



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS EN
OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

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:

BRENDA XIMENA PAPADOPULOS DIEZ BARROSO.

TUTORA: Mtra. MARÍA GUADALUPE ROSA MARÍN GONZÁLEZ.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres Jorge Papadopoulos e Irma Patricia Diez Barroso por su gran apoyo, su guía, por tantas enseñanzas, amor y entrega. Porque gracias a ustedes he llegado a una de mis metas. Gracias por ser mi mayor motivación, ejemplo y orgullo, los amo.

A mi hermano Jorge por apoyarme en todo momento en mis sueños y en mis metas, gracias por tanto amor y por siempre ser mi incondicional.

A mis abuelos que sin duda son el gran pilar de mi familia, con mucho cariño.

A toda mi familia gracias por formar parte de mi, por ser un gran ejemplo en todo momento, en muchos casos como profesionales pero sobre todo como personas, gracias por su apoyo incondicional y su cariño, lo logramos!

A la Dra. Ma. Guadalupe Marín por su entrega y apoyo incondicional, por ser un gran ejemplo, por sus enseñanzas y confianza, mil gracias por su tiempo y por impulsar mi desarrollo profesional.

A mis amigas Marianela, Alejandra y Ana Alicia por ser una parte esencial en mi vida y por todo su apoyo, a Guillermo Jiménez por ser un gran apoyo durante éste largo recorrido gracias por la confianza y la ayuda en todo momento, mil gracias por todo! Los quiero.

A todas y cada una de las personas que de alguna forma han contribuido en el término de mi carrera profesional, gracias a todos por llenar mi vida de grandes momentos.

Brenda Papadopoulos Diez B.

"It is not in the stars to hold our destiny but in ourselves."
William Shakespeare

INDICE

| | |
|---|---------|
| 1. Introducción | pag.3 |
| 2. Propósito..... | pag.3 |
| 3. Objetivo..... | pág.4 |
| 4.0 Biología ósea..... | pág. 5 |
| 4.1 Osteoblasto | pág.8 |
| 4.2 Osteocito | pág. 12 |
| 4.3 Osteoclasto | pág. 13 |
| 4.4Hueso Alveolar | pág.18 |
| | |
| 5.0 Fisiología ósea..... | pág.20 |
| 5.1Metabolismo del calcio..... | pág. 20 |
| 5.2Calcificación ósea..... | pág. 21 |
| 5.3Modelación y Remodelación ósea..... | pág.22 |
| 5.4Vitamina D..... | pág.25 |
| 5.5Hormona Paratiroidea..... | pág.26 |
| 5.6Calcitonina..... | pág.27 |
| | |
| 6.0 Enfermedad Periodontal..... | pág.28 |
| | |
| 7.0 Enfermedades Asociadas al descenso de la masa ósea..... | pág. 32 |
| 7.1 Osteopenia..... | pág.32 |
| 7.2 Osteoporosis..... | pág.32 |
| 7.3 Patogenia de la osteoporosis..... | pág.34 |
| 7.4 Osteopenia y osteoporosis: fisiología..... | pág.40 |
| 7.5 Implicaciones periodontales en la osteoporosis..... | pág.41 |
| | |
| 8.0 Tratamiento para la Osteoporosis | pág.45 |
| 8.1 Calcio..... | pág.45 |
| 8.2 Suplemento de vitamina D..... | pág.46 |
| 8.3 Hormona Paratiroidea..... | pág.47 |
| 8.4 Calcitonina | pág.48 |
| | |
| 9.0 Bifosfonatos | pág.49 |
| 9.1 Mecanismo de acción..... | pág.51 |
| 9.2 Indicaciones Terapéuticas..... | pág.55 |
| 9.3 Riesgos del tratamiento de bifosfonatos..... | pág.56 |

| | |
|--|--------|
| 9.3.1 Osteonecrosis mandibular y maxilar | pág.56 |
| a) Factores de Riesgo..... | pág.58 |
| b) Etapas y tratamiento de la osteonecrosis..... | pág.60 |
| 10. Conclusiones..... | pág.64 |
| 11. Bibliografía | pág.66 |

1. Introducción

La osteoporosis es una enfermedad que se presenta en un gran porcentaje de la población afectando principalmente a los adultos, es un padecimiento que afecta directamente el metabolismo del hueso disminuyendo su densidad. La enfermedad periodontal es un padecimiento en el que también se ve afectado el hueso por causas distintas a la osteoporosis, ya que esta enfermedad es causada por bacterias sin embargo, ambas enfermedades pueden estar relacionadas al presentarse en un mismo individuo.

El complejo orofacial es un sistema complejo compuesto por dientes, mucosa oral, tejidos periodontales, músculos, lengua, glándulas salivales y hueso alveolar. Estos tejidos interactúan para llevar a cabo funciones únicas en el organismo. El maxilar y la mandíbula son los únicos huesos que se encuentran cubiertos por mucosa y con estrecha relación al medio ambiente externo en donde encontramos frecuentemente infecciones bacterianas como caries y enfermedad periodontal.

La etiología y patogénesis de la osteoporosis y la pérdida de hueso alveolar son similares de alguna manera ya que ambas se presentan por causas multifactoriales, el mecanismo de la pérdida ósea es directamente por el aumento de la actividad osteoclástica o por un efecto local celular o de citocinas como en el caso de la enfermedad periodontal. Para ambas condiciones estos mecanismos provocan anomalías en la cantidad y calidad del hueso, por lo que sería interesante saber si en un paciente existe relación de la osteoporosis con respecto al avance de la enfermedad periodontal o si la enfermedad periodontal es un factor exclusivo para la pérdida de hueso alveolar.

En la actualidad existen diversas terapéuticas para el control y la prevención de la osteoporosis, sin embargo, los bifosfonatos se han usado como tratamiento preventivo en

casos de osteopenia para evitar que se desarrolle una osteoporosis establecida o en casos de osteoporosis para aumentar la densidad ósea y evitar el avance de la enfermedad. En los últimos años se han utilizado ampliamente los bifosfonatos es por eso que el odontólogo debe de conocer el mecanismo de acción de estos fármacos, las implicaciones bucodentales y las reacciones adversas para así evaluar el riesgo-beneficio de los tratamientos que se deben realizar y establecer un plan de tratamiento correcto para evitar complicaciones posteriormente.

2. Propósito

El propósito de este trabajo es revisar la correlación que existe entre la osteoporosis y la enfermedad periodontal además de entender el mecanismo de acción de los bifosfonatos para evitar los efectos adversos y tener un buen manejo del paciente.

Al concientizar al odontólogo sobre la importancia del dominio de patología general y farmacológico se reducirán de una manera importante las iatrogenias que se presentan por falta de conocimiento en estas áreas.

3. Objetivo:

El objetivo de este trabajo es dar a conocer la importancia clínica que tiene un paciente que presenta osteoporosis y esta bajo tratamiento médico con bifosfonatos, ya que el cirujano dentista debe tomar en cuenta el cuadro clínico sistémico de su paciente para poder realizar cualquier procedimiento bucodental sin poner en peligro la integridad del paciente.

4.0 Biología Ósea

El hueso es un tejido conjuntivo especializado que va a proporcionar soporte y que facilita los movimientos del cuerpo humano, se encuentra formado por una matriz extracelular mineralizada la cual le brinda rigidez y fuerza al esqueleto y al mismo tiempo mantiene un grado de elasticidad.

Los huesos se clasifican en varios grupos, los huesos largos, cortos, planos, irregulares, neumáticos, sesamoideos y accesorios. Los huesos largos se dividen para su estudio en tres áreas siendo la región más distal la epífisis seguida por la metáfisis y la región más larga denominada diáfisis.

Todos los huesos están formados por un área densa o lámina cortical ósea y un área central o cavidad medular central la cuál contiene la médula ósea. La cavidad medular será interrumpida al llegar a la metáfisis y a la epífisis por hueso trabecular o esponjoso.

Rodeando al hueso compacto encontraremos una membrana de tejido conectivo llamado periostio el cual va a estar compuesto por dos capas, una interna adyacente a la superficie ósea en donde están osteoblastos y células osteoprogenitoras, y una capa externa que es más fibrosa en donde se insertarán las fibras de Sharpey las cuales unirán el periostio al hueso y ayudarán al anclaje de los tendones, ligamentos y músculos al hueso. Dentro del hueso también se encontrará una capa de células óseas llamada endostio que separa el hueso de la médula ósea, la función de ambas capas es nutrir el tejido óseo y proveer nuevos osteoblastos para el crecimiento y la reparación del hueso.

. El hueso está compuesto por una matriz orgánica formada por sales de calcio, el hueso compacto está formado en un 30% por matriz y en un 70% por sales, la matriz orgánica del hueso consta de un 90% a un 95% por colágeno tipo I y el resto formado por sustancia fundamental compuesta por líquido extracelular formado por proteoglicanos especialmente condroitín sulfato y ácido hialurónico.

Las principales sales que se depositan en la matriz son el calcio y el fosfato que forman el fosfato de calcio para después formar sales cristalinas conocidas como hidroxiapatita, en el hueso también se encuentran iones como el magnesio, el sodio, el potasio y el carbonato los cuales se conjuntan con los cristales de hidroxiapatita, estas sales van a estar situadas sobre las fibras de colágeno las cuales se van a superponer entre sí formando enlaces que le van dar resistencia al tejido óseo.

El tejido óseo se compone principalmente por cuatro tipos de células, osteoblastos, osteocitos, células de revestimiento óseo y osteoclastos. Las células osteoprogenitoras permanecen durante la vida sobre las superficies del hueso como células óseas de revestimiento en el periostio o en el endostio, éstas células son activas durante el crecimiento y desarrollo de los huesos, sin embargo son reactivadas en la edad adulta al reparar fracturas, en procesos de remodelación o de adaptación al estimular la formación de hueso. (1,3,4)

La estructura histológica del tejido óseo es la osteona o sistema de canales haversianos, la mayor parte del hueso compacto está formado por osteonas formadas por cilindros de láminas de manera concéntrica alrededor de un espacio vascular conocido como canal de Havers, las osteonas pueden bifurcarse y cada una de ellas

se encuentra limitada por una línea de cementación delgada compuesta por tejido calcificado y pocas fibras de colágeno. Las fibras colágenas se encuentran dispuestas paralelamente entre ellas dentro de cada lámina sin embargo se encuentran perpendiculares a otras laminillas.

Las células osteoprogenitoras y los osteoblastos se encuentran recubriendo el canal de Havers por donde pasan vasos sanguíneos y nervios, los canales van a estar unidos entre sí por medio de conductos de Volkman orientados en sentido perpendicular a los canales de Havers para comunicar una osteona con otra. Figura 1(3)

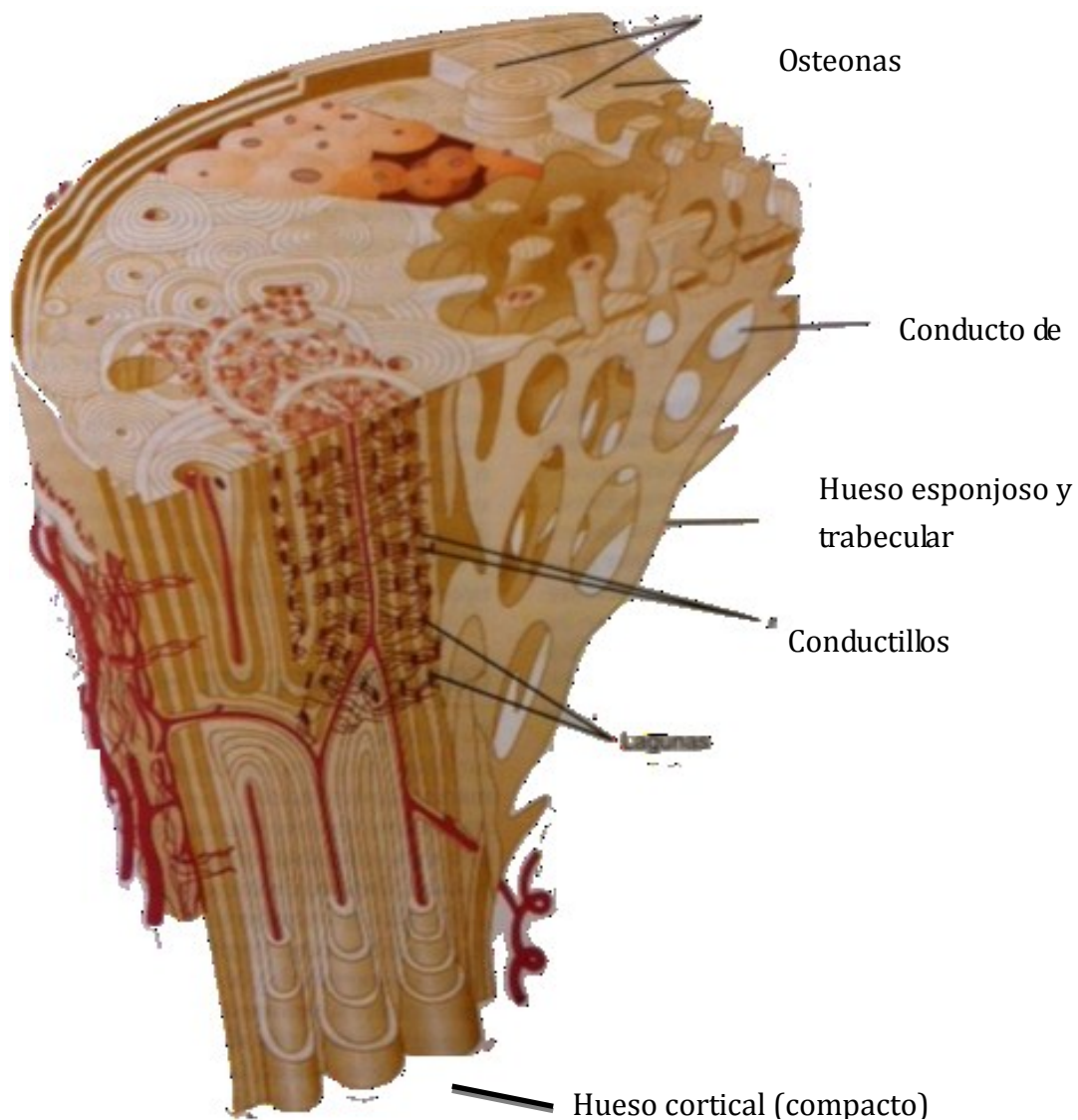


Figura 1. Estructura del hueso

4.1 OSTEOLASTO.

Los osteoblastos son células mononucleadas que derivan de las células osteoprogenitoras desarrolladas de células madre del mesénquima las cuales son capaces de diferenciarse en condroblastos u osteoblastos, se desarrollan bajo la influencia de la familia de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP`s) y el factor de crecimiento de transformación β (TGF- β)

Las células derivadas del mesénquima pueden dar lugar a cartílago, hueso, músculos o adipocitos dependiendo de la influencia de las hormonas y de factores de crecimiento.

