵

Es importante señalar que los efectos de los bifosfonatos sobre la supresión de la remodelación de tejidos a nivel de sitio específico, es en los sitios que normalmente sufren las tasas más altas de la remodelación. En primates con ovariectomía, el hueso trabecular de las vértebras remodela el doble de rápido como el hueso trabecular en la cresta ilíaca y el radio distal. El tratamiento de estos animales con ibandronato suprime la remodelación trabecular en un 75% en vértebras, sin embargo, sólo un 20% en la cresta ilíaca y el radio distal. Resultados similares fueron documentados en sitios corticales que difieren en sus tasas de remodelación normal, aquellos con mayores tasas fueron más afectados por los bifosfonatos. Estos datos tienen importantes implicaciones para la mandíbula, que ha demostrado tener tasas de remodelación intracortical de 10 a 20 veces mayor que en la corteza de la cresta ilíaca.⁵



Las tasas de remodelación en la corteza mandibular puede ser aún mayores en la presencia de infección o tras las intervenciones dentales; con una mayor remodelación que no va en paralelo con otras partes del esqueleto, la mandíbula puede ser particularmente susceptible a la supresión de la remodelación por bifosfonatos. Datos de un estudio en perros beagle son consistentes con esta teoría; el etidronato, a dosis 16 veces superiores a las utilizadas clínicamente, logran la reducción de la remodelación ósea alveolar intracortical de más de 40 a aproximadamente el 5% anual, mientras que la supresión de la costilla (un sitio de hueso cortical con un recambio relativamente rápido) se redujo de 15 a 5% por año. ⁵

5.1.2. ANGIOGENESIS.

Es importante señalar que a pesar del uso frecuente de término de necrosis avascular para describir a la osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con bifosfonatos, no hay pruebas de que las regiones necróticas hayan reducido su vasculatura o su aporte sanguíneo. Los efectos antiangiogénicos de los bifosfonatos han sido documentados por diversos grupos, usando modelos experimentales tanto in vitro como in vivo. Wood et al.(2002) demostraron que el zolendronato suprime significativamente los brotes de nuevos vasos en el proceso de la angiogénesis en los tejidos de ratones cuando se implantaron cámaras vía subcutánea. Estos hallazgos son compatibles con otros que muestran reducciones en la revascularización del tejido en ratas y menor densidad de vasos en los seres humanos que habían sido tratados con bifosfonatos. No hay datos que describan los efectos de los bifosfonatos sobre la angiogénesis en el hueso o la médula ósea, que son los tejidos de interés con respecto a la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos. ⁵

Dada la reducción en la remodelación por el uso de los bifosfonatos, la supresión de la angiogénesis en la matriz ósea se espera que como unidades de nueva remodelación (y sus buques asociados) se pondrían



en marcha a una velocidad mucho más lenta. La angiogénesis reducida en este contexto se considera un efecto secundario a los efectos de la supresión de la remodelación. El efecto antiangiogénico de los bifosfonatos puede tener una influencia directa sobre el tejido blando de la mucosa, en la vasculatura de la médula ósea o en la respuesta de cicatrización de las heridas que sigue a una intervención dental, ninguno de los cuales han sido estudiadas.⁵

Hay información en la literatura sobre curación de las fracturas que demuestra que los bifosfonatos permiten la formación normal de de callos. Esto sugiere que las primeras etapas de la cicatrización de heridas (como la revascularización) no se ven afectadas por los bifosfonatos. Sin embargo, estos mismos estudios muestran deterioro en la remodelación del callo.⁵

5.1.3. INFECCION.

La presencia universal de actinomicas en una serie de muestras de casos de pacientes con osteonecrosis maxilar sugiere un papel de la infección en la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos. La cavidad oral es el hogar de cientos de microorganismos, el riesgo de infección se incrementa después de procedimientos dentales y pacientes con cáncer son habitualmente tratados con agentes inmunosupresores. Todos estos factores pueden venir juntos para proporcionar el ambiente perfecto para la infección crónica (osteomielitis). Cómo, o si, esto contribuye a la osteonecrosis maxilar asociada a los bifosfonatos, no es claro, sin embargo, la mayoría de la evidencia sugiere que el tejido necrótico se infecta en comparación con el tejido infectado de necrosarse. Existen informes contradictorios con respecto a los efectos de los bifosfonatos en las células inmunes. Los bifosfonatos han demostrado inhibir la activación de los linfocitos T y su proliferación, así como para suprimir la producción de monocitos de diversas citoquinas pro-inflamatorias, que a su vez afectan a células presentadoras de antígeno.



Sin embargo, también existen datos que muestran una mayor producción de citoquinas pro-inflamatorias por los linfocitos en respuesta a los bifosfonatos. Este último efecto ha sido considerado responsable de la reacción de fase aguda asociada con el tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa. Los escasos datos disponibles sugieren que los bifosfonatos no ejercen efectos directos sobre las células del sistema inmune.⁵

Otra teoría es que los bifosfonatos pueden inducir hipocalcemia e hiperparotidismo. El hiperparotidismo secundario es un factor responsable de osteodistrofia renal, misma que favorece la aparición de osteonecrosis en la cabeza femoral, por lo que extrapolando estos datos es posible que tuviera un papel en la génesis de la osteonecrosis mandibular.⁹

5.2. CARACTERISTICAS CLINICAS Y RADIOGRAFICAS.

La osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos presenta una serie de manifestaciones muy características que la hacen fácilmente reconocible por la clínica, siendo las pruebas complementarias una ayuda, pero no esenciales para el primer diagnóstico en el paciente.

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

En los protocolos sobre y consensos sobre osteonecrosis por bifosfonatos se acepta que el criterio para aceptar esta lesión, será la presencia de una exposición ósea maxilar o mandibular con la visión de hueso necrótico. Sin embargo, hay algunos casos en los que los pacientes antes de producirse esta exposición presenta una supuración a través de alguna fístula oral en el proceso alveolar, acompañada o no de dolor.

Por lo tanto los síntomas y signos de la osteonecrosis son:

1. *Dolor*. Este es progresivo y mantenido. En ocasiones necesitando importantes dosis de analgésicos para controlarlo. Cabe señalar que en situaciones iniciales el paciente está asintomático.
2. *Supuración* a través de alguna fístula gingival.
3. *Exposición de hueso necrótico maxilar o mandibular*, a través de una solución de continuidad de la mucosa.

La exposición ósea suele tener un diámetro entre 0.5- 2 cm, con la particularidad de que es frecuente que sean varias las zonas expuestas, de forma simultánea en un mismo paciente.

Con el paso del tiempo, las lesiones pueden ir incrementándose en tamaño, sobre todo con los bifosfonatos intravenosos, pudiendo producir fistulizaciones a piel, comunicaciones con senos maxilares e incluso originar, aunque esto es más infrecuente, fracturas mandibulares. Las lesiones son muy similares a las que suceden en pacientes con osteorradionecrosis.

