



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**PROGRAMA DE TITULACIÓN POR ALTO PROMEDIO
(TAP)**

**LOS BIFOSFONATOS EN ODONTOLOGÍA:
ALTERACIONES EN EL HUESO, PREVENCIÓN DE LA
OSTEONECROSIS INDUCIDA Y ACTITUD TERAPÉUTICA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

YAMELY BONIFACIA RUIZ VÁZQUEZ

TUTORA:

MTRA. BEATRIZ CATALINA ALDAPE BARRIOS



MÉXICO, D.F. 2014



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.



Mi más sincero AGRADECIMIENTO:

A Dios por guiar mi camino y permitirme llegar hasta donde estoy ahora.

A mi Madre y a mi Padre, por la lucha diaria y sacrificio que hacen para que pueda salir adelante, por estar conmigo en cada paso de mi vida, saben que sin ustedes no hubiera sido capaz de cumplir este sueño, les agradezco ese amor incondicional al apoyar cada una de mis decisiones. Saben que los amo con todo mí ser, y que hoy gracias a ustedes uno de mis anhelos se ha cumplido.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme el honor de pertenecer a ella, muchos de mis mejores momentos los pasé aquí, gracias por darme la oportunidad de ser ORGULLOSAMENTE UNAM.

A mi Mtra. Beatriz Aldape Barrios, por aceptarme con ella. Tuve la suerte de ser su alumna en el tercer año de la carrera, gran parte de mi conocimiento se lo debo a usted. Gracias por todo el apoyo y por sembrar en mí esa hambre del saber. Mi admiración eterna, como persona y como maestra.

A aquellos profesores de los que he aprendido y a los que me han motivado a tener superación en la parte académica y profesional.

A mis tíos y primos que me apoyaron cuando decidí iniciar este viaje.



A mi abuela, mi segunda madre. Yo sé que si vivieras estarías muy orgullosa de quien soy ahora. Gracias por cuidarme 18 años, y más que tu nieta, quererme como tu hija. Todos mis logros son dedicados para ti.

A mi segunda familia por acogerme estos 3 últimos años de la carrera, Lorena, Dulce, Yatziri. Por todo su cariño y apoyo, las quiero.

A mis amigos y compañeros de carrera Christian, Rodrigo, Armando, Gabriel, Luis, Mony, Dany, Quique, Hugo, Tadis y Carlos. Por hacer más ameno el transcurso de la carrera.

Ya todos los que ayudaron a que esto fuera posible.

¡Gracias!



INDICE

1 Introducción	pag. 6
2 Antecedentes	pag. 8
3 Remodelado óseo	pag.10
4 Bifosfonatos	pag. 17
5 Mecanismo de acción de los bifosfonatos	pag. 20
6 Efectos Secundarios de los Bifosfonatos	pag. 21
7 Osteonecrosis Máxilo-Mandibular	pag. 22
8 Epidemiología de la Osteonecrosis por bifosfonatos	pag. 28
9 Etiopatogenia	pag. 30
10 Localización	pag. 33
11 Factores de Riesgo	pag. 35
12 Métodos de Diagnósticos	pag. 38
13 Diagnósticos Diferenciales	pag. 47
14 Estadificación de los pacientes con osteonecrosis	
Máxilo-Mandibular inducida por bifosfonatos	pag. 48
15 Protocolo de prevención de la osteonecrosis	pag. 51
16. Tratamiento de la osteonecrosis Máxilo-mandibular	pag. 57
17. Discusión	pag. 62
18. Conclusión	pag. 64
19. Bibliografía	pag. 66

INDICE DE IMÁGENES Y TABLAS

Fig. 1 http://www.krupskayabooks.com/wildfire/meat.html	pag.8
Fig.2 Eynard. Embriología e Histología del ser Humano. 4ta Edición	pag.10
Fig.3.Geneser, F. Histología. Ed Médica Panamericana. 2000, 6ª ed	pag.12
Fig.4.Geneser, F. Histología. Ed Médica Panamericana. 2000, 6ª ed	pag.12