Los osteoblastos son células formadoras de hueso que sintetizan proteínas colágenas y no colágenas, proteoglicanos de la matriz ósea, así como metaloproteinasas de matriz hacia la matriz extracelular en forma inactiva junto con los inhibidores de las mismas, además de el RANKL (receptor para la activación del factor nuclear kb), osteocalcina (para la mineralización ósea), osteopontina (para la formación de la zona de sellado entre los osteoclastos y el compartimiento subosteoclástico), osteonectina(relacionado con la mineralización ósea) y sialoproteínas óseas (une osteoblastos con la matriz extracelular).(8)

En la membrana plasmática de los osteoblastos se encuentran las bombas de calcio las cuales van a llevar el calcio intracelular al espacio extracelular usando la energía del adenosin trifosfato (ATP), por lo cual se ha sugerido que la bomba de calcio interviene en la mineralización sin embargo ésta solo sirve para la movilización del calcio en el hueso.(8)

Los osteoblastos activos son células cuboidales con núcleo polarizado que se encuentra del lado opuesto de la superficie mineralizada. En los osteoblastos hay presencia de una gran cantidad de retículo endoplásmico, aparato de golgi y una gran cantidad de ribosomas los cuales son responsables de la basofilia observada en las tinciones de hematoxilina y eosina.

Los osteoblastos están en comunicación ya que emiten prolongaciones para estar en contacto con los osteoblastos próximos y con los osteocitos. Durante la diferenciación los osteoblastos expresan caderinas las cuales están encargadas de la adhesión celular así como conexinas que van a establecer uniones entre todas las células osteoblasticas formando una interconexión a través de uniones gap que darán como resultado una capa de células en la superficie del hueso.

La comunicación entre las células osteoblasticas es mediada por la hormona paratiroidea, prostaglandina E2 y TGF- β , las cuales incrementan las uniones entre ellas. La adhesión de los osteoblastos a la superficie ósea es mediada por las interleucinas las cuales deben de unirse al colágeno y a la fibronectina para la formación ósea ya que ésta es uno de los primeros productos y esta encargada de la fijación de las células osteogénicas al sitio extracelular del hueso formado.

En la remodelación ósea los osteoblastos son activos en los sitios de formación de hueso, esto nos ayuda a diferenciar a los osteoblastos de los precursores mesenquimatosos (preosteoblastos) que también se encuentran en la superficie ósea. Éste linaje de células presenta una forma más aplanada con núcleos ovales y pocos organelos, en algunas circunstancias al ser expuestos a factores de crecimiento o algún otro estímulo éste linaje celular prolifera y se diferencian en osteoblastos.

El linaje osteoblástico consiste en varias células en diferentes etapas de diferenciación, incluyendo células osteoprogenitoras, preosteoblastos y osteoblastos de acuerdo a la expresión progresiva de marcadores del fenotipo osteoblástico.

Una secuencia temporal de la expresión de genes que codifican marcadores de fenotipo de osteoblastos ha definido tres periodos: un periodo de crecimiento (proliferación), un periodo del desarrollo de la matriz y un periodo de mineralización.

En el periodo de proliferación se presenta una actividad mitótica con la expresión del ciclo celular y de los genes reguladores del crecimiento celular, se expresan genes asociados con la formación de matriz extracelular compuesta por colágeno tipo 1, fibronectina, y el factor de crecimiento transformador β , los cuales son esenciales para el equilibrio de la formación y la resorción ósea.

Al presentarse una baja en la proliferación de osteoblastos reflejada por la disminución en la síntesis del ADN se expresará incrementada la fosfatasa alcalina que es una proteína asociada con el fenotipo de las células del hueso. Durante este periodo la matriz extracelular sufrirá una serie de modificaciones en la composición y organización que facilitará la mineralización de la matriz.

Durante la mineralización de la matriz ósea la mayoría de los osteoblastos van a depositar sus productos en gránulos provenientes del aparato de golgi, la fusión de los gránulos hacia la membrana plasmática y la subsecuente liberación de su contenido da como resultado la matriz osteoide, la cual tendrá que madurar para mineralizarse.

Alrededor de los espacios vasculares se encuentran células de recubrimiento óseo las cuales son capaces de activarse mediante un estímulo apropiado, su membrana contiene integrinas y receptores para la hormona paratiroidea, cuando estos son estimulados los osteoblastos secretan el ligando de osteoprotegerina el cual es un factor que induce la diferenciación de preosteoclastos a osteoclastos. Los osteoblastos también secretan citocinas, reguladores de la diferenciación de células hematopoyéticas, factor estimulante de osteoclastos que induce a los osteoclastos a reabsorber el hueso, además secretan enzimas encargadas de eliminar el osteoide para que los osteoclastos puedan hacer contacto con la superficie ósea mineralizada.

A medida que los osteoblastos eliminan por exocitosis sus productos secretorios cada célula se rodea a si misma de matriz ósea a éstas células se les denomina osteocito y al espacio que ocupa se le conoce como laguna. En el hueso la mayor parte de la matriz se osifica excepto la capa externa.

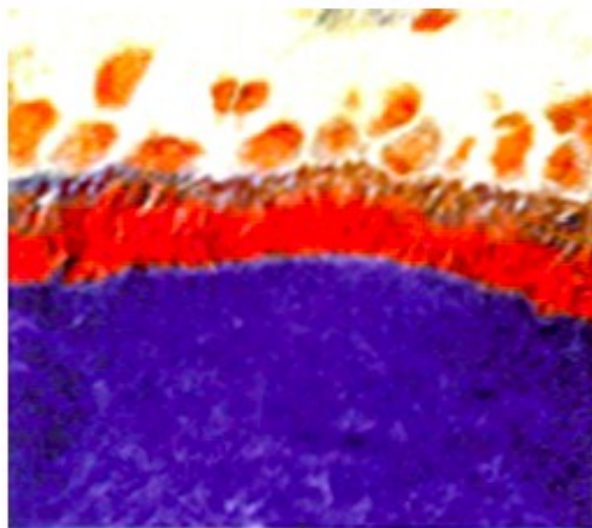


Figura 2. Osteoblasto

4.2 OSTEOCITOS

Los osteocitos son osteoblastos maduros que se encuentran atrapados en la matriz ósea que ellos formaron dentro de lagunas donde residen siendo éstas las células que son responsables de mantener la viabilidad del tejido, recientemente se ha demostrado que estas células son capaces de sintetizar y reabsorber matriz modificando física y químicamente su medio ambiente, éstas células contienen prolongaciones que se están en contacto con otros osteocitos contiguos formando uniones intersticiales a través de las cuales viajan iones y moléculas además de nutrientes y metabolitos que los nutren, también los osteocitos expresan canales llamados conexinas a través de los cuales viajarán segundos mensajeros para establecer comunicación entre ellos.

El esqueleto del cuerpo humano tiene la habilidad de adaptarse a cambios dependiendo de su medio ambiente, es decir, el hueso percibe y responde a estímulos mecánicos por medio de los osteocitos ya que se han considerado como mecanorreceptores en el tejido óseo. Las cargas en el hueso darán como resultado una deformación en la matriz ósea la cual producirá respuestas celulares directamente o indirectamente al provocar cambios en el fluido dentro de los canalículos y las lagunas, los osteocitos responderán secretando factores clave como prostaglandinas y el factor de crecimiento similar a la insulina para inducir la remodelación ósea.

Recientemente hay evidencia la cual sugiere que los osteocitos pueden manipular metabólicamente su medio ambiente independientemente de la resorción y la aposición ósea, lo cual es importante para la regulación del intercambio del calcio.(1)

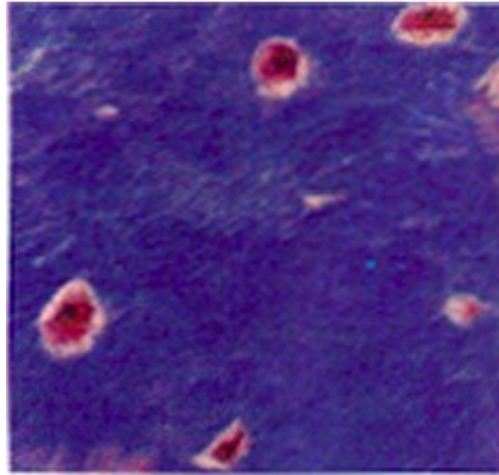


Figura 3. Osteocito

4.3 OSTEOCLASTOS

Los osteoclastos se desarrollan a partir de células precursoras hematopoyéticas. A través de la diferenciación de células madre éstas células abandonan la médula ósea como células mononucleares, se diferencian y se fusionan como células gigantes multinucleadas resultando osteoclastos maduros los cuales se van a encargar de la resorción ósea, es decir, del ciclo de modelación y remodelación la cuál ésta mediada por la hormona paratiroidea, la hormona del crecimiento, la leptina y la calcitonina. Los osteoclastos son células polarizadas con escasos de retículo endoplásmico rugoso, pocos ribosomas, numerosas vesículas y mitocondrias bien desarrolladas. Tienen receptores para el factor estimulante de osteoclastos, para el factor estimulante de colonia 1, osteoprotegerina y calcitonina , entre otros. Éstas células después de reabsorber el hueso sufren apoptosis.

Los osteoclastos ocupan depresiones en el hueso que ellas mismas forman al extraer el mineral del hueso denominadas lagunas de Howship en las cuales comienza la resorción ósea, éstas células solo se unen a la matriz ósea que ya está totalmente mineralizada y no son capaces de reabsorber hueso que no presente ésta condición.

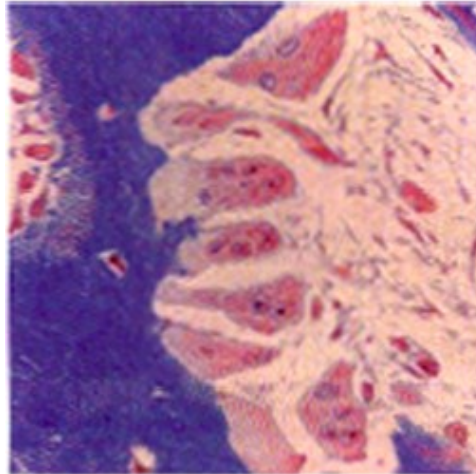


Figura 4. Osteoclasto

A un osteoclasto activo se le identifican 4 regiones diferentes:

- 1) Zona Basal. Es la zona más alejada de la laguna de Howship y contiene la mayor parte de los organelos, las mitocondrias, RER y polisomas se distribuyen en el citoplasma pero son más numerosos en el borde cepillo.
- 2) Zona vesicular. Consiste en un conjunto de vesículas que transportan enzimas lisozómicas y metaloproteinasas al compartimiento subosteoclástico y los productos de degradación ósea a la célula. Se encuentra entre la zona basal y el borde en cepillo.(3)
- 3) Borde en cepillo. Es la porción celular que interactúa en la reabsorción ósea y contiene prolongaciones de la membrana plasmática digitiformes las cuales se proyectan hacia el compartimiento de resorción conocido como compartimiento subosteoclástico. Los osteoclastos que no están sobre la superficie ósea no tienen borde de cepillo y son llamados inactivos o en reposo.
- 4) Zona clara. Es la zona que rodea la periferia del borde en cepillo.(3)

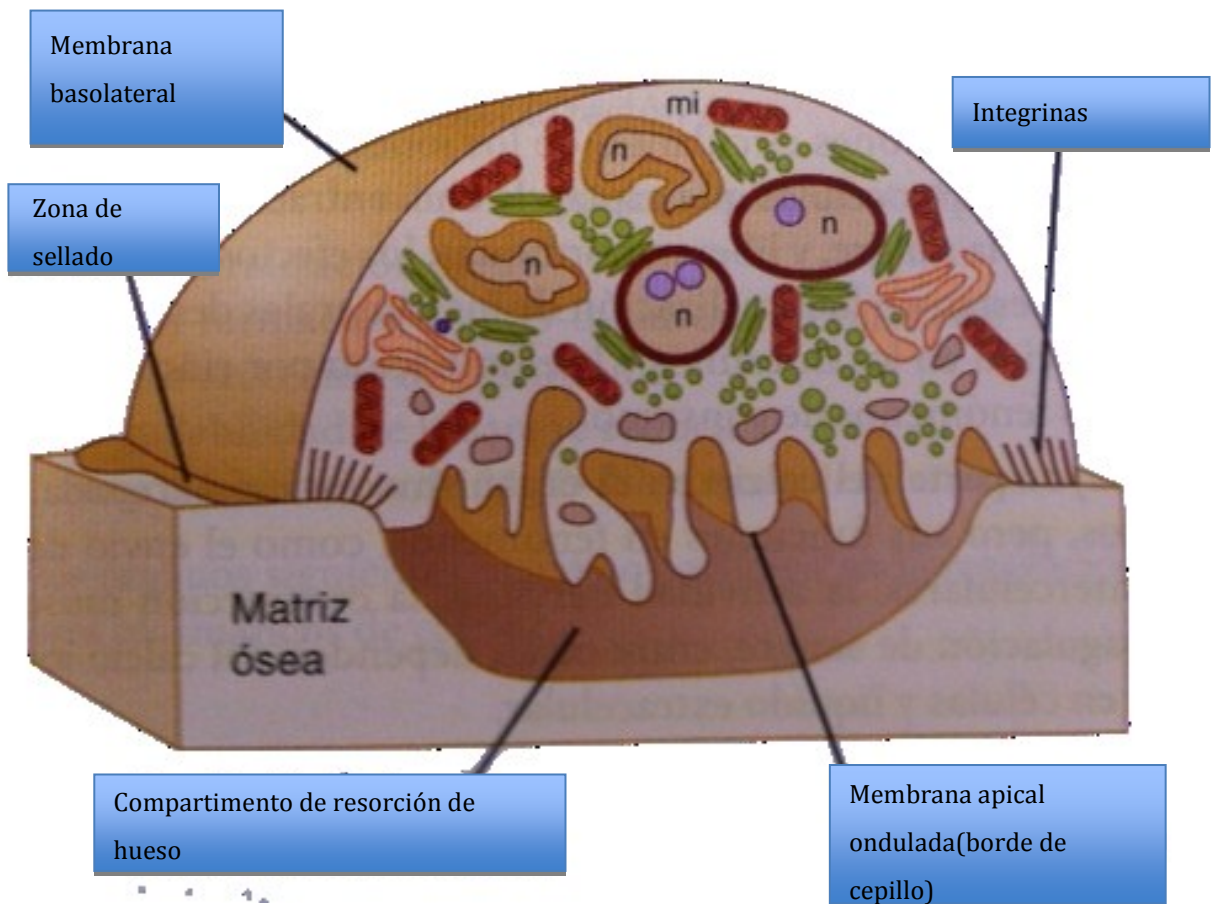


Figura 5. Estructura del osteoclasto

El osteoclasto maduro al estar en contacto con la superficie ósea emite unas prolongaciones a las cuales se les denomina borde en cepillo para adherirse a la superficie ósea, se forma la zona de sellado del osteoclasto que es rica en microfilamentos, no hay presencia de organelos y se encuentra rodeando la membrana plasmática del borde de cepillo, sirviendo como punto de anclaje del osteoclasto hacia la matriz ósea subyacente por medio de integrinas. Ésta zona de sellado crea un compartimento subosteoclástico o bolsa entre la célula y el hueso que permite tener

bien definida la zona de reabsorción. Los osteoclastos no sólo se adhieren al hueso sino que se pueden mover a lo largo de la superficie incrementando su acción, durante el movimiento del osteoclasto la zona de sellado debe de permanecer integra para que continúe el proceso de reabsorción.