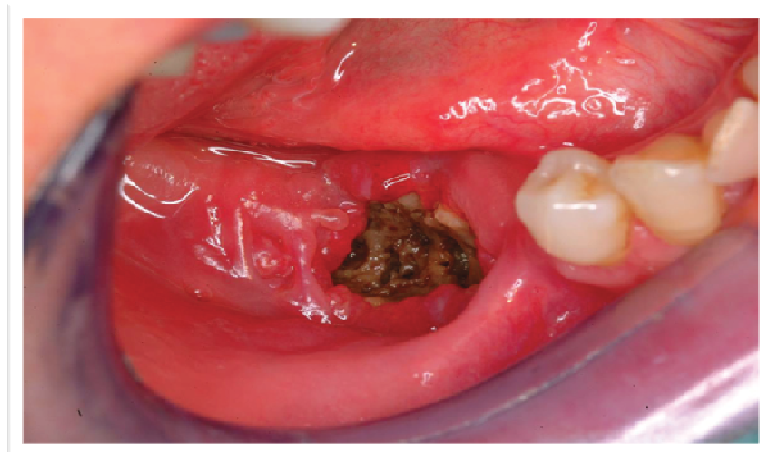


Fig. 4. Características Clínicas

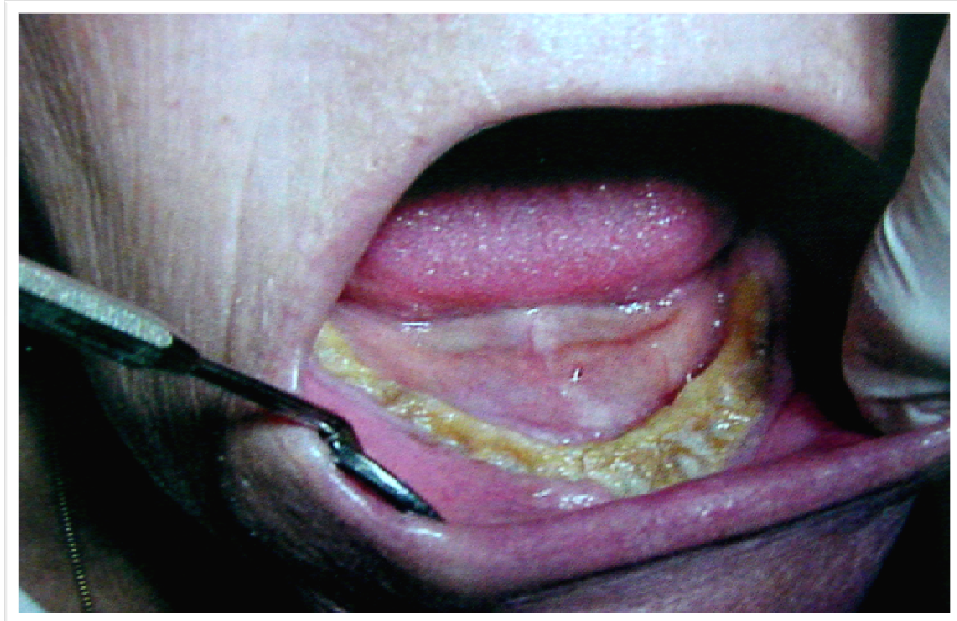


Fig.5. Necrosis extensiva de la mandíbula, después de extracciones múltiples

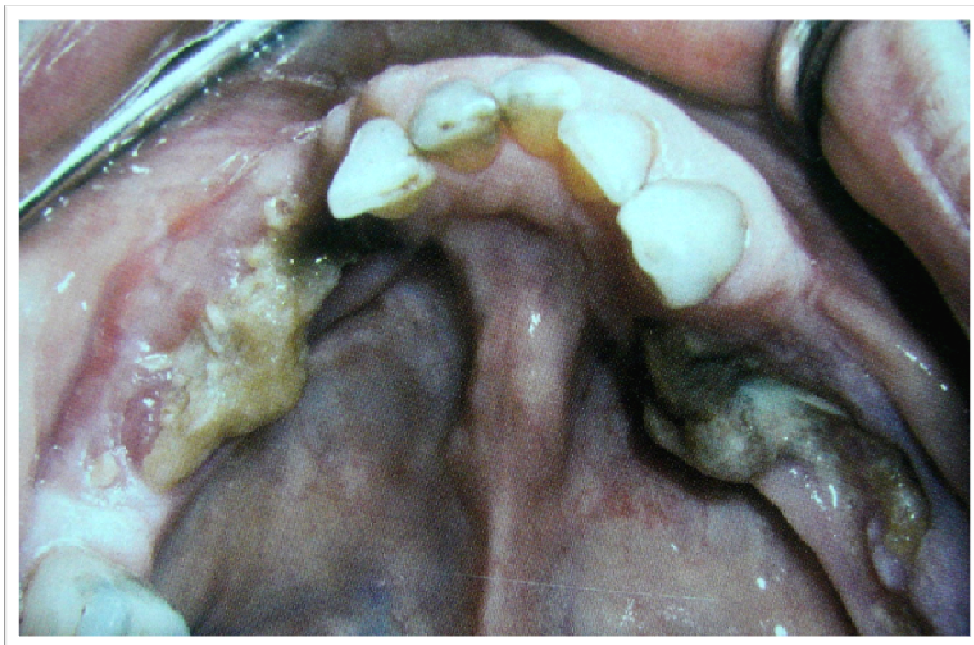


Fig. 6. Exposición bilateral de hueso necrótico en la mandíbula de un paciente con tratamiento de zolendronato.



Fig. 7. Absceso cutáneo asociado con una necrosis extensiva de la mandíbula

Con relación a la localización, esta es mucho más frecuente en mandíbula que en maxilar y dentro de la mandíbula, sobre todo en áreas de molares.

En una revisión sistemática de 368 casos reportados de osteonecrosis asociada a bifosfonatos, el 94% fueron descubiertos en pacientes que estaban siendo tratados con formulaciones IV (principalmente pamidronato y zolendronato) para cáncer, el 85% de estos casos por mieloma múltiple. Las estimaciones actuales indican que la prevalencia de osteonecrosis en pacientes que están tomando bifosfonatos para cáncer es del 6% al 10%.¹

La osteonecrosis relacionada al uso de bifosfonatos orales es más infrecuente (estimación conservadora de la industria farmacéutica: la incidencia anual es de 0.7 por 100 000); sin embargo no se han realizado estudios posibles para evaluar la incidencia de esta complicación. Los factores de riesgo asociados para la osteonecrosis maxilar con formulaciones PO incluyen edad avanzada del paciente (mayores de 65 años), uso de corticoesteroides, uso de fármacos de quimioterapia,



diabetes, uso de alcohol o cigarro, higiene oral deficiente, y el uso de bifosfonatos por un periodo mayor de 3 años. Una prueba predictiva para aquellos en riesgo de osteonecrosis por bifosfonatos, no ha sido constatada. Algunos investigadores han sugerido recientemente el uso de un marcador sérico de recambio óseo, suero C telopéptido (CTX), pero se necesitan estudios adicionales para confirmar la utilidad de esta prueba. ¹

	Bifosfonatos IV	Bifosfonatos Orales.
Incidencia	Relativamente frecuente: 0.8- 12%	Muy frecuente: 0.01- 0.04%
Tiempo de administración	Corto: 9.3- 14.1 meses	Largo: 3.3- 10.2 años
Localización	Mandíbula/ maxilar superior/ ambos sectores posteriores	Mayoritariamente en la mandíbula, sectores posteriores
Tamaño de exposición	Habitualmente mayor tamaño	Menor tamaño
Antecedente quirúrgico	70% de los casos	50% de los casos
Evolución	Impredecible. Sucesión de estadíos	Más favorable

Tabla.4. Diferencias entre las osteonecrosis por bifosfonatos orales e intravenosos. ⁸

Aunque se ha observado una predominancia por la mandíbula, no es infrecuente cuando se involucran ambos maxilares. En 60% de estos pacientes, la necrosis ha seguido de un procedimiento dental invasivo, mientras que el resto ocurre espontáneamente, en ocasiones la necrosis puede ocurrir después de un trauma menor a prominencias óseas, como los torus y otras exostosis. Los pacientes afectados tienen áreas expuestas de hueso necrótico, que es asintomático en aproximadamente un tercio. ¹