Fig. 5 Compston JE. Sex steroids and bone 2001	pag.16
Fig.6 Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: Review Bone.	pag. 18
Fig.7 Matthew T. Bisphosphonates. September 2008.	pag.19
Fig.8 Manjarrés, Controversia con el uso de Bifosfonatos	pag. 21
Fig. 9 Sato M. et al. J Clinic Invest. 1991; 88.	pag.21
Fig. 10 Marie-Helene Vieillard, Science direct, Agosto 31, 2007.	pag.25
Fig. 11 Marx, R. E. & Stern, D. Oral and maxillo-facial pathology:	pag.29
Fig. 12 http://www.medicinaoral.com/libros/bisfosfonatos/capitulo.pdf .	pag.39
Fig. 13 http://www.medicinaoral.com/libros/bisfosfonatos/capitulo.pdf .	pag. 40
Fig.14 Torres S., Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography OOOO.Mayo.2012.	pag.41
Fig. 15 Estellésa. Rev Clin Esp.2008;208:165-7 - Vol. 208 Num.3	pag.42
Fig. 16 Favia. Histologic and histomorphometric features of BF osteonecrosis of the jaws: Bone 45, 2008	pag.43
Fig. 17 Favia. Histologic and histomorphometric features of BF osteonecrosis of the jaws: Bone 45, 2008	pag.44
Fig. 18 Favia. Histologic and histomorphometric features of BF osteonecrosis of the jaws: Bone 45, 2008	pag.44
Fig. 19 Favia. Histologic and histomorphometric features of BF osteonecrosis of the jaws: Bone 45, 2008	pag.45
Fig.20 Albu S. Osteonecrosis of the Jaws	pag. 49
Fig.21 Marx. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis.	pag.50
Figs. 22, 23 y 24. Marie-Hélen Vieillard. Joint bone spine, 2008.	pag.50
Tabla 1: Criterios de diagnóstico de acuerdo a la AAOMS	pag. 25
Tabla 2. Criterios de diagnóstico de osteonecrosis en España	pag. 26
Tabla 3. Estadios de la osteonecrosis inducida por bifosfonatos de acuerdo a la AAOMS y modificada por Bagán.	pag. 48

1. INTRODUCCIÓN

El Tejido Óseo es una variedad de tejido conectivo, especializado en la función de sostén y protección; la matriz intercelular está mineralizada, lo que le confiere estas características: ¹

- Dureza
- Rigidez
- Resistencia
- Elasticidad y flexibilidad relativas

El hueso alveolar se compone anatómicamente en tres partes: la lámina cribiforme o hueso alveolar propiamente dicho; El hueso interseptal o tabique interdentario, que consta de hueso esponjoso de sostén rodeado por hueso compacto; y la tabla externa, formada por hueso compacto de sostén.²

Los Bifosfonatos son medicamentos análogos de los pirofosfatos, que tienen una gran capacidad de unión al hueso, y se acumulan en la matriz mineralizada de este. En la actualidad son indicados para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia, cáncer de mama y próstata, y mieloma múltiple.³

El uso de estos medicamentos tiene múltiples ventajas y desventajas, uno de los principales inconvenientes la osteonecrosis ósea.

La osteonecrosis causada por bifosfonatos es un tema controversial y de reciente descubrimiento. El primer reporte es en el 2003, donde se registra exposición ósea en la mandíbula en pacientes cuyo común denominador era el uso de bifosfonatos.⁴

Las manifestaciones clínicas son variadas, llega a presentar como una o varias úlceras con exposición ósea de más de 8 semanas de evolución. La exposición ósea puede tener sintomatología o no, el tamaño de la lesión es variable, y puede acompañarse de secuestros óseos, así como de fístulas intraorales y extraorales.⁵

La prevalencia es del 1 al 5% para los bifosfonatos administrados vía intravenosa y de 0.001 al 0.01% con los administrados por vía oral; así como de un 0.09 a 0.034% después de un tratamiento dental invasivo.⁶

Las estructuras más afectadas son la mandíbula en un 78% y el maxilar en un 16%. Sin embargo ambas estructuras pueden estar afectadas del 2 al 5% de los casos. Y en el 52% de los reportes se presenta en pacientes con antecedentes de extracción dental, y 48% de forma espontánea.⁷

Por lo que el manejo dental de los pacientes con tratamiento de Bifosfonatos debe ser muy cuidadoso, y un buen diagnóstico clínico ayuda con pruebas complementarias, como estudios de laboratorio en sangre y estudios imagenológicos.⁵

2. ANTECEDENTES

Los bifosfonatos son medicamentos análogos de la molécula de pirofosfato endógeno, en la cual la estructura P-O-P sustituye el oxígeno por una molécula de carbono, teniendo como resultado la molécula P-C-P; y gracias a la presencia del grupo fosfórico tiene resistencia a la hidrólisis.⁸

El primer bifosfonato sintetizado fue el etidronato, en 1865 por químicos alemanes, y originalmente son utilizados como inhibidores de la corrosión, en fertilizantes y la industrial del petróleo.

La osteonecrosis del maxilar y mandíbula es una condición descrita aproximadamente hace 100 años como una enfermedad ocupacional antes llamada fosfonecrosis; ya que se reportaban casos de exposición ósea en la cavidad oral, que no cicatrizaba, y se relacionaban con los mineros de fosforo y trabajadores de minas en Gran Bretaña y Estados Unidos. Esto se debió a la exposición diaria de fosfatos que se encontraban en el ambiente de trabajo, que causaron la acumulación de componentes de bifosfonatos en el hueso.⁹



Fig. 1 Marie Jankovitz, 1838, primer caso reconocido de un minero con necrosis mandibular y fístulas por exposición al fosforo.