Una vez que son activados, los osteoclastos reabsorben hueso aislando un área del hueso debajo de la zona de unión de la célula. Los osteoclastos entonces reducen el pH del medio ambiente local liberando ácido clorhídrico con un pH de 1 y enzimas proteolíticas el cual desmineraliza la matriz ósea mineral a través de la enzima colagenasa en la laguna de Howship provocando la ruptura del componente orgánico que está formado en un 99% por colágeno, también se libera ácido cítrico y láctico para la disolución de las sales óseas, los osteoclastos ingieren por medio de fagocitosis la matriz ósea y cristales los cuales se disuelven y son liberados a la sangre.

Éste proceso precipita la liberación de proteínas morfogenéticas del hueso y de los factores de crecimiento similar a la insulina del tipo 1 y 2 las cuales van a promover la diferenciación de las células madre en osteoblastos y así estimular la formación de nuevo hueso.

Los osteoblastos van a secretar matriz osteoide en la cual van a quedar atrapados junto con proteínas morfogenéticas, osteocalcina, sialoproteínas, ILG1 y ILG2, las cuales se van a encargar del mantenimiento de la matriz ósea y así con el tiempo convertirse en osteocitos maduros los cuales van a mineralizar la matriz osteoide en hueso nuevo formado por colágeno tipo uno entrelazado con cristales de hidroxapatita.

Es necesario que se realice la resorción ósea mediada por osteoclastos para el recambio del hueso viejo seguido por la formación de nuevo hueso ya que sin el papel del osteoclasto no se podría dar la remodelación ósea. Estos dos procesos están acoplados por la presencia de las unidades óseas metabólicas que están formadas por un frente de osteoclastos que se encuentran sobre la superficie ósea resorbida seguida por un compartimiento de vasos y pericitos y detrás una capa de osteoblastos en una matriz orgánica.

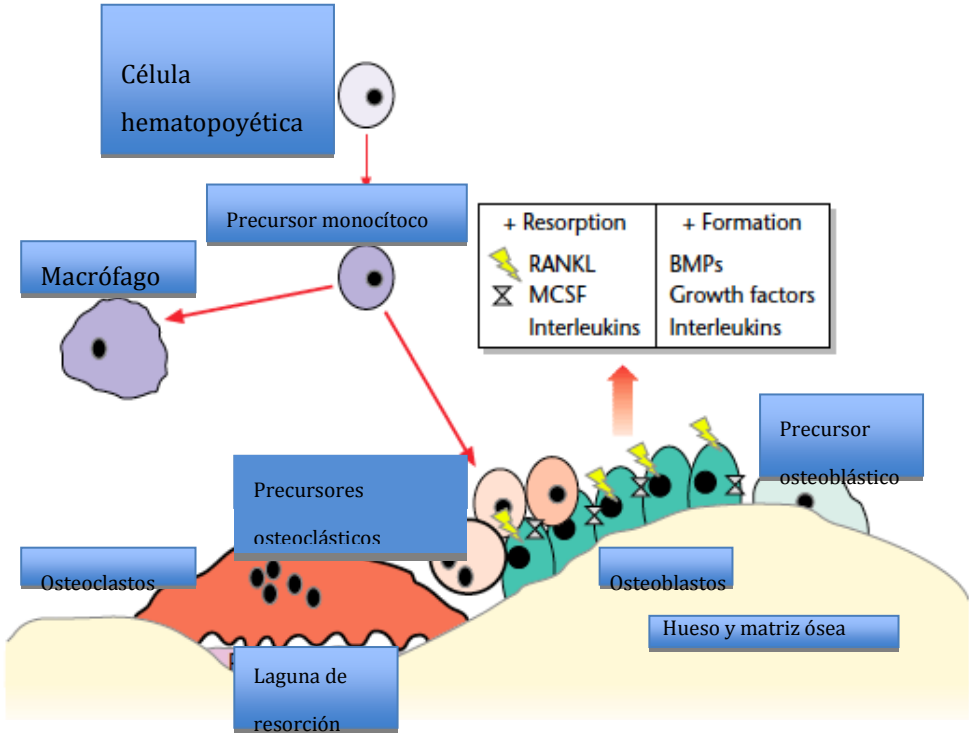


Figura 6. Interacción de las células óseas.

4.4 Hueso Alveolar

En el maxilar y la mandíbula se divide el hueso en hueso basal que es la porción de la mandíbula y el maxilar localizada apicalmente sin relación con los dientes y hueso alveolar, aunque ambos tienen diferentes orígenes intermediarios, al final se derivan del ectomesénquima de la cresta neural.

El hueso basal mandibular comienza su mineralización en la salida del nervio mentoniano del agujero mentoniano, mientras que el hueso basal maxilar inicia en la salida del nervio suborbitario del agujero suborbitario

El proceso alveolar es la porción del maxilar y la mandíbula que forma y sostiene los alveolos dentarios. Se desarrolla alrededor de cada folículo dentario durante la odontogénesis, al erupcionar el diente se forma para proporcionarle inserción ósea al ligamento periodontal y desaparece después de la pérdida del diente.

Los procesos alveolares se desarrollan y se someten a remodelación con la formación y la erupción del diente. Por lo tanto, el tamaño, la forma, la ubicación y la función de los dientes determinan su morfología .

El proceso alveolar (Figura 7) se divide en áreas separadas anatómicamente, una tabla externa de hueso cortical formada por hueso haversiano y laminillas óseas compactadas. La pared interna del alveolo está integrada por hueso compacto delgado llamado hueso alveolar, histológicamente contiene una serie de aperturas llamada lámina cribiforme que permite la inserción del ligamento periodontal y el componente central que es el hueso esponjoso para el paquete neurovascular. Finalmente, las trabéculas esponjosas entre las dos capas compactas que actúan como hueso alveolar de soporte formando el tabique interdental.(30)

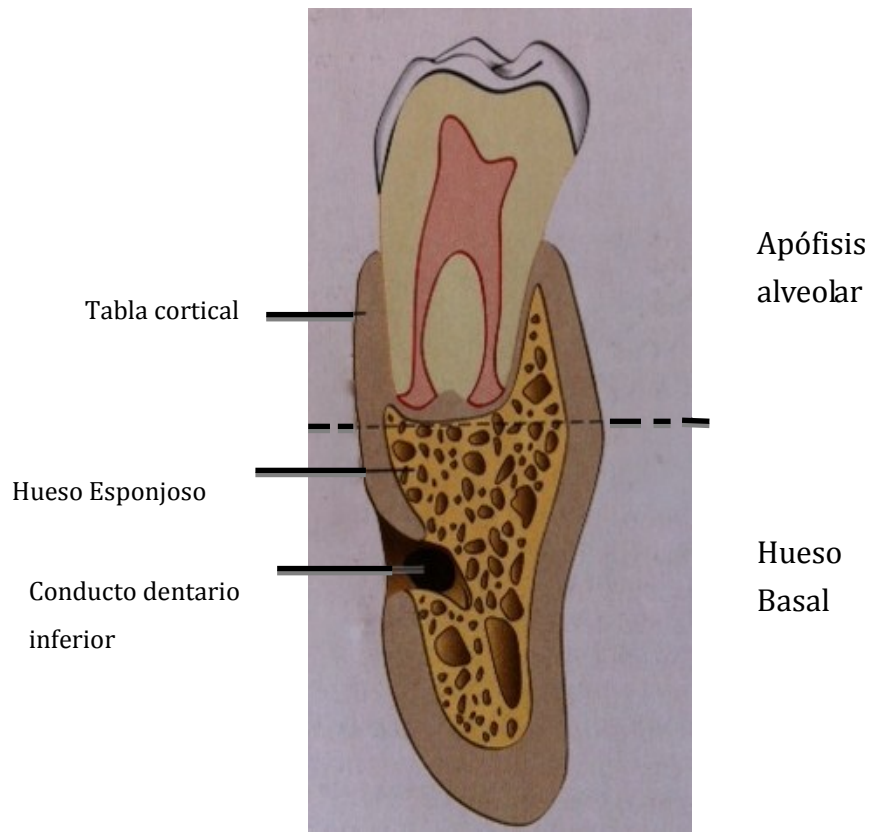


Figura 7. Estructura del proceso alveolar.

5.0 Fisiología Ósea

5.1 Metabolismo de Calcio

El calcio es un ion de gran importancia para enviar señales intracelulares así como realizar diversas funciones fisiológicas como la contracción muscular, la coagulación de la sangre, la transmisión de impulsos nerviosos y la formación de hueso entre otras, por lo cual es de importancia el control de sus concentraciones en el organismo. En condiciones normales la concentración de calcio extracelular se va a encontrar regulado por un mecanismo de retroalimentación, en la hipófisis se detecta el cambio de las concentraciones sanguíneas de calcio y ésta a su vez manda una señal del hipotálamo al núcleo paraventricular que libera distintas hormonas para regular la calcemia, mediante el aumento o disminución del metabolismo en los órganos diana como son la paratiroides, la tiroides y la corteza suprarrenal. La concentración de calcio sérico tiene un valor entre 8.4 a 10.3mg/dl y es de gran importancia su control preciso para evitar trastornos como la hipocalcemia (disminución de calcio sérico) o hipercalcemia (aumento del calcio sérico), aproximadamente el 0,1% del calcio total se encuentra en el líquido extracelular , el 1% dentro de las células y el resto se encuentra depositado o almacenado en huesos, los cuales pueden actuar como reservorios de calcio y en caso de un déficit en líquido extracelular poder liberarlo así mismo si hubiera un exceso de concentración se almacena el calcio en el hueso.

El calcio lo encontramos en el plasma en 3 formas, el 41% circula junto a proteínas plasmáticas para no difundirse a través de los capilares, ésta unión del calcio a proteínas plasmáticas es proporcional a la cantidad de proteínas que se encuentren en

el plasma, el 9% se difunde a través de las membranas capilares junto con otras moléculas formando compuestos aniónicos de una forma no ionizada y el 50 % del calcio plasmático se difunde a través de membranas capilares y se encuentra ionizado. En el hueso el calcio se encuentra en dos formas, el de reserva o disponible el cual va a ser de intercambio fácil en caso de ser necesario en el líquido extracelular y el calcio que se encuentra mineralizado y en mayor cantidad presentando un intercambio lento. Estos tipos de intercambio en el hueso van a estar regulados por dos sistemas, uno regulando el calcio plasmático usando el calcio de reserva y el segundo dado por la remodelación ósea durante los procesos de resorción y depósito. La ingesta de calcio es de aproximadamente 1000 mg de calcio al día del cual se va a absorber a nivel intestinal el 30% es decir 300mg, estos van a ser transportados a través de invaginaciones de las células epiteliales del intestino por medio de conductos para que posteriormente se fije a una proteína intracelular llamada calbindina que se une al calcio absorbido para evitar alteraciones para después transportarlo al torrente sanguíneo. El calcio plasmático se filtra en los riñones, del 98-99% se reabsorben en los túbulos proximales, en el asa de Henle y en el túbulo distal. (2)

5.2 Calcificación Ósea

La calcificación del hueso comienza cuando los osteoblastos secretan colágeno y sustancia fundamental (proteoglicanos), para formar la matriz osteoide, que va a atraer las sales de calcio.

Al tiempo de haberse formado el osteoide se comenzarán a precipitar sales de calcio a lo largo de las fibras colágenas, las sales comenzaran a formar compuestos que crecerán en días o semanas y así dar como resultado cristales de hidroxapatita, es decir, las primeras sales forman compuestos no cristalinos los cuales a través de

procesos de sustitución y adición de átomos o de reabsorción y nueva precipitación los cuales formaran los cristales de hidroxiapatita en semanas o meses, una pequeña parte de los compuestos no cristalinos se mantienen así ya que en caso de que se necesite calcio extracelular éstas se pueden reabsorber rápidamente.

Los iones calcio y fosfato se van a encontrar en concentraciones elevadas en el líquido extracelular causando una sobresaturación, sin embargo esto no está relacionado con la precipitación de las sales en la matriz osteoide para formar los cristales de hidroxiapatita, existe una teoría la cual sostiene que las fibras de colágeno están preparadas para inducir la precipitación de sales de calcio y que los osteoblastos secretan hacia la matriz osteoide una sustancia la cual neutralizará al inhibidor de la cristalización(pirofosfato, el cual existe tanto en tejidos del organismo como en el plasma) para entonces poder formar los cristales de hidroxiapatita.(2,6,7)

5.3 Modelación y Remodelación ósea

Tanto el hueso trabecular como el cortical crecen y sufren cambios a través de dos mecanismos distintos: la modelación y la remodelación. La modelación ósea se refiere exclusivamente al depósito de hueso nuevo y la remodelación ósea es un proceso de destrucción de hueso viejo y aposición de hueso nuevo, éste proceso es regulado por hormonas endócrinas como son la hormona paratiroidea(PTH) ,1,25 dihidrocolecalciferol, andrógenos, estrógenos, calcitonina, triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4). Estas hormonas modulan en su mayor parte los sitios nuevos de remodelación, un proceso que en un inicio causa la remodelación ósea por medio de los osteoclastos, seguida por un proceso de reparación en el cual los osteoblastos sintetizan nuevo tejido óseo.

El hueso es depositado continuamente por los osteoblastos los cuales se encuentran en la superficies y cavidades óseas, en los huesos existe una actividad osteoblástica de aproximadamente el 4%, es decir la formación de hueso es continua durante toda la vida aunque en pequeñas cantidades. Al mismo tiempo también se da la resorción ósea dada por los osteoclastos, en salud los osteoclastos tienen una actividad del 1% sobre las superficies óseas y esto es regulado por la hormona paratiroidea (PTH).

Durante el proceso de depósito de hueso y de resorción ósea existe un equilibrio para que así la densidad ósea sea constante, es decir, la actividad osteoclastica comienza cuando los osteoclastos forman un conjunto de ellos para comenzar a fagocitar el área durante 3 semanas aproximadamente dando como resultado un túnel y es entonces cuando los osteoblastos comienzan con su actividad invadiendo el túnel depositando nuevo hueso en laminillas concéntricas llenándolo y dejando espacio para los vasos sanguíneos que irrigan la zona y forman una osteona.