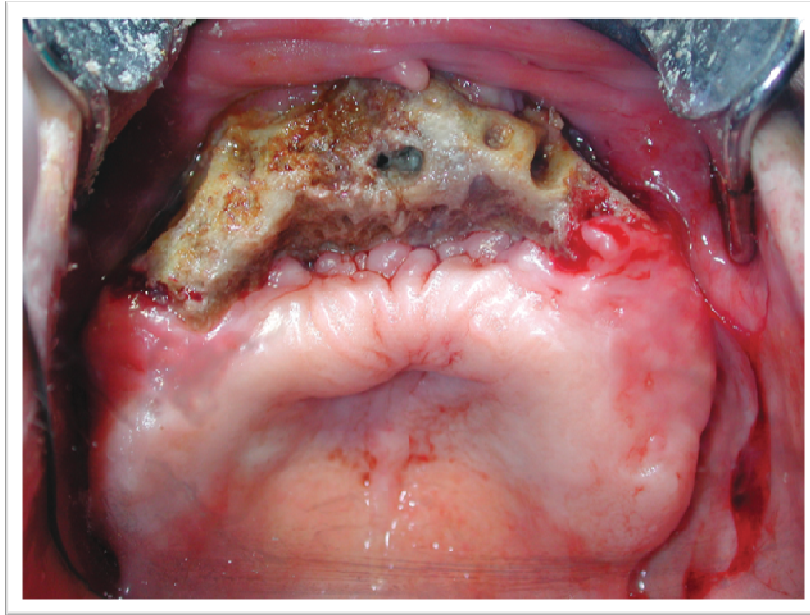
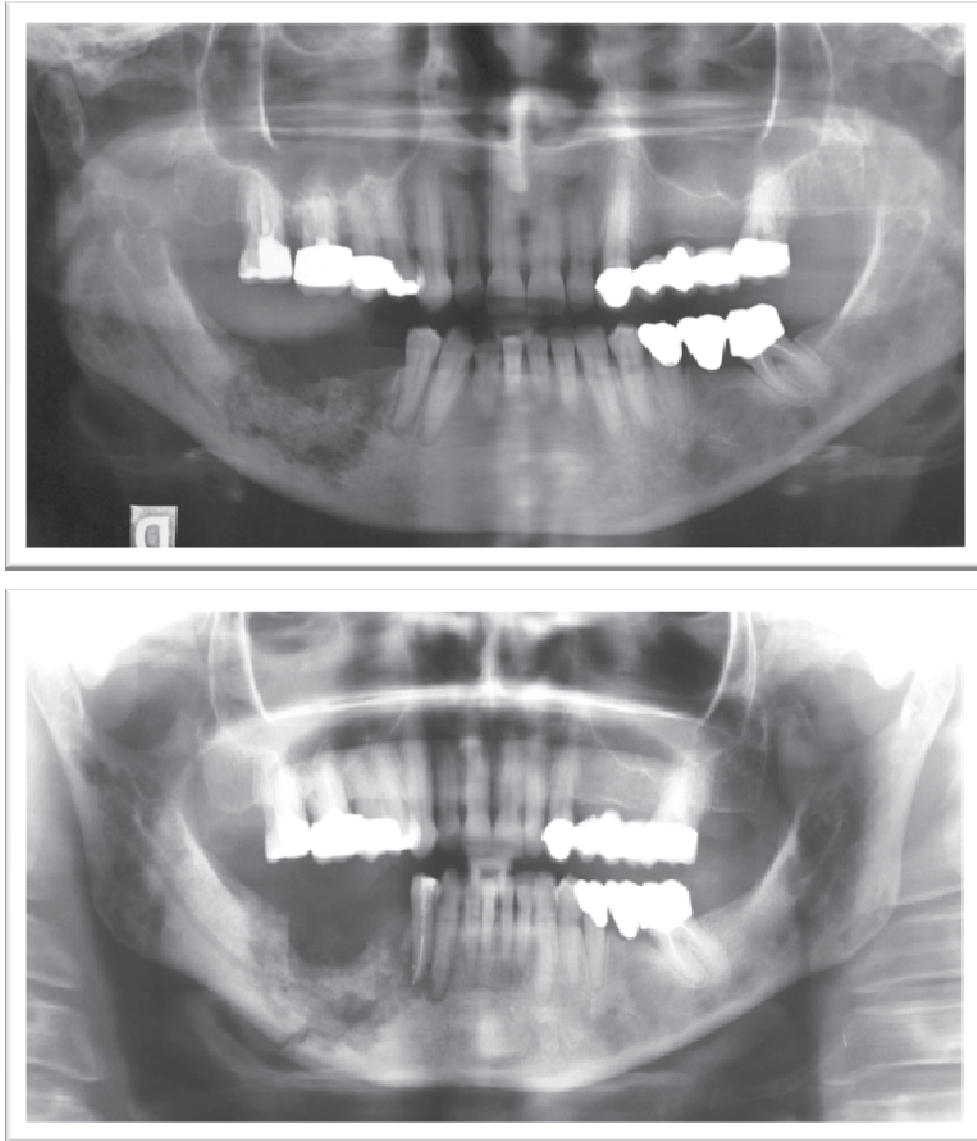


Fig.8. Osteonecrosis extensiva del maxilar.

Investigadores han sugerido que el hueso en situación de riesgo inminente para osteonecrosis a menudo muestra un aumento de la radiopacidad antes de evidencias clínicas o necrosis franca. Estos cambios ocurren típicamente en las zonas del hueso donde predomina una alta remodelación, como ocurre en los rebordes alveolares. La radiografía panorámica a menudo revela una marcada radiodensidad en las porciones de la cresta de cada arcada, con una apariencia más normal del hueso lejos del rodete dental. La hiperplasia perióstica tampoco es rara. En casos más severos, la osteonecrosis crea una imagen radiolúcida apolillada y mal definida con o sin secuestro central radiopaco. En algunos casos la necrosis puede conducir al desarrollo de un seno cutáneo o una fractura patológica.¹



Figs. 9 y 10 . Características radiográficas.

5.3. ESTADIOS.

Existen tres estadios en la evolución de la Osteonecrosis por bifosfonatos, cuya catalogación nos es de gran ayuda para establecer y planificar el tratamiento:

- *Estadio 1:* caracterizado por exposición ósea asintomática, sin signos clínicos de inflamación ni de infección.



- *Estadio 2:* caracterizado por exposición ósea con infección, acompañada con dolor, eritema e inflamación de la mucosa, con o sin supuración.
- *Estadio 3:* caracterizado por exposición ósea asociada a dolor, inflamación e infección que es difícil de tratar con antibioterapia oral o intravenosa. La presencia de fístula cutánea secundaria a la osteonecrosis o a fractura patológica es frecuente en este estadio.

Estadio 1	Exposición ósea. Hueso necrótico. Asintomático. No hay evidencias clínicas de infección.
Estadio 2	Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor e infección de los tejidos blandos/ hueso.
Estadio 3	Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior.

Tabla.5. *Estadios clínicos propuesta de Ruggiero et al.*

Ruggiero y Drew proponen una clasificación clínica que sirva de estadiaje y al mismo tiempo para orientar el tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de bifosfonatos. Se basa en la presencia de hueso necrótico expuesto, acompañado o no de dolor e infección, así como en casos más avanzados de complicaciones severas como son las fracturas mandibulares o fistulizaciones.¹⁴

Esta clasificación se ha reconocido y aplicado en muchos ámbitos sirviendo de guía para gran cantidad de profesionales. Es también un método excelente para intentar unificar criterios universales que puedan servir para comparar los hallazgos de los diferentes profesionales que hablen de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos. Sin embargo, una clasificación debe incluir todas las posibles situaciones derivadas de la enfermedad, para que un paciente siempre pueda ser incluido en alguno de sus apartados. Con el mayor número de casos descritos y el conocimiento que se va teniendo de esta severa complicación, algunos autores consideran y sugieren que algunos aspectos de esta clasificación



se deberían modificar con el fin de que pueda incluir todas las posibles situaciones clínicas.¹⁴

Por lo tanto, se hacen las siguientes reflexiones y que se plasman en la tabla 2:

1. El criterio de inclusión, en todos los estadios de Ruggiero y Drew, se considera la presencia de un hueso mandibular o maxilar expuesto necrótico. Aquí se sugiere una modificación, ya que en ocasiones se ven pacientes que aún no tienen hueso expuesto necrótico, ya que se pueden presentar concretamente con una pequeña fístula a través de la que sale un contenido purulento, acompañada o no de dolor. Tras su evolución, lo habitual es que se genere una ulceración y entonces sí que se visualice el hueso necrótico, pero tras un tiempo. Este tipo de pacientes que se han señalado con fístula y/o dolor, pero sin hueso expuesto necrótico, no se pueden incluir en ninguno de los apartados de la clasificación de Ruggiero y Drew.
2. El estadio 2 de clasificación de Ruggiero y Drew considera pacientes que tienen un hueso expuesto necrótico con dolor e infección de los tejidos blandos/ hueso. Basándose en esta clasificación, los autores señalan que los pacientes, en este estadio, deben ser tratados con enjuagues antibacterianos y antibióticos para controlar el dolor y la infección. En ningún momento se indica que se deberá realizar tratamiento quirúrgico en este segundo estadio. En este estadio se sugiere una subdivisión en dos apartados:
 - a. Este primer subapartado debería incluir aquellos pacientes con un hueso expuesto necrótico o bien aquellos con fístulas y dolor e infección que responden bien a los tratamientos conservadores señalados anteriormente, a pesar de que un tiempo después puedan tener otros episodios de dolor e infección. Se trata de



pacientes que se consideran estables en la progresión de la osteonecrosis, ya que no avanza o se agrava la necrosis y los signos derivados de ella.

b. El segundo subapartado, dentro de esta estadio 2, corresponde a los pacientes señalados en el apartado anterior (a), pero que a pesar de los tratamientos conservadores propuestos progresan y se agravan, bien en la extensión de la zona expuesta o en las complicaciones infecciosas derivadas de ella, pero que aún no haya fractura mandibular, una fístula extraoral o bien una gran osteolisis que llegue al borde inferior mandibular, es decir, no tienen datos considerados como para pertenecer al estadio 3 de Ruggiero y Drew.¹⁴

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

<i>extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior.</i>	<i>extiende al borde inferior.</i>
--	------------------------------------

Tabla 6. Propuesta nueva de clasificación (2008)¹⁴

5.4. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS.