En 1961 son investigados clínicamente por Herbert Fleisch, y se describe que un polifosfato natural, pirofosfato inorgánico presente en el suero y orina, era capaz de ligarse al calcio y formar nuevos cristales. ¹⁰

En 1969 se publica por primera vez sobre los bifosfonatos en el *Science and Nature* por Brenson; en esta investigación se observó que el uso de pamidronato ayudaba a mejorar la supervivencia y disminuir las complicaciones óseas. Es así que los bifosfonatos como análogos de los pirofosfatos, inhiben la liberación de calcio y resorción ósea por los osteoclastos. Por esto es un medicamento de elección para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget, control de metástasis óseas, hipercalcemias y mieloma múltiple ¹¹

La relación existente entre los bifosfonatos y la osteonecrosis del maxilar y mandíbula, se describe por primera vez en el año 2003 por Robert Marx. ⁴

Desde entonces múltiples casos de osteonecrosis que se relacionan al uso de bifosfonatos han sido reportados. Sin embargo hay casos de osteonecrosis máxilo-mandibular causada por medicamentos que inhiben la resorción ósea y que no se relacionan al uso de bifosfonatos. Estos medicamentos como Denosumab, son usados para el tratamiento de osteoporosis, y tienen un efecto similar al de los bifosfonatos. ¹²

3. REMODELADO ÓSEO

El hueso es una variedad de tejido conectivo que está en constante recambio, formación y reabsorción, lo que permite mantener su volumen, reparación del daño tisular y la homeostasis del metabolismo de fósforo y calcio.¹³

El proceso de remodelado óseo es un fenómeno equilibrado que permite la renovación de un 5% del hueso cortical y un 20% del hueso trabecular al año. Y a pesar de que el hueso cortical representa el 75% del total, la actividad metabólica es mucho mayor en el hueso trabecular. El remodelado existe durante toda la vida, pero es solo hasta la tercera década que el balance es positivo. A partir de la quinta década donde existe más reabsorción, la masa ósea disminuye.¹⁴

La osteona es la unidad funcional del hueso, y a su vez, este se encuentra formado por el sistema de Havers, que es un vaso sanguíneo con hueso circunscrito; y los conductos de Volkman, que unen a los conductos de Havers en forma horizontal.¹

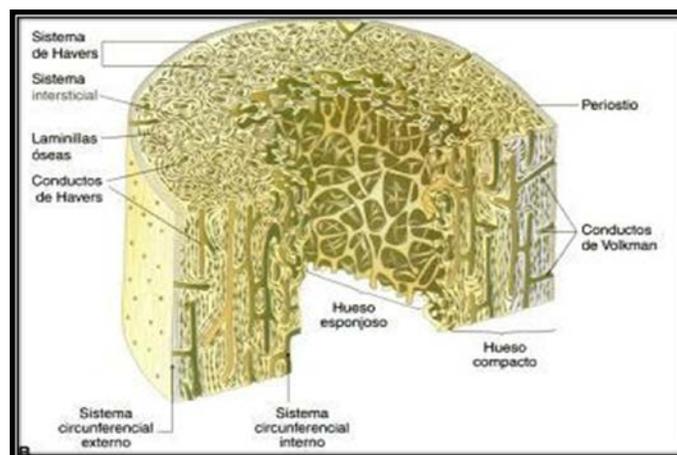


Fig.2 Esquema del Sistema de Havers y Conductos de Volkman. Eynard.

Embriología e Histología del ser Humano. 4ta Edición



El hueso está formado por tres distintos tipos de células: Osteocitos, Osteoblastos y Osteoclastos, así como la matriz orgánica.

Osteocitos:

Son las células maduras del hueso poseen poca actividad biosintética, se encargan de la homeostasis fosfocálcica y transducción de señales. Sintetizan condroitin-sulfato, queratán-sulfato, ácido hialurónico.¹

Osteoblastos:

Son las células formadoras de hueso, provienen de las células madre mesenquimatosas. Se encargan de la síntesis de la matriz orgánica compuesta por colágeno, glicoproteínas y proteoglicanos. Un factor de transcripción importante en la diferenciación de los osteoblastos es el Runx-2 o el factor de unión al núcleo alfa, el cual maneja la expresión de la mayoría de los genes asociados a la diferenciación osteoblástica. Se activan ante el estímulo de la paratohormona (PTH), vitamina D y estrógenos.