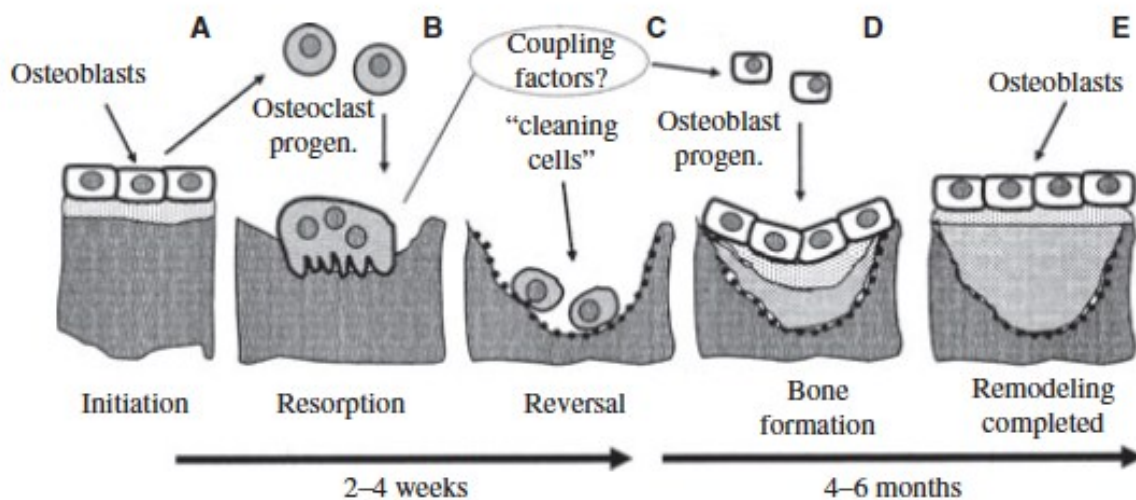


Figura 8. Remodelación ósea.

La aposición y la resorción ósea tienen diversas funciones fisiológicas y estas se van a adaptar según las necesidades del organismo ya sea para conferirle mayor resistencia a la tensión, el aumento de espesor, cambios en la forma del hueso y la formación de hueso nuevo. Por lo tanto el hueso se va a depositar dependiendo de las cargas a las que sea sometido, en situaciones como las fracturas se presenta una reparación ósea activando los osteoblastos de manera que todos los osteoblastos periósticos e intraóseos estarán en máxima actividad, también habrá formación de nuevos osteoblastos por parte de las células osteoprogenitoras localizadas en el periostio con lo cual se formará una protuberancia de tejido osteoblástico y de matriz orgánica ósea para su posterior depósito de calcio y esto se llamará callo óseo.

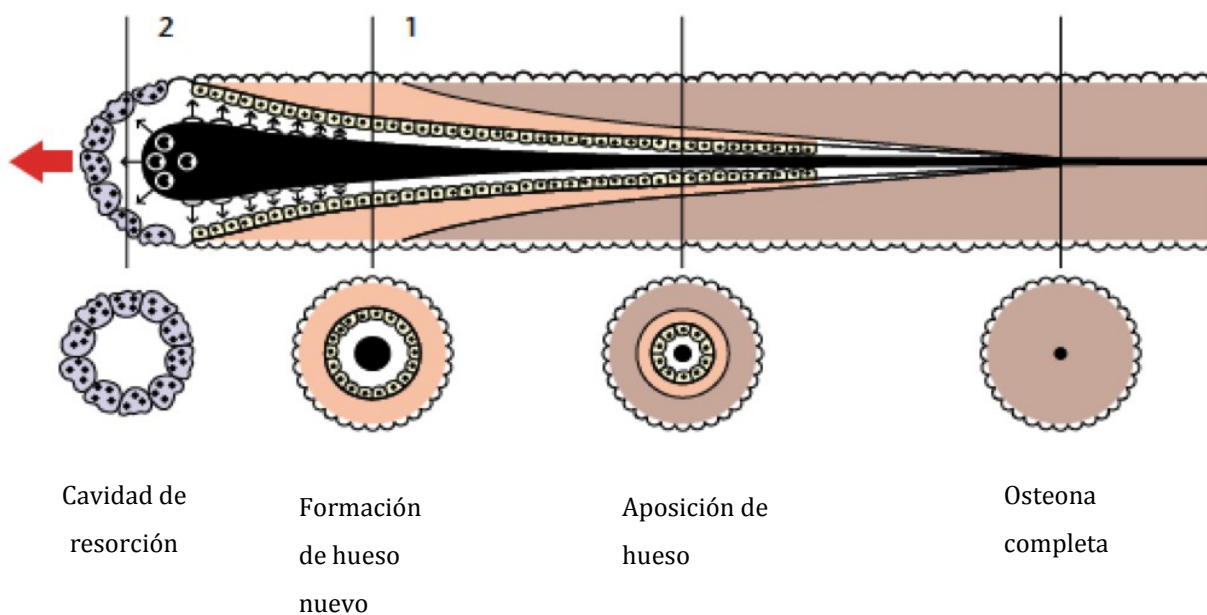


Figura 9. Resorción y aposición de hueso.

5.4 Vitamina D

La vitamina D es un término usado para nombrar a un grupo de esteroides que por acción de la luz ultravioleta son transformados en provitaminas, la vitamina D₃ o colecalciferol es un derivado de los esteroides por lo tanto su precursor es el colesterol, se produce en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol y se transforma con la luz y el calor en previtamina D₃ la cual con el tiempo se transformará en vitamina D₃ transportándose al plasma en donde se fija a una proteína de unión de la vitamina D, esta vitamina también se puede obtener de los alimentos.

La vitamina D₃ es metabolizada por enzimas para transformarse en activa, pasando por el hígado es convertida en 25-hidroxicolecalciferol posteriormente en los riñones a nivel del túbulo proximal se transforma en un metabolito más activo y de gran importancia, 1,25-dihidroxicolecalciferol también conocido como calcitriol.

El 1,25-dihidroxicolecalciferol va a optimizar el aumento de la absorción de calcio a nivel intestinal estimulando proteínas fijadoras de calcio como la calmodulina entre otros y éstas promueven el aumento del número de moléculas como la ATPasa de calcio y de conductos en las células intestinales para así absorber mayor cantidad de calcio hacia el líquido extracelular. Otra función importante del 1,25-dihidroxicolecalciferol es el aumento de conductos a nivel del túbulo proximal para facilitar que se reabsorba el calcio, así como aumentar la síntesis de osteoblastos y como consecuencia la actividad osteoclástica.

La actividad del 1,25-dihidroxicolecalciferol va a estar regulada por mecanismos de retroalimentación por medio de las concentraciones de calcio en sangre, es decir, si no es necesaria la recaptura de calcio no se transformará en un metabolito activo, sino en 24,25 dihidroxicolecalciferol el cual tendrá efecto directo sobre las glándulas paratiroides para inhibir la síntesis de la hormona paratiroidea la cual es sintetizada al captar niveles disminuidos de calcio en plasma.(2,6,7)

5.5 Hormona Paratiroidea

La hormona paratiroidea es un polipéptido formado por aminoácidos y es sintetizada por las glándulas paratiroides, los humanos presentan 4 de éstas glándulas las cuales van a estar formadas principalmente por dos tipos de células, las células oxífilas de las cuales no se conoce su función y las células principales las cuales se van a encargar de la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea.

La secreción de ésta hormona se encuentra controlada por la concentración de calcio sérico por medio de la retroalimentación negativa es decir si hay disminución de la concentración sérica entonces aumenta la secreción de la hormona paratiroidea.

La PTH tiene una vida aproximada de 10 minutos, va a ser desdoblada en el hígado y posteriormente eliminada a través de los riñones , dentro de sus efectos fisiológicos esta hormona actúa sobre los huesos aumentando la resorción ósea y movilizándolo al mismo tiempo el calcio hacia el líquido extracelular, es decir, aumenta los niveles de concentración de calcio en plasma pero no sólo por esta acción ya que también la hormona paratiroidea inhibe la reabsorción renal del fosfato en el túbulo proximal aumentando su excreción y es así como permite que aumente la concentración de calcio sérica ionizada para que el calcio se pueda reabsorber sin formar complejos con el fosfato, también intensifica la reabsorción del ion calcio en el túbulo distal así como la formación del 1,25-dihidrocolecalciferol por lo tanto el aumento de la absorción de calcio en el intestino.(2,6,7)

5.6 Calcitonina

La calcitonina es una hormona hipocalcémica formada por aminoácidos que es sintetizada por las células parafoliculares de la tiroides también llamadas células C, La secreción de ésta hormona aumenta cuando la tiroides detecta niveles de calcio en sangre mayores a los 9.5 mg/100ml, los agonistas adrenérgicos, la dopamina y los estrógenos también son responsables de la estimulación de calcitonina. En los huesos y los riñones se encuentran los receptores de calcitonina la cual va a disminuir los valores de calcio y fosfato séricos. El efecto hipocalcemiante de la calcitonina se da al inhibir la resorción de hueso inhibiendo la actividad de los osteoclastos y aumentando la excreción de calcio por la orina.(7)

6.0 Enfermedad Periodontal

La periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes provocada por agentes patógenos que producen subproductos y enzimas las cuales provocan la ruptura de la matriz extracelular formada por colágeno así como las membranas celulares del huésped para así formar nutrientes para su propio crecimiento e invasión del tejido. Tiene como resultado la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsas, recesión de la encía o ambas. La diferencia clínica de la periodontitis de la gingivitis es la pérdida de inserción acompañada de la formación de bolsas periodontales y pérdida de hueso alveolar

Las proteínas y los lipopolisacáridos de las superficies microbianas son responsables de la respuesta inmune del huésped dando como consecuencia inflamación local del tejido. Una vez que el proceso inflamatorio inicia se liberan prostaglandinas, leucocitos, enzimas y citocinas entre otros.

Las proteasas pueden degradar la estructura del colágeno en los tejidos del periodonto dando lugar a un infiltrado leucocitario y aunque se de la liberación de neutrófilos en respuesta a un agente patógeno, en la enfermedad periodontal hay un desequilibrio entre el nivel de las metaloproteinasas de la matriz y los inhibidores endógenos dando como resultado destrucción del tejido.

El infiltrado inflamatorio en el tejido gingival puede iniciar la destrucción del tejido y del hueso alveolar por la activación de las citocinas incluyendo la interleucina1B, el factor de necrosis tumoral y la interleucina 6.

Dentro de la enfermedad periodontal, los osteoclastos en actividad son un componente importante para la destrucción ósea, hay múltiples señales inflamatorias que pueden regular el ligando de unión al receptor activador de NF-kB (RANKL), Receptor Activador de NF-kB (RANK) o la osteoprotegerina (OPG); los cuales son tres nuevos miembros de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral.

Para que se de la osteoclastogenesis RANKL debe de unirse a su receptor RANK el cual se encuentra en la superficie de los osteoclastos y de los precursores de estos, para entonces estimular la proliferación y la diferenciación de las células del linaje de los monocitos y los macrófagos que formaran osteoclastos funcionales o maduros.(3,4)

La osteoprotegerina es un receptor producido por precursores de los osteoblastos principalmente, ésta modifica los efectos de RANKL inhibiendo su interacción con RANK. En presencia de patógenos periodontales como *Agregatibacter Actinomycetencomitans*, los linfocitos T CD4 aumentan la expresión de RANKL propiciando la activación de osteoclastos lo que lleva a la pérdida de hueso. (4)

Durante varios años se han establecido diversas clasificaciones para la enfermedad periodontal. Según el Workshop for the International Classification of Periodontal Disease de la AAP en el año de 1999 la periodontitis se clasifica en tres tipos principales con base a sus características clínicas, radiográficas, históricas y de laboratorio:

1)Periodontitis Crónica:

Es la forma más común de periodontitis, su prevalencia es mayor en adultos que en niños. Está relacionada con la acumulación de placa y cálculo, el avance de la enfermedad va de lento a moderado pero se pueden presentar periodos de avance o

de destrucción rápida. La velocidad de la enfermedad va a estar relacionada también con los factores locales, sistémicos o ambientales influyendo en la interacción del huésped y las bacterias. La periodontitis crónica se puede presentar en forma localizada afectando menos del 30% de los sitios y generalizada afectando mas del 30% de los sitios. También se describe como leve, moderada o severa dependiendo de la pérdida de inserción.

2)Periodontitis Agresiva:

Es de rápido avance y se observa en individuos sanos en otros factores, presentan poco de acumulo de placa bacteriana y cálculo, antecedentes familiares de una enfermedad grave que sugiere un rasgo genético. Puede presentarse como localizada o generalizada.

a)localizada: -Inicio circumpuberal de la enfermedad

- Localizada en el primer molar o incisivo con pérdida de inserción en dos dientes permanentes

- Respuesta exagerada de las anticuerpos séricos antes los agentes infecciosos.

b)Generalizada: -Afecta a personas menores de 30 años

- Naturaleza episódica pronunciada de la destrucción periodontal

- Pérdida de la inserción proximal generalizada que afecta a tres dientes.

3)Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas:

Algunas enfermedades sistémicas se han relacionado con el desarrollo de la periodontitis, se piensa que el principal efecto de estos trastornos es la disminución en

los mecanismos de defensa del huésped. La manifestación clínica de estos trastornos aparece en una edad temprana y puede confundirse con formas agresivas de periodontitis con una pérdida rápida de inserción y posible pérdida temprana de los dientes. El diagnóstico debe utilizarse cuando una enfermedad sistémica es el principal factor predisponente y no son evidentes los factores locales.(30-31)

7.0 ENFERMEDADES ASOCIADAS AL DESCENSO DE LA MASA ÓSEA

7.1 OSTEOPENIA:

La osteopenia se define como la disminución de la densidad en la masa ósea por debajo de los niveles normales debilitando los huesos medido por la densitometría ósea.

Según los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera osteopenia cuando la densidad del hueso es menor a lo normal, entre 1 y 2,5 puntos, ya que si es mayor a 2,5 puntos, se considera Osteoporosis.

7.2 OSTEOPOROSIS:

La osteoporosis se caracteriza por la pérdida de masa ósea y el deterioro de la microarquitectura con el consecuente incremento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturarse. Resulta de la pérdida de hueso como consecuencia de cambios en el remodelado al paso del tiempo, pero puede ser acelerado por factores extrínsecos e intrínsecos. Aunque el hueso parezca ser un tejido inerte, es un tejido dinámico ya que recibe aproximadamente el 10% de el gasto cardiaco y se remodela a lo largo de la vida.

En la etapa de crecimiento el esqueleto aumenta su tamaño por crecimiento lineal y por remodelación ósea. En estos procesos son factores determinantes la nutrición, factores genéticos y el estilo de vida para alcanzar una máxima densidad esquelética.