La biopsia de hueso vital alterado por bifosfonatos es poco frecuente. En algunos casos la muestra a menudo revela trabécula irregular de hueso pagetoide, con osteoclastos adyacentes alargados e irregulares que a menudo demuestran numerosas vacuolas intracitoplasmáticas. Las muestras con áreas activas de osteonecrosis revelan el trabeculado del hueso laminar esclerótico, lo que demuestra pérdida de osteocitos de sus lagunas y frecuente resorción periférica con colonizaciones bacterianas. Aunque las colonizaciones periféricas bacterianas a menudo parecen actinomicetos, la infestación no es coherente con actinomicosis cervicofacial.¹

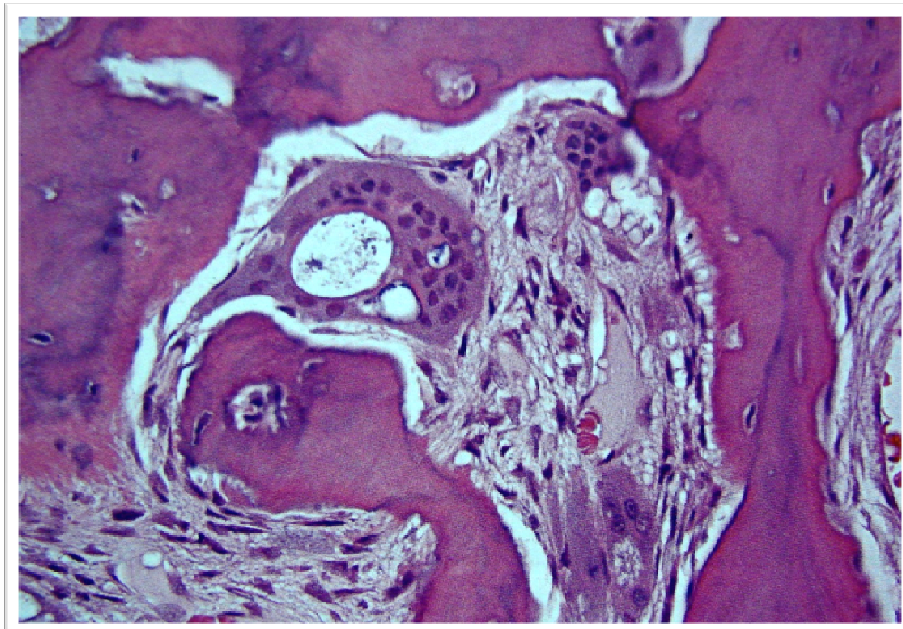


Fig. 11. Cambios en el tejido óseo asociados a los bifosfonatos.

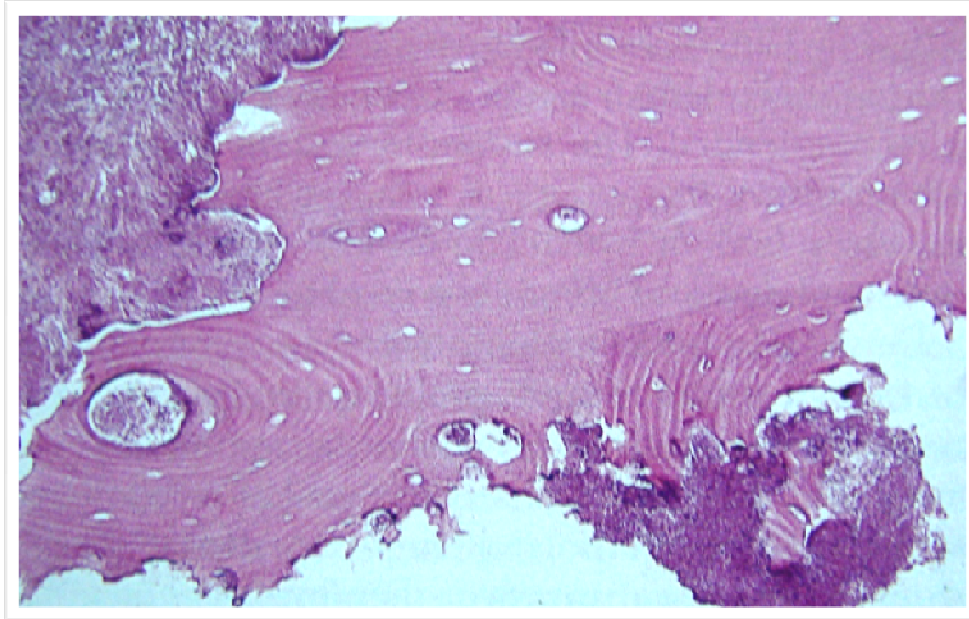


Fig. 12. Histopatología de la osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos

Sobre la histopatología de este trastorno, Rugiero et al. mencionan que el estudio microscópico de su población de estudio reveló hueso necrótico con desechos de bacterias y tejido de granulación. Recientemente, se han encontrado que los actinomices son detectables en un alto porcentaje de pacientes que sufren de osteorradionecrosis infectada, que es una de las complicaciones más graves de la radioterapia en la región de la cabeza y el cuello. Curiosamente, Lugassy et al. presentaron dos pacientes con osteomielitis severa y presencia de colonias de actinomices después de la terapia con bifosfonatos. Recientemente, Melo y Obied informaron sobre un caso similar de osteomielitis con actinomices en un paciente tratado con zolendronato a causa del cáncer de mama metastásico. ⁴

Hansen et al. (2006), realizaron un estudio histopatológico comparativo entre las lesiones de osteorradionecrosis y las lesiones de osteonecrosis por bifosfonatos. Las lesiones típicas de osteorradionecrosis presentan mayores regiones homogéneas de la necrosis ósea completa, mientras que las lesiones por bifosfonatos consistieron en múltiples áreas



parcialmente confluentes de necrosis del hueso alveolar con nidos residuales de hueso vital. Se encontraron infiltrados inflamatorios en todos los casos, que consisten en granulocitos neutrófilos y, a menudo linfocitos y células plasmáticas. Además de los infiltrados inflamatorios, la fibrosis de los espacios medulares ocurrió en casi todos los casos. En el grupo de los bifosfonatos, se observó un aumento de celularidad en los espacios íntimos y medios de la arteria, mientras que en la osteorradionecrosis, el espacio íntimo y medio se hialinizó y exhibió un número menor de células.

4

Se encontraron colonias de *Actinomyces* en todos los casos estudiados. Estas bacterias forman típicamente numerosos gránulos de azufre. Las colonias se detectan con más frecuencia en la zona de hueso necrótico con signos notables de la erosión: en contraste con las regiones de otro hueso, el tejido óseo no fue claramente demarcado, pero mostró numerosas curvas de nivel de forma irregular. A veces, los filamentos bacterianos fueron intercalados con unas pocas células, principalmente con los granulocitos neutrófilos. Sin embargo, los gránulos de azufre en la mayor parte carecían de la mencionada inflamación. No se han detectado otros microorganismos, salvo en un caso del grupo de los bifosfonatos con esporas localizadas superficialmente de hongos, la mayoría probablemente de *Candida* spp. ⁴

Se detectaron numerosos osteoclastos en la mayoría de los casos de ambos grupos. Estas células fueron localizadas en estrecho contacto con el hueso, y característicamente demostraron lagunas como signo de la resorción ósea. En estas regiones, el hueso no estaba completamente necrótico, pero también reveló las zonas con osteocitos viables. Estos hallazgos fueron se encontraron con más frecuencia en el grupo de los bifosfonatos. Además, el número de osteoclastos tendió a ser mayor en estas muestras de tejido. ⁴

5.5 DIAGNÓSTICO.

Las pruebas diagnósticas recomendadas son:

1. Estudio histopatológico de hueso expuesto.
2. Cultivo y antibiograma.
3. Estudios radiográficos: ortopantomografía y tomografía y tomografía computarizada.

Como se ha señalado anteriormente, con sólo la clínica es suficiente, según los protocolos y consensos actuales para establecer el diagnóstico de osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos; sin embargo en los casos en los que pueden surgir dudas diagnósticas con metástasis es aconsejable realizar una biopsia. En esta, el resultado de una osteomielitis crónica con zonas de secuestros y frecuente infección por *Actinomyces* nos ayudarán a establecer el diagnóstico.

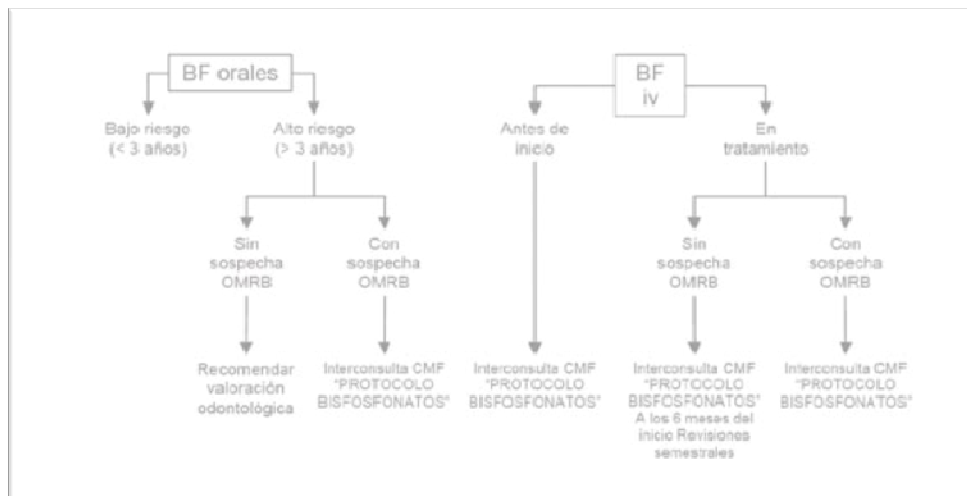


Fig.13. Protocolo de diagnóstico.

Otra prueba de laboratorio que se recomienda es el cultivo microbiológico y antibiograma de la zona expuesta, ya que estos pacientes van a requerir prolongados tratamientos con antibióticos, por lo que es de gran utilidad conocer el espectro bacteriano existente y la

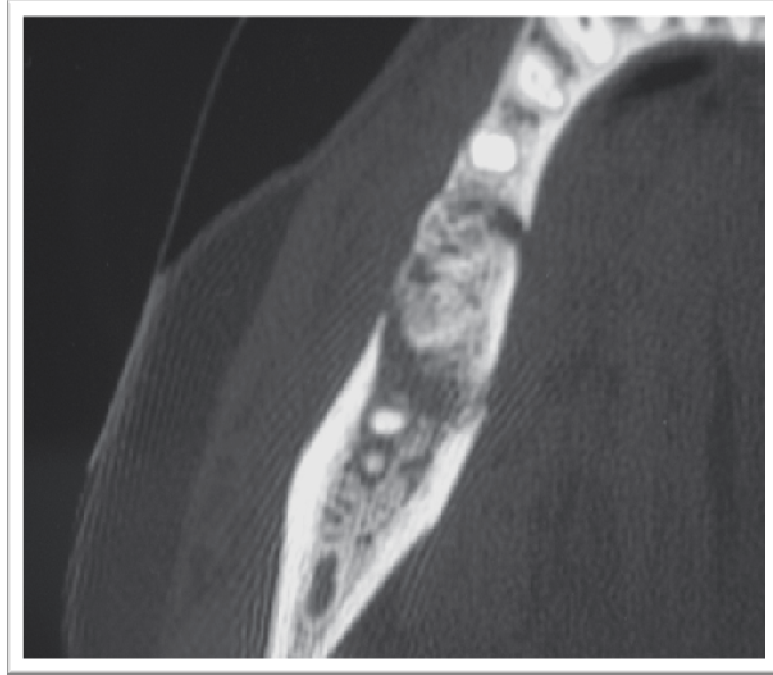


sensibilidad de estos microorganismos a los diferentes antibióticos disponibles.^{1,8}

El estudio histológico y la biopsia de hueso expuesto se hará obligatoriamente ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología que motivó la utilización intravenosa de los bifosfonatos, de modo primario o metastásico, especialmente si se trata de enfermos con antecedentes de mieloma múltiple. En pacientes con tratamiento de bifosfonatos orales se deberá hacer una biopsia ante la mínima sospecha clínica de que se trate de un carcinoma epidermoide oral, de acuerdo con las indicaciones habituales en estos casos.⁸

Con relación a la ortopantomografía, se tendrá que hacer sistemáticamente en todo paciente y en ella se apreciará la zona osteolítica y en su caso el secuestro, de márgenes mal definidos, que suele estar inicialmente en el hueso alveolar. Ella nos ayudará a valorar la extensión de la lesión.

Sin embargo, en muchas ocasiones en la ortopantomografía no vemos la afectación real de la zona lesionada, por lo que se recomienda realizar una tomografía computarizada (TC) siempre que se diagnostique osteonecrosis maxilar por bifosfonatos. Así por ejemplo, en la mandíbula y zona posterior es muy frecuente la afectación de la tabla lingual, aspecto que en la ortopantomografía no se aprecia bien y que será puesto perfectamente de manifiesto con la TC. Esta última nos servirá para valorar la proximidad de la lesión al canal mandibular, posibles fracturas mandibulares y por supuesto, comunicaciones con el seno maxilar y fosa nasal.^{1,8}



Figs. 14 y 15. Tomografías computarizadas.



5.6. TRATAMIENTO.

Actualmente, no existe un tratamiento efectivo y definitivo para los casos de osteonecrosis. Algunos responden con antibioterapia, siendo útil las penicilinas asociadas con inhibidores de la penicilinasa, conjuntamente con irrigaciones locales con clorexidina al 0.12% y desbridamiento menores de secuestros óseos. En esta técnica el hueso necrótico debe ser removido hasta el área donde el tejido óseo estuviese con presencia de vascularización.⁶

El abordaje clínico de pacientes tratados con bifosfonatos varía de acuerdo a la formulación del fármaco, de la enfermedad por la que está siendo tratado, y el tiempo de uso del fármaco. Todos los pacientes que están tomando estos medicamentos deben ser advertidos de los riesgos e instruirlos en la manera de obtener una higiene oral óptima. Las medicaciones orales son extremadamente irritantes; los pacientes deben ser advertidos para minimizar el contacto con la mucosa oral y garantizar la ingesta total del medicamento.¹

La terapia dental de rutina, en la mayoría de los casos, no debería ser modificada únicamente por el uso de los bifosfonatos orales. Todos los procedimientos restaurativos, protésicos, endodónticos y periodontales convencionales pueden ser implementados. Aunque el tratamiento ortodóntico no está contraindicado, su progreso debe ser evaluado después de 2 o 3 meses de iniciado el tratamiento. En ese momento el tratamiento puede continuar si el movimiento dental está ocurriendo de manera predecible con fuerzas normales. Las técnicas ortodónticas invasivas como la cirugía ortognática, extracción de supernumerarios, y anclaje con minitornillos deben ser evitadas en lo posible.¹