En la etapa adulta la remodelación ósea tiene dos funciones principales:

- Reparar las microlesiones del sistema esquelético.
- Obtener calcio del hueso para regular la calcemia.

En las demandas agudas de calcio los osteoclastos son los que ayudan a elevar la calcemia obteniendo el calcio del tejido óseo. Las demandas crónicas de calcio resultan en un hiperparatiroidismo secundario, aumento de la remodelación ósea y pérdida de la densidad de tejido óseo. Los factores extrínsecos que pueden modificar el proceso de remodelación ósea son la nutrición (ingesta de calcio) y el nivel de actividad física del individuo.

En los adultos jóvenes el hueso que ha sido reabsorbido por los osteoclastos se repone con gran facilidad y con la misma cantidad de tejido óseo nuevo gracias a los osteoblastos, lo que lleva a un equilibrio de reabsorción y aposición ósea el cual se mantiene hasta la edad adulta. Sin embargo, después de los 30 a los 45 años de edad éste equilibrio se pierde y la resorción excede a la formación ósea, éste desequilibrio puede comenzar en distintas edades y varía en los puntos del esqueleto en los cuales se puede encontrar; éste desequilibrio se exagera en las mujeres posmenopáusicas.

La pérdida ósea excesiva puede ser resultado de la actividad ósea osteoclástica, el descenso de la actividad osteoblástica o una combinación de ambas. El aumento de la frecuencia de activación de sitios de remodelación puede aumentar el pequeño desequilibrio que se aumenta en cada unidad de remodelación, esto produce una disminución reversible del tejido óseo pero también puede causar una pérdida permanente del mismo con el consecuente incremento de la fragilidad ósea.

7.3 Patogenia:

La osteoporosis es una enfermedad esquelética que se caracteriza por la reducción en la densidad mineral ósea con el subsecuente incremento de la fragilidad y susceptibilidad a la fractura. Ésta puede presentarse en forma localizada ó generalizada y puede ser primaria o secundaria si esta asociada a alguna enfermedad que la desarrolle.

Los tipos de osteoporosis más frecuentes son la senil y la postmenopáusica, en ambos casos la pérdida de la densidad de masa ósea es crítica por lo cual se pueden presentar fracturas con facilidad, se han establecido diversas hipótesis sobre la patogénesis de ambos tipos de osteoporosis en donde los factores predisponentes son de gran importancia para su desarrollo. La Organización Mundial de la Salud define a la osteoporosis severa como la osteoporosis que incluye la presencia de fracturas no inducidas por trauma.

Al inicio de la edad adulta es cuando se presenta la máxima densidad ósea, la cual va a estar determinada en cada individuo por diversos factores, siendo la ingesta de calcio de vital importancia durante la infancia y la adolescencia para así desarrollar durante el periodo de crecimiento una máxima densidad ósea, el ejercicio físico para estimular el recambio óseo en conjunto con la contracción muscular como principal fuente de carga esquelética y el estado hormonal. Después de la tercera o cuarta década de la vida cuando ya se presentó la masa ósea máxima comienza a haber una disminución en la formación del hueso en los ciclos de resorción y formación de cada unidad multicelular básica, siendo esto un proceso biológicamente normal que se presenta en todos los individuos.(9)

Las mujeres tienen menor densidad ósea en comparación con los hombres y los niveles máximos los alcanzan a la edad aproximada de 25 años y los hombres a los 30 años. La menopausia se presenta en las mujeres entre los 50-55 años en promedio y la disminución de estrógenos comienza desde unos 3 o 5 años antes de la menopausia y termina unos años después causando pérdida ósea acelerada. En las mujeres ocurren dos etapas de pérdida ósea primaria, la primera etapa se caracteriza por pérdida ósea en el hueso trabecular como resultado de la deficiencia de los estrógenos iniciada por la menopausia con una duración aproximada de 4-8 años y se caracteriza por una resorción de hueso rápida y formación de hueso disminuida. En la segunda etapa el hueso trabecular y cortical tendrá una pérdida lenta debido a la disminución de la formación de hueso. En los hombres la pérdida de la densidad ósea generalmente ocurre lentamente y en menor grado como resultado de los niveles bajos de testosterona y estrógenos biodisponibles.

La osteoporosis postmenopáusica se comienza a presentar aproximadamente 10 años después de la menopausia presentando pérdida importante de masa ósea en el hueso cortical de hasta el 2% y en el hueso esponjoso del 9% anual, perdiendo hasta el 35 % y el 50% respectivamente en los siguientes 30 a 40 años, lo cual es un factor de riesgo bastante significativo para presentar fracturas osteoporóticas ya que esta se presenta en 1 de cada 2 mujeres con osteoporosis.

La disminución de los estrógenos presenta repercusiones a nivel óseo, los efectos de éstos están mediados por las citocinas las cuales son estimulantes del reclutamiento y actividad de los osteoclastos aumentando también los niveles de RANK y RANKL, y asimismo disminuyendo la osteoprotegerina, es decir, al disminuir los niveles de

estrógenos se aumenta la secreción de IL-1, IL-6 y FNT por monocitos sanguíneos o células de la médula ósea promoviendo así la activación de estimulantes de los osteoclastos por lo cual habrá mayor producción osteoclástica pero un menor número de osteoclastos sufrirán apoptosis, con esto se producirá una actividad osteoblástica compensadora la cual va a ser insuficiente dando como resultando la osteoporosis.(17)

Actualmente hay causas secundarias que son de gran importancia y es necesario su conocimiento ya que aumentan el riesgo para presentar fracturas debido al desarrollo de osteoporosis asociada al tratamiento crónico con glucocorticoides, en estos casos se presentara en una forma mucho más acelerada de disminución de la masa ósea al aumentar la resorción y disminuir la formación de hueso cortical y trabecular, siendo los bifosfonatos el medicamento de elección para prevenir la pérdida ósea y las fracturas consecuentes.(1,9,10,11)

Los factores de riesgo para la osteoporosis (tabla 1) se pueden clasificar en modificables y no modificables. El género, factores hereditarios, raza, complexión, menopausia temprana o quirúrgica son factores de riesgo no modificables; el ejercicio, dieta, consumo de alcohol, tabaquismo, terapia de reemplazo hormonal e inmovilidad son factores de riesgo modificables.(11) Se ha observado que los fármacos usados comúnmente en las clínicas tienen efectos determinantes en la remodelación del hueso, ya que en un análisis realizado por Abrahamsen y Brixen en el 2009 se confirmó la relación entre el riesgo a la fractura y el uso de diversos fármacos principalmente los diuréticos y analgésicos que presentaron un mayor impacto para el riesgo a sufrir fracturas.(21)

Tabla 1. Factores de riesgo para osteoporosis (11):

| No modificables | Modificables |
|---|-------------------------------------|
| Sexo femenino | Tabaquismo |
| Estructura ósea delgada | Bajo peso (<57.6 kg) |
| Antecedentes familiares | Deficiencia de estrógenos |
| Asiáticos o Caucásicos | Amenorrea |
| Edad avanzada | Deficiencia en la ingesta de calcio |
| Menopausia temprana (-45 años) u ovariectomía bilateral | Alcoholismo |
| | Inactividad física |
| | Vértigo |
| | Intolerancia a la lactosa |

La osteoporosis es una de las enfermedades de mayor amenaza para la salud pública ya que se presenta en un gran porcentaje de la población mundial, es una grave condición de salud reconocida internacionalmente en países industrializados donde su repercusión se ha comparado con la de otras enfermedades crónicas. Se ha reportado que la osteoporosis y sus fracturas por fragilidad relacionadas tienen un mayor efecto en la calidad de vida de los pacientes y mayores costos sociales que los cánceres de mama y de próstata.

En 2009, 17% de la población total mexicana alcanzó 50 años o más y se espera que esta cifra alcance el 37% para el año 2050. Diecisiete por ciento de mujeres y 9% de hombres de 50 años y más tienen osteoporosis en la columna lumbar; 16% de las mujeres y 6% de hombres tienen osteoporosis en la cadera. Una de cada 12 mujeres y uno de cada 20 hombres de más de 50 años sufrirán una fractura de cadera. El

número total de casos de fractura de cadera fue de aproximadamente 21,000 en el año 2005, y se espera que alcance 110,055 en el año 2050 con un aumento del 431%. Sólo 25% de las herramientas disponibles para el diagnóstico de la osteoporosis (equipo de absorciometría dual de rayos X [DXA]) se encuentra en las instituciones gubernamentales de salud que cubren a la gran mayoría de los mexicanos. En la actualidad hay tratamientos efectivos y aprobados por la autoridad sanitaria, sin embargo, no todos ellos se encuentran disponibles en el sistema de salud pública. (19) Se han reportado datos recientes en relación con las tasas de osteoporosis y osteopenia en México, diagnosticadas con DXA central de acuerdo con los criterios de clasificación de la OMS.

La densidad mineral ósea se cuantifica usando la absorciometría dual de rayos X con la que se define un puntaje T, éste puntaje compara la densidad mineral ósea con el menor puntaje de densidad ósea para un individuo del mismo género y se reporta como un número de desviación estándar por debajo del promedio. Un puntaje T de -2.5 o menos tiene un diagnóstico de osteoporosis, puntaje de -1.0 a -2.5 indica osteopenia y finalmente un puntaje de 0 a -1.0 es considerado normal. Éstos puntajes se utilizan para determinar el riesgo que un individuo tiene para poder presentar fracturas, principalmente en la zona lumbar, en la cadera y en el cuello del fémur.(11)

El primer estudio se realizó en tres diferentes áreas geográficas en México en 4,460 mujeres entre 20 y 69 años de edad, se evaluaron y se compararon las densidades minerales óseas (DMO) en la zona lumbar y del cuello femoral utilizando DXA. Se reportaron diferencias significativas entre la DMO en las diferentes regiones de México. El segundo estudio se basó en la muestra aleatoria utilizada para el Estudio de Osteoporosis Vertebral de Latinoamérica (LAVOS, por sus siglas en inglés) en mujeres

mexicanas de 50 años y más, y el estudio de prevalencia de fractura vertebral en hombres de 50 años y más, a 807 hombres y mujeres se les realizó una DXA central de la columna y el fémur. Se diagnosticó osteopenia en 30 y 43% de hombres y mujeres en la columna lumbar y osteoporosis en 9 y 17% de hombres y mujeres respectivamente; para el fémur total, se encontró osteopenia en 56% de hombres y 41% de mujeres y osteoporosis en 6% de hombres y 16% de mujeres.(19)

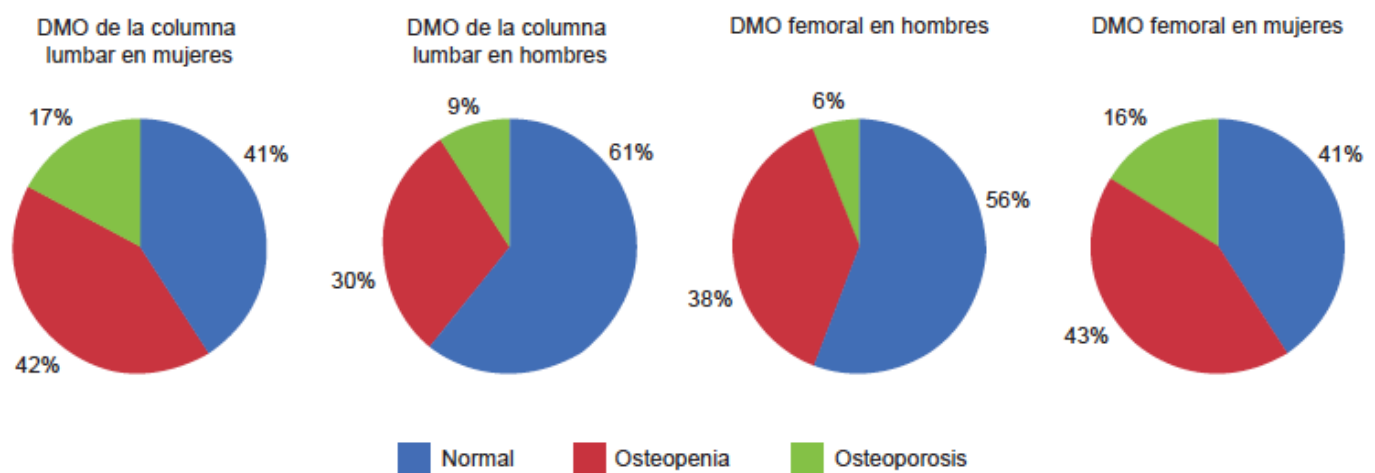


Figura 2. Osteoporosis en México: Estudio LAVOS.

Figura10. Osteoporosis en México (19)

Los niveles de máxima densidad ósea en mujeres se presentan aproximadamente a las 25 años de edad y en los hombres hasta los 30 años, las mujeres presentan la menopausia aproximadamente a los 50 años pero desde unos 5 años antes comienza la disminución de los estrógenos y es entonces cuando comienza la pérdida ósea acelerada. La incidencia de la osteoporosis a nivel mundial es mayor en mujeres ya que se presenta en un 80% y sólo el 20% en hombres

7.4 Osteoporosis y Osteopenia: Fisiología

El hueso consiste en hueso cortical y hueso trabecular ambos relacionados con los componentes minerales y el colágeno tipo 1. Las proteínas que se encuentran en la matriz son responsables de la organización de las fibrillas de colágeno, de iniciar la mineralización y de la unión de los componentes minerales a la matriz.

El calcio y el fósforo siendo los componentes minerales principales forman los cristales de hidroxiapatita, es de gran importancia la homeostasis de dicho ion en el cuerpo humano. En el esqueleto el calcio es depositado aceleradamente durante la niñez y la adolescencia, alcanza un pico máximo en los adultos jóvenes y los niveles disminuyen del 1-2% por año con el paso del tiempo.

Diariamente hay un recambio constante del calcio entre el líquido extracelular y el hueso que es mediado por la actividad osteoblástica y osteoclástica de un 0.5-1.0% del calcio disponible en huesos. Los canales de calcio pueden ser activados por hormonas, metabolitos o neurotransmisores afectando el 50% del calcio sérico que está ionizado. La concentración del calcio ionizado en el líquido extracelular es controlado normalmente por los niveles de calcio por la absorción intestinal y renal, que son mediados principalmente por la hormona paratiroidea, 1,25 dihidroxicolecalciferol y la calcitonina.

El hueso es un tejido dinámico que en condiciones normales se remodela continuamente durante toda la vida. La remodelación del hueso implica resorción del tejido seguida por formación de nuevo hueso en el mismo sitio de resorción, repara las microfracturas en el esqueleto y sirve como suplemento manteniendo la homeostasis del calcio sérico. Las señales mecánicas producen estrés en el hueso que son captadas por los osteocitos que transmitirán la señal a los osteoclastos, osteoblastos o

células precursoras de ellos. La resorción ósea es el reflejo del reclutamiento y muerte de los osteoclastos, y el grado de degradación de la matriz.

Cuando hay un desequilibrio en la remodelación del hueso se presenta la osteoporosis (pérdida de hueso) o la osteopetrosis (ganancia de hueso). Ésta remodelación se da en las unidades multicelulares y en la osteoporosis postmenopáusica el número de unidades multicelulares activadas incrementa, dando como resultado un aumento en el número de osteoclastos y mayor resorción del hueso. También se incrementa el número de osteoblastos y de sitios de formación, pero como resultado de la disminución de los estrógenos los osteoblastos no tienen una función efectiva.

En los osteoblastos y los osteoclastos hay receptores estrogénicos, sin embargo, aunque los estrógenos pueden inhibir la formación de los osteoclastos, pueden afectar indirectamente la expresión del ligando del receptor activador del factor nuclear.kb (RANKL) por medio de la regulación de citocinas que pueden influenciar la formación de osteoclastos disminuyendo la expresión del factor estimulante de macrófagos.

La disminución de los niveles de estrógenos también resulta en una reducción en la inhibición de la osteoclastogénesis y por lo tanto hay mayor actividad osteoclástica. El resultado final es la disminución de la masa ósea y de la fuerza del esqueleto.(11)

7.5 Implicaciones periodontales en la osteoporosis

Las evidencias entre la relación de la osteoporosis y la enfermedad periodontal cada vez aumentan. Diversos factores de confusión son los que juegan un papel importante en cuanto al resultado de la cronicidad en ambos problemas. Los estudios sobre la pérdida de dientes, altura de la cresta alveolar y la pérdida de inserción ya se han realizado, sin embargo, han surgido problemas en la extrapolación y la aplicación de los datos debido al pequeño tamaño de las muestras, las variaciones en el diseño de

los estudios y los factores de confusión no controlados adecuadamente, los cuales han limitado nuestra comprensión de la relación entre las dos enfermedades.

La pérdida de hueso en la cavidad oral tiene diversas etiologías las cuales se pueden agrupar en enfermedades causadas por bacterias en un huésped susceptible, enfermedad causada por bacterias, enfermedad por causas multifactoriales y la pérdida de hueso asociada a una enfermedad sistémica

En un estudio realizado por Jeffcoat M.(27) se relacionan la densidad mineral ósea de la columna, el trocánter y otros huesos con la densidad del maxilar y la mandíbula, en el que se muestra una gran asociación entre mediciones sistémicas del esqueleto en mujeres con osteoporosis y la densidad del hueso alveolar. La pérdida de dientes es evidencia de la relación con la masa ósea del esqueleto ya que las mujeres que presentan osteoporosis son tres veces más propensas a presentar esta condición

Drozdowska B., realizó un estudio en 28 meses en mujeres postmenopáusicas con DXA, se observó que la pérdida de hueso mandibular en mujeres con osteoporosis era mayor significativamente que en otros sitios del esqueleto. Se ha encontrado que la periodontitis y la pérdida de dientes podría ser un indicador eficiente para la densidad ósea disminuida del metacarpo(28), por lo que se ha sugerido la examinación radiográfica del maxilar y la mandíbula para una detección temprana de osteoporosis por medio de una ortopantomografía evaluando la densidad del hueso principalmente la zona mandibular, sin embargo, se tendrían que estandarizar los índices a evaluar para obtener un diagnóstico correcto y se considera como un análisis inefectivo.(29) Las radiografías periapicales digitales son un método de mayor confiabilidad para monitorear cambios en la densidad ósea, ya que al presentar trabéculas con mayor espacio incrementan el riesgo a la fractura. En cuanto a la pérdida de dientes y de la cresta alveolar se han encontrado grandes asociaciones con la osteoporosis, en pacientes postmenopáusicas tratadas con reemplazo hormonal se ha disminuido

notablemente la pérdida de hueso y de órganos dentarios, y en personas no tratadas se presenta una disminución en la densidad ósea que incrementa clínicamente la pérdida de inserción.(30)

La relación entre las citocinas, la vitamina D, la densidad ósea y la enfermedad periodontal en mujeres posmenopáusicas con o sin osteoporosis, ha sido investigada y se ha encontrado que la enfermedad periodontal es más común en mujeres con osteoporosis y está asociada con concentraciones bajas de vitamina D y altas de RANKL y osteoprotegerina.

Los mecanismos por los cuales la pérdida de densidad ósea en el esqueleto inducen a destrucción periodontal más severa son la disminución de la densidad ósea local causada por la pérdida de hueso sistémico, la alteración de la respuesta local del tejido a infecciones periodontales, factores genéticos y el estilo de vida, que incrementa la posibilidad de presentar osteoporosis o enfermedad periodontal en el individuo.

Actualmente hay un gran campo de estudio para entender completamente la patogénesis de la enfermedad periodontal, sin embargo lo que ya está establecido es que es una enfermedad infecciosa y que la respuesta inflamatoria del huésped hacia los agentes patógenos dan como resultado la destrucción del tejido. Por lo cual la terapéutica para la enfermedad periodontal va dirigida hacia dos caminos; terapéutica antimicrobiana y la modulación del huésped por medio de agentes como terapéutica complementaria al tratamiento periodontal.(10)

Uno de los agentes usados para la preservación ósea son los bifosfonatos los cuales son fármacos que inhiben la resorción ósea. Como agentes terapéuticos se ha demostrado que reducen la pérdida del hueso alveolar e incrementan la densidad

ósea. Ya que los bifosfonatos son inhibidores potentes de los osteoclastos, el uso a largo plazo puede suprimir la remodelación ósea y comprometer la curación o la cicatrización del hueso así como el riesgo de presentar osteonecrosis mandibular o maxilar, desarrollar ésta condición en pacientes que se administran bifosfonatos por vía oral es relativamente baja(7). Con el uso de bifosfonatos para el tratamiento de la enfermedad periodontal se ha observado una importante ganancia de inserción y en la reducción de la profundidad de la bolsa así como ganancia en la densidad del hueso alveolar.(31)

8.0 Tratamientos para la osteoporosis

El tratamiento clínico para la osteoporosis son tratamientos de intervención durante toda la vida, sin embargo, es importante entender no solo los fármacos que toma actualmente el paciente sino los fármacos que se le han administrado previamente, los efectos secundarios, complicaciones, duración y que tan efectivos han resultado. Las medicaciones aprobadas hoy en día para la osteoporosis incluyen calcio, vitamina D, bifosfonatos, hormona paratiroidea, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, calcitonina, terapia hormonal, denosumab y el ranelato de estroncio.

8.1 Calcio:

Las mejores fuentes de calcio se encuentran en los alimentos, especialmente en leche, yogurt, queso, nueces, semillas, cacahuates, legumbres, vegetales verdes, frutas, pescado, langosta y camarones. Otras fuentes de calcio son los suplementos, usualmente se administra como carbonato de calcio o citrato de calcio. Las pastillas de calcio son compuestos que contienen el calcio elemental, el carbonato de calcio se debe ingerir con alimentos ya que requiere ácido gástrico para su absorción. Normalmente es tolerado, sin embargo, en algunas personas se ha reportado inflamación y estreñimiento. La absorción del citrato de calcio es más fácil especialmente en personas de edad avanzada, puede ser ingerido con o sin alimentos. La ingesta de calcio no debe pasar de 2,500 mg/día ya que incrementa la posibilidad de presentar cálculos renales.

El consumo del calcio y la vitamina D en nuestra población es en gran medida desconocido. En estudios epidemiológicos por medio de encuestas, se ha informado

que la ingesta de calcio en mexicanos mayores de 50 años es deficiente, en promedio consumen mucho menos calcio que lo establecido por las recomendaciones internacionales para este nutriente.

El calcio por si solo se ha visto que puede ser parcialmente efectivo para la prevención de la pérdida de hueso, especialmente en mujeres mayores con una ingesta de calcio inadecuada. En estudios se ha encontrado que el suplemento de calcio ha mostrado una gran ganancia en hueso durante el crecimiento, menor pérdida ósea con la edad y disminuye el riesgo a presentar fracturas, recomendado por la Academia Nacional de Ciencias en EUA, el Instituto Nacional de Salud y la fundación Nacional de Osteoporosis.

8.2 Vitamina D

La vitamina D juega un papel muy importante en la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal, los niveles de ésta vitamina son inadecuados en la mitad de la población. Los resultados preliminares de dos estudios realizados en México por Clark P. y col.(19) en mujeres posmenopáusicas de 50 años y más mostraron que 62 a 70% de la muestra tuvo concentraciones insuficientes de vitamina D. Aunque muchos estudios (22,23,24) han mostrado grandes efectos de la Vitamina D en conjunto con suplementos de calcio reduciendo el riesgo a fracturas, también hay reportes de aumento de la densidad ósea y disminución de fracturas si solo se administra la vitamina D. Según el Instituto de Medicina de EUA se recomienda la ingesta de ésta vitamina como se describe a continuación:

1-3 años 600 UI/ día con límite de 2,500 IU/día

4-8 años 600 UI/ día con límite de 3,000 IU/día

9-69 años 600 UI/día con límite de 4,000 IU/día

>70 años 800 UI/día con límite de 4,000 IU/día

Para mejorar la densidad de la masa ósea y el riesgo a fracturas se requieren 1,000 UI/día de vitamina D, estudios más recientes han encontrado como un límite seguro el consumo de 10,000 UI/día. Es difícil obtener una ingesta adecuada de vitamina D en la dieta, por lo que es recomendable la exposición de la piel a la luz ultravioleta para obtener un mejor resultado. Esto significa que dependiendo de el lugar de residencia de la persona, el clima, el color de la piel y el comportamiento de la piel con el sol, debe de ser ajustada la suplementación de la vitamina D.

8.3 Hormona Paratiroidea

La hormona paratiroidea ha mostrado reducción significativa en fracturas vertebrales, fue aprobada por la FDA en el 2002. Está indicada en mujeres posmenopáusicas y hombres con osteoporosis. La mayoría de los tratamientos para la osteoporosis actúan principalmente inhibiendo la resorción ósea y reduciendo la remodelación del hueso, sin embargo, la hormona paratiroidea actúa mejorando la microarquitectura del hueso. En estudios se ha observado que incrementa la densidad mineral ósea y disminuye el riesgo a fracturas. Se recomienda que para evitar la disminución de la densidad ósea los pacientes deben de ser tratados con fármacos que inhiban la resorción como los bifosfonatos después de haber discontinuado el uso de la hormona.(11)

8.4 Calcitonina:

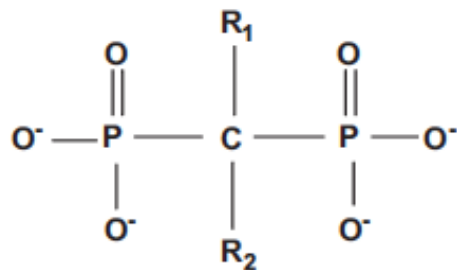
La calcitonina es una hormona sintetizada por las células C de la tiroides. Interviene en el metabolismo del calcio y el fosfato disminuyendo la absorción de calcio en el intestino, disminuyendo la actividad osteoclástica en hueso y disminuyendo la absorción de calcio y fosfato en los túbulos renales. Los osteoclastos tienen receptores para la calcitonina, esta inhibe la actividad osteoclástica y también está asociada con la regulación de la vitamina D y a la mejoría el metabolismo óseo.

En estudios realizados por Overgaard K, Riis BJ y Christiansen (25,26,) se encontró que la calcitonina detiene la pérdida de hueso en mujeres posmenopáusicas, normaliza el recambio óseo sin efectos secundarios, reduce el riesgo a fracturas en pacientes posmenopáusicas con una osteoporosis establecida y su mecanismo de acción se relaciona a la inhibición de la resorción ósea y la preservación de la microarquitectura del hueso sin incrementar la densidad mineral ósea.

La calcitonina de salmón es única por su efecto analgésico cuando hay fracturas vertebrales ya que tiene sitios de acción en el sistema nervioso central. La calcitonina de salmón es un fármaco aprobado por la FDA en una dosis de 200 UI vía intramuscular o subcutánea. (11)

9.0 Bifosfonatos

El término bifosfonato se deriva de la base del fármaco, nombrado por sus dos compuestos de fosfato unidos por un carbono central que le confiere resistencia a la hidrólisis y permite tener dos cadenas laterales libres. La cadena lateral R1 es la que tiene gran influencia sobre las propiedades químicas y la farmacocinética del fármaco.



Ésta cadena normalmente tiene un grupo hidroxilo que provee gran afinidad por los cristales de calcio y minerales óseos. La cadena larga R2 determina las propiedades químicas, el mecanismo de acción y la potencia del bifosfonato.

Los bifosfonatos inhiben los osteoclastos mediante dos mecanismos, dependiendo de que la cadena R2 tenga o no un grupo nitrógeno. Los no-aminobifosfonatos (etidronato, clodronato y tiludronato) son no nitrogenados y de menor potencia. Los aminobifosfonatos (pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato y zoledronato) que contienen grupos nitrógeno tienen 4 acciones; inactivación del ATP, disrupción en el citoesqueleto del osteoclasto, desregulación del transporte intracelular e inhibición de la proliferación celular, reducción del reclutamiento de osteoclastos y la inducción a osteoblastos para producir un factor inhibidor de osteoclastos.(11)

Los bifosfonatos son análogos de los pirofosfatos inorgánicos. Tienen una absorción intestinal baja, son excretados por vía renal sin alteraciones metabólicas y tienen gran afinidad por los cristales de hidroxapatita. Son inhibidores de la actividad osteoclástica, con gran afinidad al hueso y preferencia hacia sitios con formación o resorción de hueso. Pruebas clínicas han demostrado que el alendronato, risedronato e ibandronato por vía oral, reducen las fracturas de cadera e incrementan la densidad de la masa ósea en cadera, columna y muñeca. Existen datos que indican una buena tolerancia de los bifosfonatos por vía oral hasta por 10 años, sin embargo, no está claro que pacientes deben de mantener una medicación a largo plazo. La farmacocinética ha demostrado que los bifosfonatos tienen gran afinidad y unión a la hidroxapatita que tiene como resultado periodos prolongados de retención del bifosfonato en el hueso y vuelven a ser localmente activos al haber reabsorción. Ésta propiedad incrementa la posibilidad de aumentar la efectividad pero también aumentar el riesgo a presentar daños. El índice de evaluación de riesgo a fracturas (FRAX) está indicado en mujeres que han tenido una buena respuesta a 5 años con tratamiento de bifosfonatos, y las que no presenten riesgo a fracturas dependiendo de la densitometría pueden dejar de tomar el fármaco durante 5 años.