Cuando la manipulación ósea es considerada (ej. Cirugía endodóntica, cirugía oral, colocación de implantes, remodelación ósea periodontal), el



paciente debe ser advertido de las complicaciones potenciales del uso de los bifosfonatos y el riesgo de osteonecrosis. Es recomendado elaborar un consentimiento informado escrito y documentar la discusión de beneficios, riesgos, y terapias alternativas. Para elegir los procedimientos quirúrgicos en pacientes que han tomado el fármaco por más de 3 años, se ha sugerido la suspensión del tratamiento por 3 meses antes y tres meses después de la cirugía. Debido a la reducción de la angiogénesis, los injertos óseos deben ser usados juiciosamente. Si se requiere cirugía en sitios múltiples, se deberá tratar un sextante con un seguimiento mínimo de 2 meses libre de enfermedad, antes de la terminación de los sextantes restantes. Durante este intervalo, se recomienda usar clorhexidina dos veces al día. El abordaje sextante por sextante no es necesario para enfermedades inflamatorias periapicales o abscesos, los cuales pueden conducir directamente a una osteonecrosis y demandan entonces soluciones inmediatas. ¹

La terapia dental en pacientes que están tomando una formulación IV por cáncer es más problemática. En pacientes evaluados antes de iniciar la terapia con bifosfonatos IV, el objetivo es eliminar todas las infecciones dentales y mejorar la salud dental para prevenir terapias invasivas futuras; esto incluye la remoción de torus grandes o dientes parcialmente retenidos. Si solo se necesita la terapia no invasiva, entonces el comienzo de la medicación no necesita ser retrasada. Si se realizan procedimientos quirúrgicos, entonces desfasar un mes el comienzo de la medicación es recomendable, y usar una terapia antibiótica (ej. Penicilina, quinolonas y metronidazol, o eritromicina y metronidazol para los alérgicos a la penicilina). ¹

Otro esquema antibiótico incluye suspender el uso de bifosfonatos y la remoción del secuestro óseo con el uso de antibioterapia incluyendo clindamicina por 2 semanas, amoxicilina y ácido clavulánico por 2 semanas y penicilina G benzatínica hasta la regresión del cuadro clínico. ⁶



Para los pacientes que se encuentran a la mitad del tratamiento IV, varios clínicos han sugerido evitar la manipulación ósea. Una endodoncia convencional es mejor opción que la extracción dental. Si un diente no vital no es restaurable, entonces se debe realizar una endodoncia seguida de la amputación coronal. Dientes con movilidad 1 o 2, deben ser ferulizados, solo los de movilidad 3 pueden ser extraídos. ¹

Para los pacientes con osteonecrosis, el objetivo de la terapia es parar el dolor. Algunos clínicos creen que la remoción de hueso típicamente resulta en más necrosis de hueso, y el oxígeno hiperbárico no ha resultado benéfico. Pacientes asintomáticos deben enjuagarse diariamente con clorhexidina y ser monitoreados constantemente. Cualquier borde áspero de hueso expuesto, debe ser suavizado. Si el hueso expuesto irrita los tejidos adyacentes, se recomienda cubrirlo con una férula blanda. En pacientes sintomáticos, la terapia antibiótica sistémica (ej. Penicilina con o sin metronidazol, ciprofloxacina o eritromicina y metronidazol para los alérgicos a la penicilina) y la clorhexidina conducen a aliviar el dolor. Si los antibióticos fallan en parar el dolor, entonces la hospitalización con terapia IV es indicada. En los casos recalcitrantes la mayor parte del hueso muerto se reduce quirúrgicamente, seguido de la administración de antibióticos sistémicos. A causa de la larga vida media de los bifosfonatos, la interrupción del fármaco no ofrece ningún beneficio a corto plazo. ¹

Algunos investigadores han tenido éxito en el tratamiento de pacientes con osteonecrosis haciendo la resección de toda el área esclerótica con extensión a hueso subyacente más lucido y con sangrado normal. Como terapia adjunta para mejorar la cicatrización, el defecto óseo puede ser cubierto con una membrana reabsorbible de colágeno impregnada en plasma rico en plaquetas. ^{1,6}

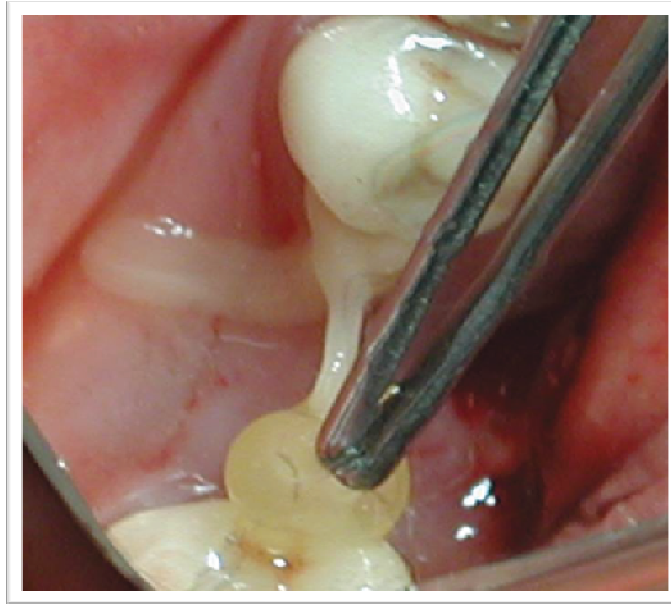


Fig. 16. Colocación de una membrana con plasma rico en plaquetas.

En general, los beneficios de los bifosfonatos para el tratamiento de osteoporosis y aparición de metástasis de cáncer, parece que pesan en gran medida al riesgo de desarrollar osteonecrosis. Sin embargo, la medicación oral debe ser prescrita solo para aquellos individuos con densidad ósea inadecuada y debe ser suspendida o cambiada a bifosfonatos una vez que la densidad ósea se vuelva aceptable. ¹

Incrementar la densidad ósea no necesariamente tiene que ir relacionado con una buena calidad ósea. Los efectos negativos de la sobresupresión del metabolismo óseo debe ser considerada en todos los pacientes con prescripción de bifosfonatos orales. Muchos reportes han documentado fracturas espontáneas no traumáticas asociadas a cicatrización retardada en pacientes con terapia de bifosfonatos por un largo tiempo. Muchos físicos creen que la terapia con bifosfonatos debe ser suspendida después de 5 años, y no debe ser reiniciada hasta que los estudios de densidad ósea confirmen una remineralización significativa de la osteoporosis. ¹

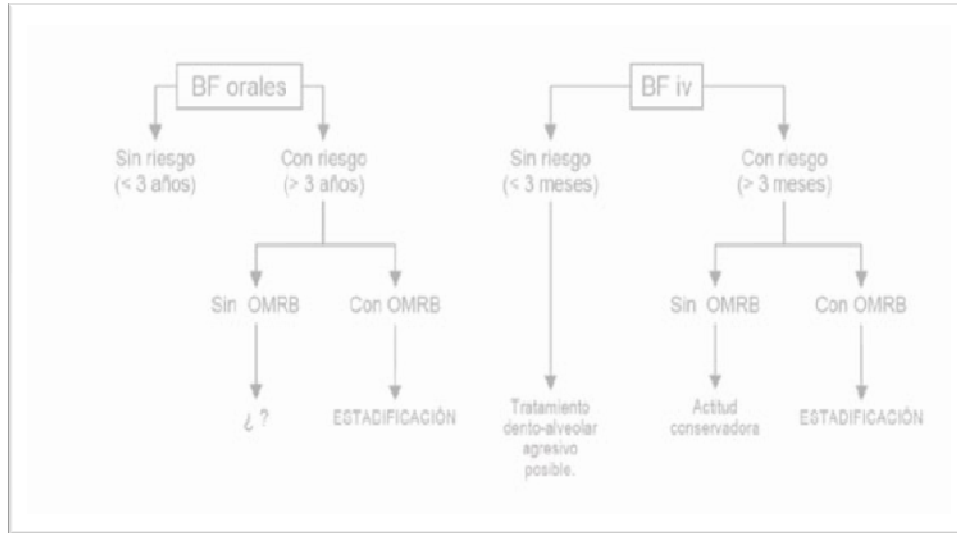


Fig.17. Protocolo terapéutico.

5.7. PREVENCIÓN Y MANEJO.

Han sido identificados factores de riesgo para la osteonecrosis maxilar por bifosfonatos y también se ha especulado que la irrigación con microvasculatura y la presencia bacteriana en el medio ambiente oral podrían favorecer el curso de la enfermedad.

Recientemente, dos publicaciones fueron realizadas en relación a la prevención y manejo de pacientes con osteonecrosis. Una de las publicaciones son directrices de la Academia Americana de Medicina Oral, y la otra publicación fue escrita por un grupo de odontólogos y oncólogos. Ambas publicaciones presentan un abordaje similar para aquellos pacientes con osteonecrosis maxilar.¹⁰



5.7.1. DIRECTRICES DESARROLLADAS POR LA ACADEMIA AMERICANA DE MEDICINA ORAL (AAMO),

1. Medidas preventivas para pacientes próximos a iniciar el tratamiento con bifosfonatos:

- Órganos dentales con mal pronóstico deben ser extraídos.
- Cualquier procedimiento dental quirúrgico debe ser finalizado antes del tratamiento con bifosfonatos.
- Estos pacientes deben ser examinados por el odontólogo, clínica y radiográficamente, enfatizando la necesidad de mantener una buena higiene bucal.

2. Medidas preventivas para pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos:

- Mantener un control odontológico de 3 a 6 meses.
- Limpieza dental de rutina que debe ser realizada con cuidado, evitando heridas en el tejido blando.
- Las dentaduras removibles deben ser revisadas ya que tienen un gran potencial de producir trauma.
- El tratamiento endodóntico es preferible antes de la extracción dental.
- Los implantes dentales deben ser evitados.
- Si la cirugía es necesaria, debe considerarse la prescripción de antibiótico prequirúrgico y postquirúrgico por un periodo mínimo de 10 días.
- Cicatrización por primera intención de todas las heridas orales, incluyendo sitios de extracción.

3. Tratamiento de pacientes con osteonecrosis de los maxilares:

- Debido a la cicatrización tardía en pacientes con osteonecrosis, los accesos quirúrgicos no son recomendados.



- Debe ser realizado un desbridamiento mínimo de la lesión, para eliminar los bordes óseos agudos.
- Se recomiendan dispositivos intraorales removibles para proteger la lesión de futuros traumas.
- Enjuagues con clorexidina al 0.12% en todos los casos.

El uso de antibióticos para tratar lesiones causadas por osteonecrosis ha tenido resultados ambiguos, sin embargo esto depende del criterio clínico. La elección del antibiótico será determinada preferiblemente por el estudio de un cultivo y la prueba de sensibilidad de la lesión. Se ha sugerido la combinación de amoxicilina y metronidazol con buenos resultados.

Los pacientes con osteonecrosis asociada a bifosfonatos, pueden presentar infecciones fúngicas, en este caso debe ser comprobado a través de la prueba de cultivo y debe ser tratado con nistatina oral ó micostatina en pastillas. Microorganismos aerobios mixtos y anaerobios han sido asociados también a esta lesión. El constante proceso de remodelación ósea junto a las demandas sufridas por los tejidos óseos maxilares y mandibulares, permiten que el metabolismo óseo sea eficiente y constante, lo cual permitirá también un mayor desarrollo de la osteonecrosis. En pacientes en los cuales el tratamiento conservador no ha sido eficaz, se debe planificar una intervención quirúrgica para eliminar el tejido óseo necrótico. La terapia con oxígeno hiperbárico es empleado para la prevención y tratamiento de osterradionecrosis, sin embargo en pacientes con osteonecrosis asociada a bifosfonatos el uso de este tratamiento es controversial. A pesar de no existir relatos sobre el éxito de la terapia de oxígeno hiperbárico en pacientes con osteonecrosis, este ya ha sido empleado. ¹⁰



5.7.2. RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGIA ORAL Y MAXILOFACIAL (SECOM).

BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.

Una de las teorías patogénicas de la osteonecrosis mandibular por bifosfonatos, es el depósito del fármaco en los osteoclastos, que explica por que la dosis acumulada es un factor de riesgo en la relación directa y por que se puede encontrar osteonecrosis asociada a bifosfonatos en pacientes que han suspendido el tratamiento hace años. Por otro lado, no se han publicado casos por debajo de los 6 meses de administración del fármaco. Por esto, podríamos considerar que el hueso durante las primeras semanas de tratamiento se comporta como sano, con idéntica capacidad de regeneración. Se propone por tanto que se contraindiquen os procedimientos invasivos que puedan ser necesarios durante los primeros 3 meses. Hay que tener en cuenta que la situación clínica de base de estos pacientes hace necesario el inicio inmediato del tratamiento por lo que este no podría diferirse por aplicar las medidas preventivas (hipercalcemia maligna, mieloma, metástasis osteolíticas...)⁸.

ANTES Y DURANTE LOS TRES PRIMEROS MESES DE LA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO.

- 1.** Los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberían informar al paciente y su entorno sobre la importancia del mantenimiento de la salud bucal con relación al tratamiento y solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en cirugía oral y maxilofacial o del odontólogo o estomatólogo, antes del inicio del tratamiento.
- 2.** El especialista en salud oral deberá diagnosticar la existencia de focos infecciosos, tanto dentoalveolares como periodontales, presentes o futuros y recomendar y proceder a su inmediato



tratamiento. Si precisara la realización de exodoncias deberá empezar su plan de tratamiento con este acto quirúrgico, al objeto de generar un intervalo de tiempo prudencial (15- 20 días) entre la exodoncia y la primera administración intravenosa del bifosfonato. Deberán ser exodonciados los dientes con un pronóstico incierto.

3. Respecto a la colocación de implantes intraóseos, no hay una recomendación explícita que lo contraindique ni reportes de casos en que se demuestre asociación entre un implante correctamente osteointegrado y la necrosis maxilar por bifosfonatos. No se recomienda la colocación de implantes antes de la administración IV de bifosfonatos si se espera que no haya finalizado el periodo de osteointegración en ese momento.
4. El odontólogo deberá realizar todos los tratamientos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral, informando al paciente y a su entorno sobre la importancia de este objetivo como principal medida profiláctica de la necrosis maxilar por bifosfonatos. Estos tratamientos conservadores pueden realizarse durante la administración del bifosfonato.
5. El dentista deberá evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protésicos, especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula. También deberá evaluar y corregir la posible presencia de torus, exostosis de gran tamaño y otras prominencias óseas en caso de riesgo de futuras complicaciones, especialmente en pacientes con prótesis removibles.
6. El dentista y el especialista médico, bajo cuyo criterio se instaurará el tratamiento intravenoso del bifosfonato, deberán informar y concienciar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento así como la presencia del riesgo de osteonecrosis maxilar durante un largo periodo de tiempo después de su aplicación.⁸



DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO (DESPUÉS DE LOS PRIMEROS 3 MESES DE TRATAMIENTO).

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.
2. Ante la presencia de un foco infeccioso el tratamiento de los conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal. Valorar cobertura antibiótica.
3. El dentista deberá controlar periódicamente el estado de salud oral del paciente, manteniendo sus condiciones óptimas. Se recomiendan controles al menos cada seis meses.⁸

DESPUÉS DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO.

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bifosfonato. Aunque es cierto que se ha demostrado la presencia de zolendronato hasta 12 años después, no hay datos al respecto en la literatura de referencia y este punto permanece controvertido.
2. El dentista deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral de paciente, durante largo tiempo.⁸

BIFOSFONATOS ORALES O BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS (ZOMETA) A UNA DOSIS ANUAL DURANTE TRES AÑOS.

ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ORAL.

1. los diferentes especialistas que prescriben el tratamiento deben informar y recomendar a sus pacientes la evaluación de su salud oral antes del inicio del tratamiento.



2. Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud oral. Durante este periodo se podrá realizar todo tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, comenzando por los que requieran un mayor compromiso en el remodelado óseo.

DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRTAMIENTO ORAL.

(Debido al escaso nivel de evidencia disponible, las recomendaciones referentes a este tipo de administración oral deberán ser actualizadas constantemente).⁸

Pacientes con menos de tres años de tratamiento y sin factores de riesgo.

1. Los especialistas de la salud oral podrán realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador (implantología) que requiera el buen cuidado de su paciente.
2. Se deberá obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bifosfonato oral.
3. Se deberá controlar periódicamente (al menos anualmente) el estado de salud oral.⁸

Pacientes con menos de tres años de tratamiento, con factores de riesgo: administración concomitante de corticoides, edad por encima de los 70 años.

1. Sería recomendable, si las condiciones clínicas lo permiten, la suspensión del medicamento durante un periodo de tres meses antes de la realización de cualquier tipo de cirugía oral.