Existen diferencias tanto físicas como químicas en la estructura de los bifosfonatos disponibles que explican las variaciones en la clínica. La potencia, afinidad, distribución, acumulación y excreción varía dependiendo de que tipo de bifosfonato sea. Los bifosfonatos de baja afinidad no tienen una unión estrecha al hueso, se encuentran sólo en la superficie del hueso para su eliminación por medio de los osteoclastos por lo tanto al eliminarse con mayor facilidad sus efectos son menores en duración. Las diferencias químicas entre los bifosfonatos son por diferencias de la afinidad y la retención del fármaco, la

difusión en el hueso, la liberación del fármaco adsorbido por el hueso, el reciclado del fármaco regresando a la superficie ósea y la función celular.

Actualmente en los estudios de bifosfonatos no se han encontrado resultados significativos en la ganancia de la calidad de hueso en el maxilar y la mandíbula.

9.1 MECANISMO DE ACCION DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son un grupo de fármacos que actualmente tienen una gran utilidad en enfermedades metabólicas óseas. Están relacionados con los compuestos de pirofosfato ya que se postuló como agente para la regulación de la mineralización ósea pero se encontró que por su configuración era eliminado rápidamente debido a que se hidrolizaba fácilmente a nivel intestinal y eran inactivos, debido a la sustitución del oxígeno por el átomo de carbono, los bifosfonatos son resistentes a la ruptura hidrolítica y por lo tanto se pueden acumular en la matriz ósea y tener un tiempo de vida largo en el tejido óseo, asimismo en sus cadenas laterales contienen nitrógeno lo cual aumenta su potencia y su toxicidad.

El principal mecanismo de acción de los bifosfonatos es inhibir la resorción ósea y por lo tanto el remodelado inhibiendo la actividad osteoclastica y propiciando la apoptosis del osteoclasto.

Durante el remodelado óseo los osteoclastos absorben el hueso y por lo tanto ingieren el bifosfonato el cual actúa como un análogo de los lípidos isoprenoides y estos son esenciales para prevenir la apoptosis de los osteoclastos.

En los osteoclastos se observa la pérdida de su borde de cepillo que es la porción que hace contacto con el hueso en el sitio de resorción, por lo tanto el osteoclasto se retira de la superficie ósea y sufre apoptosis. Al no haber resorción ósea y liberación de las proteínas inductoras óseas como las proteínas morfogenéticas (BMP) y los factores de crecimiento similares a la insulina 1 y 2, el hueso viejo no es eliminado y por lo tanto no se forma una nueva matriz osteoide.(35)

La función de los osteocitos es actuar como un mecanoreceptor para mantener la matriz mineral del hueso existente, pero si este osteocito vive más tiempo de lo normal en el remodelado óseo entonces agrega más matriz mineral al hueso, ésta hipermineralización se observa como esclerosis de la lámina dura seguida de osteoesclerosis en el hueso alveolar asociado a los bifosfonatos.

La absorción de los bifosfonatos depende de su vía de administración, por vía oral se absorbe en el intestino delgado entre el 1% y 10% del fármaco, su tiempo de vida media va desde 30 minutos hasta 2 horas por vía oral y por vía intravenosa, su captación en hueso es del 30% al 70% y el resto es excretado por orina.

Cuando las dosis de bifosfonatos son repetidas se acumulan en la matriz ósea y pueden ser eliminadas solamente por el proceso de resorción ósea mediado por el osteoclasto durante el remodelado, el cual no se lleva a cabo debido a que el proceso es inhibido por el fármaco.(12,13,16,35)

BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS

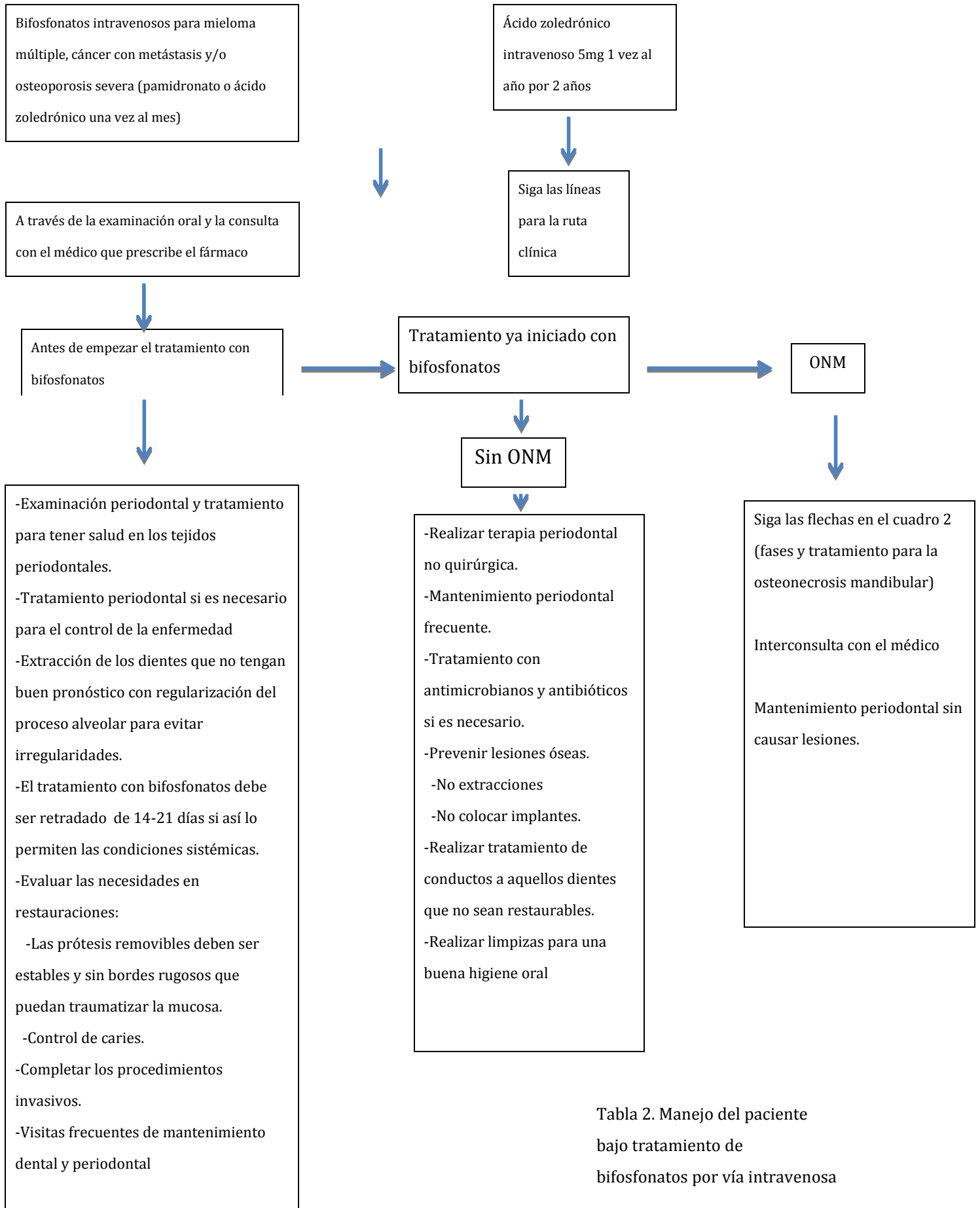


Tabla 2. Manejo del paciente bajo tratamiento de bifosfonatos por vía intravenosa

BIFOSFONATOS ORALES

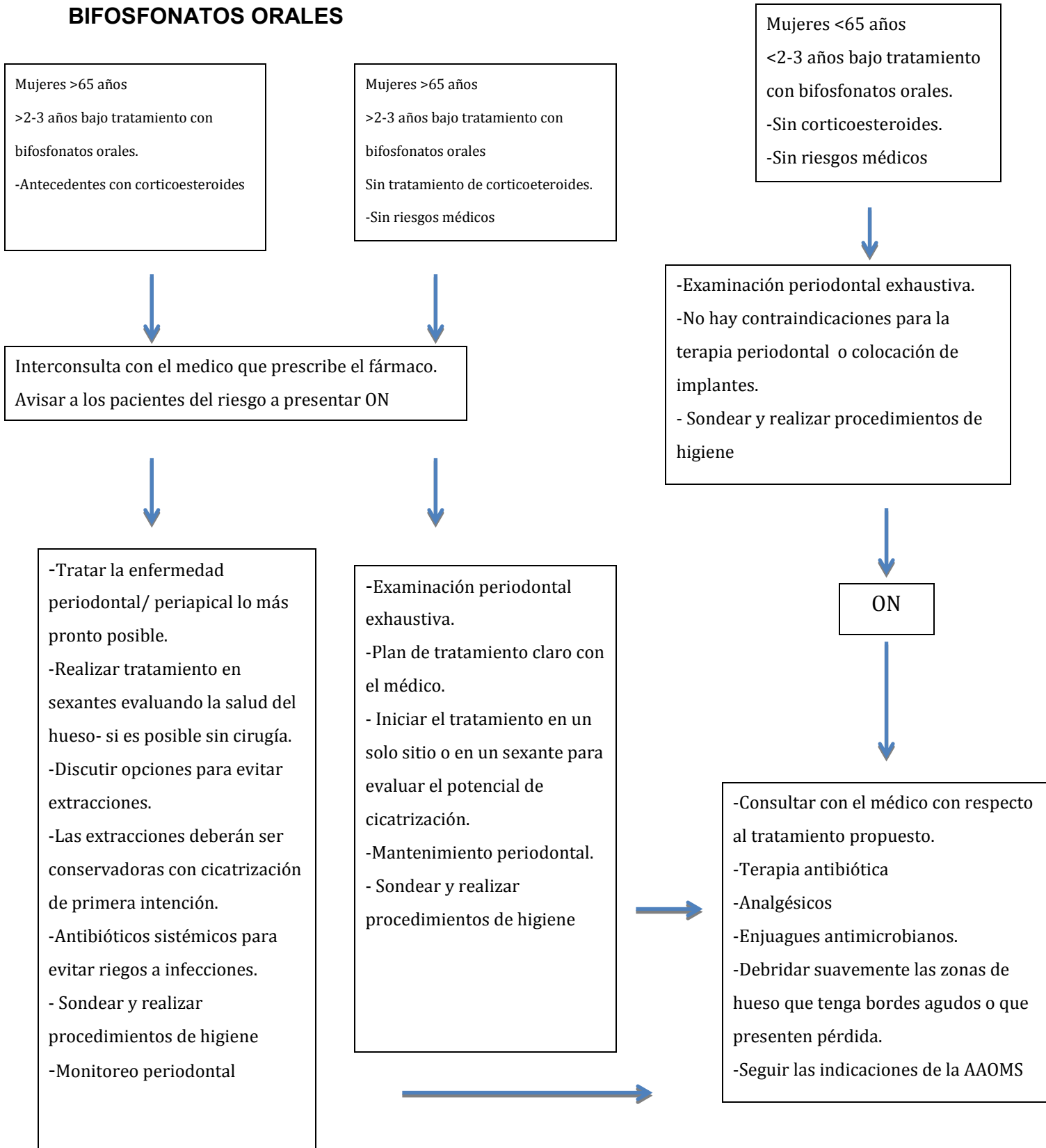


Tabla 3. Manejo del paciente bajo tratamiento de bifosfonatos por vía oral.(11)

9.2 Indicaciones terapéuticas de los bifosfonatos:

Las indicaciones terapéuticas de los BFF han sufrido una gran evolución desde que se empezaron a utilizar. Actualmente las principales indicaciones son en:

- Metástasis óseas del cáncer de mama y de próstata, para aliviar el dolor, evitar las fracturas óseas y disminuir la hipercalcemia.
- Mieloma múltiple, para reducir la patología ósea asociada como colapsos vertebrales y fracturas.
- Osteoporosis postmenopáusica y la inducida por corticoides.
- Hipercalcemia asociada a malignidad para prevenir desarrollo de lesiones osteolíticas y fracturas.
- Enfermedad de Paget, para mejorar la morfología ósea.(20)

Los bifosfonatos intravenosos son usados principalmente para el tratamiento y manejo de pacientes con cáncer, también se incluyen enfermedades como la hipercalcemia maligna, metástasis relacionado a huesos en tumores sólidos como el cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pulmonar y mieloma . Fueron aprobados para tratar la osteoporosis por la FDA y son usados frecuentemente para tratar osteopenia, generalmente se administran por vía oral y también son utilizados para el tratamiento de otras enfermedades, sin embargo, la indicación más común de éstos fármacos es la osteoporosis.

Aunque los bifosfonatos en realidad no muestran una mejora en la sobrevivencia de los pacientes con cáncer, si han tenido un efecto positivo al brindar una mejor calidad de vida a los pacientes como etapas avanzadas de la enfermedad en los cuales esté involucrado el hueso.

9.3 Riesgos del tratamiento de bifosfonatos

Se han reconocido y reportado casos de hueso expuesto de la región maxilofacial en pacientes tratados como bifosfonatos intravenosos. En septiembre del 2004 fue dado a conocer por Novartis que los bifosfonatos intravenosos como Aredia (pamidronato) y ácido zoledrónico (Zometa) podrían desarrollar osteonecrosis en el maxilar o la mandíbula. No se recomienda realizar procedimientos quirúrgicos al administrar bifosfonatos por vía intravenosa, el paciente requiere suspenderlos por lo menos tres meses antes y tres meses después de la cirugía, realizando previamente una prueba de CTx (C telopéptidos terminal del colágeno tipo 1). Los bifosfonatos disminuyen los niveles de CTx, por lo que es importante evaluar los niveles séricos de éste indicador. Se debe monitorear a estos pacientes cada tres meses hasta que sus niveles sean >150 pg/ml, para poder realizar una intervención quirúrgica o extracción. Se han sugerido algunas precauciones en los pacientes que utilizan éstos fármacos por vía oral e intravenosa. (Tabla 2 y 3)

9.3.1 Osteonecrosis mandibular o maxilar:

Para distinguir la osteonecrosis inducida por bifosfonatos de otras condiciones se han definido tres características por la American Association of Oral and Maxilofacial Surgery (AAOMS).

- 1) Tratamiento actual o previo con bifosfonatos
- 2) Hueso expuesto en la región maxilofacial que persiste por más de 8 semanas
- 3) Sin antecedentes de radioterapia en el maxilar o la mandíbula.

El hueso expuesto necrótico es un tejido muerto que representa un efecto adverso de la toxicidad de los bifosfonatos, clínicamente la enfermedad presenta hueso alveolar

expuesto que ocurre espontáneamente o que se hace evidente después **de un** procedimiento quirúrgico como una extracción dental, cirugía periodontal, apicectomía o colocación de implantes. La osteonecrosis se manifiesta únicamente en la mandíbula o el maxilar y hasta el día de hoy no ha sido reportado en alguna otro sitio del esqueleto. Siempre se origina en el hueso alveolar y se puede extender al hueso basal o a la rama mandibular. En las radiografías se observa esclerosis de la lámina dura, pérdida de esta y/o aumento del ancho en el espacio del ligamento periodontal.