2. La reincorporación del tratamiento se realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido. En el caso de la cirugía implantológica se recomienda un plazo mínimo de tres meses.
3. La determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C- terminal del colágeno tipo I (b- Ctx) que rinda valores superiores a los 150pg/mL permitiría hacer cualquier tipo de cirugía con mínimo riesgo y sin la necesidad de suspender el aminobifosfonato. Sin embargo, este parámetro precisa de mayor evidencia científica para confirmar su validez.
4. Aunque es posible que la cirugía en el maxilar superior tenga una significativa menor incidencia de osteonecrosis, esto se encuentra pendiente de una mayor evidencia científica, por lo que no podemos afirmar que las actuaciones agresivas sobre el maxilar no incrementen el riesgo de osteonecrosis en esa localización.
5. Se debe obtener un conocimiento informado que añada los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en la relación con la ingesta del bifosfonato oral.
6. Controlar periódicamente (al menos anualmente) el estado de salud oral.⁸

Pacientes con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo.

1. Las mismas recomendaciones del grupo precedente.

TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA INSATURADA.

Estadío 1: Exposición de hueso necrótico, asintomática y sin signos de infección.

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.



2. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del bifosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0.12% o al 0.2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Control evolutivo a los 15 días:
 - Igual o menor tamaño de exposición que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento del estadio 2.
5. Control evolutivo al mes:
 - Mejoría o resolución: sugerir al especialista correspondiente la restauración del bifosfonato si la situación clínica del paciente lo aconseja. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.⁸

Estadio 2: Exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor y signos de infección. Pacientes con proceso doloroso en los maxilares no atribuible a otra causa y con signos radiológicos de osteonecrosis. No se aplicaría en estos casos el punto 1 de las siguientes recomendaciones.

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del bifosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0.12% o al 0.2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Administrar antibioterapia oral de manera empírica (mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma):
 - Primera indicación: Amoxicilina/ ácido clavulánico 2.000/ 125 mg cada 12 horas durante 15 días. En los protocolos de EUA: Penicilina VK 500 mg cada 8 horas.



- Pacientes alérgicos a la penicilina: Levofloxacino 500 mg cada 24 horas, durante 5 días. Alternativa: Azitromicina.
- 5. Administrar AINES por vía oral.
- 6. Control evolutivo a los 15 días:
 - Menor tamaño de exposición, desaparición o mejoría del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1.
 - Persistencia o agravamiento de la sintomatología: mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días. Solicitar estudio complementario: TC (aunque se disponga de estudio previo).
- 7. Control evolutivo al mes:
 - desaparición del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar al tratamiento del estadio 1. Promover si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el bifosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3.⁸

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

1. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del bifosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
2. Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta recogida en el estadio 2.
3. Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si precisara, la exodoncia de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina al 0.2% y cierre del defecto con material reabsorbible.
4. Control evolutivo a los 15 días:



- Evolución favorable: suspender antibioterapia oral y los antiinflamatorios.

Mantener los enjuagues con colutorio. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes remanentes. Control, a los 15 días.

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

5. Control evolutivo al mes:

- Evolución favorable: Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con bifosfonatos. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre dientes remanentes.

- Evolución desfavorable: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.

- En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo más conservadora posible:

- Fractura patológica: Legrado de tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos).

- Osteonecrosis hasta el borde inferior: Resección en bloque y placa de reconstrucción (evitar injertos).

- Fístula extraoral: Desbridamiento eliminando áreas de osteonecrosis que produzcan irritación en la mucosa.⁸



CONCLUSIONES.

Existe una importante asociación entre el uso de bifosfonatos y la osteonecrosis en los maxilares, pudiendo la talidomida jugar un rol importante en el proceso, debido a su acción antiangiogénica. Sin embargo, es importante seguir investigando el papel de los bifosfonatos en el desarrollo de estos cuadros de necrosis del área maxilofacial.

Es importante conocer los factores de riesgo añadidos a los pacientes que se van a someter a un tratamiento con bifosfonatos, además de un diagnóstico temprano de osteonecrosis producida por el empleo crónico de bifosfonatos, ya que se puede evitar o reducir la morbilidad asociada a las lesiones destructivas del hueso.

La severidad de sus implicaciones clínicas, exigen por tanto una identificación de estos pacientes, antes de ser sometidos a exodoncias ó cualquier otro tipo de manipulación quirúrgica oral.

En la actualidad no existe una terapéutica definitiva para esta condición, siendo la interrelación médico odontólogo fundamental para su correcto manejo. El enfoque principal es preventivo. Entonces se justifica seguir las pautas establecidas por la AAOM ó por la SECOM, destinadas a preservar la salud bucal y su mantenimiento, por parte de los odontólogos de estos pacientes.



En los casos ya establecidos, la antibioticoterapia de mantenimiento junto con antisépticos orales, parecen ser la mejor opción para evitar la sobreinfección de hueso expuesto.

Los bifosfonatos permiten tratar con éxito la patología de base de estos pacientes, por lo cual su empleo es y seguirá siendo útil. Sin embargo, es conveniente informar la farmacovigilancia de los casos clínicos relacionados con dicha medicación, y realizar estudios que evalúen las posibilidades de prevenir y/o revertir la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos.



BIBLIOGRAFÍA.

1. Neville B, Dam D, Allen C, Bouquot J. Oral and Maxillofacial Pathology. 3a Ed. E.U.A.: Edit. Saunders Elsevier, 2009. p.p. 299-303.
2. Kumar V, Abba A, Fausto N, Robbins. Patología Estructural y Funcional. 8ª Ed. España; Edit. Elsevier 2008. P.p. 824.
3. Lorenzo P, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 17ª Ed. España; Edit. Panamericana. 2008. P.p. 698-700.
4. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates-histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med. (2006) 35: 155-60.
5. Allen M. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Moving from the bedside to the bench. Cells Tissues Organs (2009) 189: 289-294.
6. Jaimes M, Duque de Miranda H, Olate S, Das Gracias M. Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones sobre su Tratamiento. Int. J. Morphol. (2008) 26 (3): 681- 688.
7. Sarmiento L. Bifosfonatos y su Asociación a Necrosis Maxilo-Mandibular. Revista Científica (2006) Vol. 12 No.1: 62- 68.
8. Junquera L. Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteonecrosis de los Maxilares por Bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Cient. Dent.(2008) vol.5. No. 3: 224-237.
9. Carranza J. Osteonecrosis Mandibular Asociada a Bifosfonatos. Ginecol Obstet Mex. (2007); 75 (11): 655- 660.
10. García F, Torres E, Pereira M, Jiménez R, Torres D, Gutierrez J. Osteonecrosis Mandibular Relacionada con el uso de Bifosfonatos. Protocolo de Actuación y Casos Clínicos. Revista SECIB (2008); 1: 16- 28.
11. Luchetti C, Napal J, Barrales J, Yantorno S, Milone J, Kitrilakis A. Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bifosfonatos.



12. Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Barbosa JR. Bifosfonatos Asociados a Osteonecrosis de los Maxilares. Revisión de la Literatura. Avances en Odontoestomatología. (2008) Vol. 24. No. 3: 219-226.
13. Escobar E, López J, Márques MS, Chimeros E. Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bifosfonatos: Revisión Sistemática. Avances en Odontoestomatología (2007) Vol. 23. No.2: 91- 101.
14. Bagán J, Margaix M, Sarrión G, Marzal C, Silvestre J. Cuadro Clínico y Diagnóstico de la osteonecrosis de los Maxilares por Bifosfonatos.
15. Hess L, Jeter J, Benham- Hutchins M, Alberts D. Factors associated with Osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med. (2008) jun; 121 (6): 475-483.
16. www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib-vv=6
17. Hewitt C, Farah C. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. J Oral Pathol Med (2007) 36: 319-328.
18. Borgioli A, Viviani C, Duvina M, Brancato L, Spinelli G, Brandi ML, Tonelli P. Biphosphonates- related osteonecrosis of the jaws: Clinical and Physiopathological considerations. Therapeutics and Clinical Risk Management. (2009): 5; 217-227.
19. Zuazaga D, Garatea J, Martínez R, Etayo A, Sebastian C. osteonecrosis Maxilar y Bifosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal (2006) 11: E76-79.