Es de gran importancia entender que los pacientes que tengan riesgo a presentar o este establecida la ONM pueden presentar otras condiciones en las cuales se puede dar un mal diagnóstico como osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis/periodontitis, patosis periapicales o desordenes temporomandibulares. (33)

La razón por la que solo se produce osteonecrosis en el maxilar y la mandíbula es que el hueso alveolar y la cresta se remodela 10 veces mas que la tibia, 5 veces mas que el hueso basal mandibular y 3.5 veces mas que el borde de la mandíbula. Dixon demostró en un estudio que el hueso alveolar depende más de la resorción y la remodelación que cualquier otro hueso, como resultado el hueso alveolar tiene mayor acumulación y por lo tanto, mayores concentraciones de bifosfonatos.

La fuerza normal de la oclusión provoca fuerzas de compresión en el ápice y las crestas en furcaciones pero provoca tensión en la lámina dura a través de las fibras del ligamento periodontal. El remodelado de la lámina dura para adaptarse a las fuerzas es una respuesta normal, sin embargo, si el paciente ha absorbido y acumulado la suficiente cantidad de bifosfonato, la lámina dura no puede remodelarse y entonces presenta una hipermineralización. Si se acumulan mayores cantidades de bifosfonato en el hueso y la demanda de remodelación continua o si ocurre un trauma como la

extracción de un diente, el hueso alveolar no puede responder formando nuevo hueso a través de resorción seguida por la remodelación y es entonces cuando se presenta la necrosis.

a) Factores de riesgo para osteonecrosis mandibular y maxilar.

Los factores de riesgo para presentar osteonecrosis se han dividido de la siguiente forma:

I. Factores relacionados al fármaco:

- a) Potencia del bifosfonato: -siendo los de mayor potencia el
Zoledronato (Zometa) y pamidronato (Aredia).
- b) Duración del tratamiento: entre mayor sea el tiempo aumenta más el
riesgo.

II. Factores de riesgo locales

A) Cirugía dentoalveolar incluyendo:

- extracciones
- implantes
- cirugía periapical
- cirugía periodontal

Los pacientes que son sometidos a estas de cirugías y están bajo tratamiento con bifosfonatos intravenosos tienen 7 veces más riesgo de presentar osteonecrosis maxilar o mandibular que los pacientes que no son sometidos a este tipo de procedimientos, así como algún otro padecimiento que aumente el riesgo.

B) Anatomía Local

1) Mandíbula

- Torus lingual
- Línea milohioidea

2) Maxilar

- Torus palatino

Las lesiones en estas zonas son más comunes en la mandíbula que en el maxilar 2:1, debido al grosor de la mucosa que recubre el hueso.

C) Enfermedades bucales relacionadas:

Pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos y con antecedentes previos de enfermedades inflamatorias (enfermedad periodontal y abscesos recurrentes).

III. Factores demográficos y sistémicos

Son considerados factores de riesgo la edad, raza y pacientes con cáncer con o sin osteoporosis. Otras condiciones sistémicas son pacientes con baja hemoglobina, obesidad, diabetes y bajo tratamiento quimioterápico (33)

b) Etapas y tratamiento de la osteonecrosis mandibular.

La American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons define a los pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos como pacientes en riesgo (Tabla 4). Actualmente estos pacientes representan una etapa 0 para presentar osteonecrosis, ya que indudablemente se puede presentar osteonecrosis subclínica en algunas áreas donde no hay hueso expuesto en ese momento. Subclínicamente el daño de los bifosfonatos al inducir la osteonecrosis es la disminución en los osteoclastos y apoptosis, así como la reducción de los osteoblastos en el endostio y su producción de la matriz osteoide.

La osteonecrosis mandibular o maxilar se puede clasificar según la exposición de hueso de la siguiente forma(35):

| Etapa | Descripción |
|-------|--|
| I a | Exposición de hueso necrótico de menos de 1cm, sin dolor. |
| I b | Exposición de hueso necrótico mayor a 1cm |
| II a | Exposición de hueso necrótico de menos de 2cm, dolor y /o infección. |
| II b | Exposición de hueso necrótico de mas de 2cm, con dolor e infección. |
| III a | Múltiples áreas expuestas, sin osteolisis significativa, fístulas extraorales y fracturas patológicas. |
| III b | Área expuesta mayor a 3cm, osteolisis importante, fístula extraoral y fracturas patológicas. |

Tabla 4. Etapas y tratamiento para la ONM (33)

| Etapa | Descripción | Tratamiento |
|---------------------|--|--|
| Paciente con riesgo | Bajo tratamiento de bifosfonatos intravenosos, sin aparición de ONM | No hay tratamiento indicado solo dar información al paciente |
| Etapa 0 | Sin evidencia clínica de hueso necrótico, pero presencia de síntomas no específicos | Manejo sistémico, analgésicos y antibióticos. |
| Etapa 1 | Hueso expuesto y necrótico en paciente asintomático sin infección | Enjuagues de clorhexidina 0.12% 3 veces al día, seguimiento del paciente, informar al paciente y hacer una revisión del tratamiento con bifosfonatos |
| Etapa 2 | Hueso expuesto y necrótico con infección, dolor, eritema en la región expuesta, con o sin exudado purulento. | Analgésicos, antibióticos, enjuagues de clorhexidina 0.12%, control del dolor, debridar superficialmente la zona para evitar la irritación de los tejidos blandos. |
| Etapa 3 | Hueso expuesto necrótico con presencia de dolor, infección, exposición ósea extendida hacia los lados del hueso alveolar, fracturas patológicas, fístula extraoral, En el maxilar comunicación oroantral o extensión hacia | Enjuagues, antibioticoterapia, control del dolor. Cirugía para debridar o realizar una resección para eliminar el dolor y la infección. |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>el piso del seno maxilar, en la mandibula se puede extender hacia su borde inferior.</p> | |
|--|---|--|

Es importante llevar a cabo el mantenimiento de los tejidos periodontales, ya que la enfermedad periodontal es uno de los padecimientos más comunes en toda la población. Las bacterias provocan una reacción inflamatoria en los tejidos del huésped y por lo tanto inducen al hueso alveolar a estar en remodelación continua; el grado de resorción ósea excede la aposición de hueso nuevo y da como resultado la pérdida de hueso alveolar. Al acumularse los bifosfonatos en el hueso alveolar se inhibe la remodelación y causa la necrosis, se ha encontrado periodontitis activa en el 84% de los pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos, caries en un 29%, abscesos de origen endodóntico en un 13% y fracaso en los tratamientos de conductos en un 11%. Estos procesos patológicos provocan una respuesta inflamatoria en el hueso que requiere resorción y aposición de nuevo hueso para su mantenimiento, pero al estar bajo el tratamiento de bifosfonatos que influyen en el proceso natural, se presentará la osteonecrosis.

El régimen para el tratamiento de la osteonecrosis se basa principalmente en enjuagues de clorhexidina al 0.12% tres veces al día y si hay presencia de infección será necesario la administración de penicilina VK 500 mg cuatro veces al día, el antibiótico se administrará el tiempo necesario dependiendo de la infección. En pacientes alérgicos a la penicilina se administrará doxiciclina 100 mg al día, levofloxacino 500mg al día y etilsuccinato de eritromicina 400 mg 3 veces al día. Se

puede administrar al mismo tiempo metronidazol para el control del dolor únicamente por 10 días(35).

10. Conclusiones

Tanto la osteoporosis como la enfermedad periodontal son un gran problema de salud pública por la cantidad de individuos afectados en la población. Ambas enfermedades han presentado mecanismos similares del desarrollo de la enfermedad y factores de riesgo relacionados, se ha encontrado que la enfermedad periodontal es más común en mujeres con osteoporosis debido a la disminución de estrógenos y a la relación con las citocinas, la vitamina D y la densidad ósea , sin embargo, no se ha demostrado hasta la fecha que tengan una relación directa es por eso que actualmente hay un gran campo de estudio para entender y conocer si los mecanismos de acción de la osteoporosis influyen o modifican el grado de destrucción ósea durante la enfermedad periodontal.

En la actualidad se utilizan diferentes tratamientos para la osteoporosis como el calcio, la vitamina D, la hormona paratiroidea, calcitonina y los bifosfonatos los cuales se han considerado los fármacos de elección para el control de la osteoporosis resultando muy efectivos ya que ayudan a aumentar la densidad ósea, disminuyendo así el riesgo a fracturas e inhibiendo la resorción.

Los bifosfonatos han tenido grandes beneficios clínicos en el manejo de pacientes con enfermedades sistémicas, sin embargo, han sido asociados con osteonecrosis mandibular y maxilar relacionado a la potencia y a la prolongación en el tratamiento, en los reportes se ha encontrado un alto porcentaje de osteonecrosis en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos por su toxicidad y las dosis, principalmente con el zolendronato y en bifosfonatos por vía oral existen muy pocos reportes.

En los pacientes a los que se les administran bifosfonatos no es recomendable realizar procedimientos quirúrgicos para evitar efectos adversos como la osteonecrosis debido a la alteración en la remodelación ósea, inhibición de la angiogénesis, el microtrauma

constante y la infección bacteriana, sin embargo dependiendo de la dosis y el tiempo de duración del tratamiento no todos los pacientes que estén bajo este tratamiento de bifosfonatos presentarán esta condición.

Es por eso que el odontólogo debe de conocer el manejo del paciente para así realizar un interrogatorio bien dirigido y una historia clínica en donde se evalúe la condición sistémica actual del paciente, incluir el nombre del fármaco, la indicación, la vía de administración, frecuencia y dosis tiempo en que lo ha utilizado para así brindarle un tratamiento integral. Es importante que el paciente esté informado también sobre el riesgo que se puede presentar, es por eso que de deben realizar tratamientos de mantenimiento para el control de la enfermedad periodontal y si es necesario realizar extracciones o la colocación de implantes el paciente debe suspender la administración de bifosfonatos tres meses antes y tres meses después, y también realizar una prueba de telopéptidos C para evitar riesgos.

Bibliografía:

- 1) Clinton R, Mani A., Rubin J., "Comparative skeletal structure ,Encyclopedia of life sciences" 2002 Jhon Wiley pp.1-3
- 2) Ganong, fisiología medica , mc Graw Hill 23 edición,2010 , pp.370
- 3) Gartner L., "Texto y Atlas de Histología", 3 edición,2009 , Ed. Mc Graw Hill
- 4) Gómez de Ferraris, M.E., "Histología, Embriología e ingeniería Tisular Bucodental", 3 edición, Ed. Panamericana,2008 pp. 98-105
- 5) Barret K., " Ganong Fisiología Médica", 23 edición, Ed. Mc Graw Hill ,2010,pp.363-374
- 6) Constanzo L., "Fisiología" 4 edición, Ed. Lippincott Williams & Wilkins,2009
- 7) Guyton A., Hall J., " Tratado de Fisiología Médica", duodécima edición , Ed. Elsevier Saunders,2010.
- 8) Philiat R., "Oral cells and tissues" , 2003 , Ed. Amolca. Pp.200-218
- 9) Kumar V.,Abbas A.,Fausto N., "Patología Estructural y Funcional", 7 ed,2009, Ed. Elsevier Saunders
- 10) Kumar, T.S.,"Periodontitis and bone mineral density among pre and post menopausal women: A comparative study",Journal of Indian Society of Periodontology.2010 jan-mar 14(1) 30-34.
- 11) Otomo-Crogl J., "Osteoporosis and osteopenia: implications for periodontal and implant therapy" Periodontology 2000 Vol. 59, 2012, 111-139
- 12) Hawkins F.,Gimeno J., Martínez G., "Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos" .Revista Esp Enfermedades Metabólicas Oseas. 2000;09:169-71. - vol.09 núm 05
- 13) Lane N., "Bisphosphonate Therapy Improves the Outcome of Conventional Periodontal Treatment: Results of a 12-Month,Randomized, Placebo-Controlled Study" Jul 2005, Vol.76 NO.7
- 14) Naidu A., Dechow P., Spears R., "The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro". Vol. 106 No. 1 July 2008 J. Oral and maxillofacial surgery
- 15) Shinoda, H., Sadaaki Takeyama², Keiko Suzuki³, Shinobu Murakami¹, and Shoji Yamada³. "Pharmacological Topics of Bone Metabolism: A Novel Bisphosphonate for the Treatment of Periodontitis".Journal Pharmacol Sci 106, 555 – 558 (2008)⁴

- 16) Fleisch H. ,Bisphosphonates: Mechanisms of Action Endocrine Reviews 19(1): 80–100 Copyright © 1998 by The Endocrine Society Printed in U.S.A.
- 17) Ferrer Cañabate J, Tovar I, Martínez P. Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo? An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 385-388.
- 18)Fauci A. ,Harrison Principios de Medicina Interna” 2010,17 edición,vol.II
- 19) Clark P., “Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México”, Revista Metabolismo Óseo y Mineral 2010;8(5):152-161 sept-oct
- 20) López P., Infante P., Gutierrez JL., “Bifosfonatos y Patología Oral” , Revista Sociedad Española de Cirugía Bucal, Año 2008 vol. 4 pag. 1-14
- 21) Abrahamsen B, Brixen K. Mapping the prescriptiome to fractures in men – A national analysis of prescription history and fracture risk. Osteoporos Int 2009: 20: 585– 597.
- 22) Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am J Med 2004: 116: 634–639
- 23) Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII; Metaanalysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 2002: 23: 560–569.
- 24) Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Hoshino T, Onaya T, Miyazaki S, Kurosawa H, Nakamura T, Ogawa N. Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 1994: 54: 370– 376.
- 25) Christiansen C. Use of nasally administered salmon calcitonin in preventing bone loss. Calcif Tissue Int 1991: 49: S14–S15
- 26) Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podenphant J, Johansen JS. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. Clin Endocrinol 1989: 30: 435–442.
- 27) Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. J Periodontol 2005: 76: 2125–2132.
- 28) Drozdowska B, Pluskiewicz W. Longitudinal changes in mandibular bone mineral density compared with hip bone mineral density and quantitative ultrasound at calcaneus and hand phalanges. Br J Radiol 2002: 75: 743–747.
- 29) Erdogan O, Incki KK, Benlidayi ME, Seydaoglu G, Kelekci S. Dental and radiographic findings as predictors of osteoporosis in postmenopausal women. Geriatr Gerontol Int 2009: 9: 155–164.
- 30) Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazza_a AM, Odat Z, Johnson GK. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. J Periodontol 2010: 81: 1613–1621.

- 31) Carranza, Newman., Takei, Klokkevold, Periodontología Clínica, 10º edición, 2010, Ed. Mc Graw Hill
- 32) Lindhe J.. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica, 5º ed., 2009, Ed. Panamericana.
- 33) Ruggiero L., Dodson T., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaws, 2009. J. Oral Maxillofac Surg 67:2-12, 2009, Suppl 1
- 34) Dixon R., Tricker N., Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. J. Dent Rest 1997;76:336.
- 35) Marx R., Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis in the jaws, Ed. Quintessence , 2003.