Cuando un osteoblasto maduro se convierte en osteocito. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son factores que estimulan el crecimiento y diferenciación de los osteoblastos. Sin embargo muchos otros factores pueden iniciar la diferenciación de los osteoblastos, incluyendo al factor derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β).¹⁵

Osteoclastos:

Participan en la reabsorción ósea, de forma local producen citosinas y de forma sistémica producen hormonas reguladoras de la formación y activación de los osteoclastos. La formación de estos se da a través de la producción del factor estimulante de la colonia de macrófagos (GM-CSF) y del receptor activador

RANK (El receptor activador del factor nuclear κ B) y su ligando RANKL (El ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B).

El ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) es un miembro de la familia de los factores de necrosis tumoral que está expresado en la superficie de los osteoblastos y células estromales, y es liberado por las células T.

La porción de RANKL y osteoprotegerina regulan la formación y actividad de los osteoclastos. Si hay ausencia de osteoprotegerina habrá osteopenia.¹⁵

Los osteoclastos reabsorben el hueso gracias a la secreción de enzimas que disuelven la matriz ósea y producen ácido que libera hueso mineral dentro del espacio extracelular, dando lugar a la formación de las lagunas de Howship. Microscópicamente el osteoclasto se caracteriza por tener borde en cepillo, que se pierde durante el proceso de reabsorción en la laguna de Howship.¹

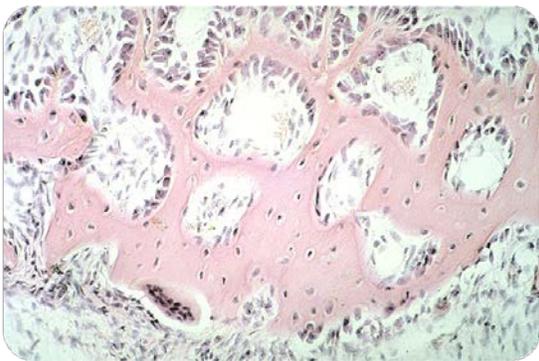


Fig.3. Imagen histológica de remodelado óseo. Geneser, F. Histología. Ed Médica Panamericana. 2000, 6ª ed

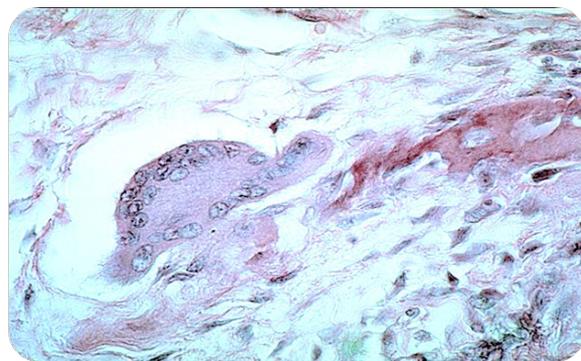


Fig.4 Histología del osteoclasto en laguna de Howship. . Geneser, F. Histología. Ed Médica Panamericana. 2000, 6ª ed

Matriz Orgánica:

La sustancia osteoide o matriz orgánica representa un tercio del total del peso óseo. Está formada por proteínas, principalmente colágena, que juega un papel muy importante en el conjunto del sistema óseo. Sin embargo debe considerarse a la matriz extracelular algo más que un reservorio de calcio y fósforo., ya que constituye una reserva de proteínas que participan en la regulación de la diferenciación celular, en la integridad y función ósea.¹

El 90% de la matriz extracelular está constituida por colágena, principalmente tipo I ($\geq 95\%$) y tipo V ($\leq 5\%$). También se ha comprobado la presencia de pequeñas cantidades de colágena tipo III y tipo XII, formada bajo estímulo mecánico. Sin embargo las fibras de colágena no tienen afinidad por el calcio, por lo que otras son las proteínas implicadas en el depósito mineral.¹⁵

Contiene hidroxilisina e hidroxiprolina, siendo esta última, un marcador específico de todos los fenotipos de colágena, y sus valores en orina tienen relación directa con la tasa de reabsorción ósea.

Los proteoglicanos constituyen el 10% de las proteínas no colágenas. Son moléculas de gran tamaño que se encuentran en la matriz osteoide, como el ácido hialurónico, condroitín sulfato y queratán sulfato.¹⁵

Una de las proteínas más importantes es la osteocalcina, la cual es una pequeña proteína de la matriz sintetizada por los osteoblastos y plaquetas, dependiente de vitamina K y D. Representa el 15% de las proteínas no colágenas de la matriz. Sus niveles plasmáticos son considerados como marcador bioquímico de la osteogénesis, y se relaciona directamente con el número y actividad de los osteoblastos.¹⁵

Existen proteínas del plasma que se encuentran en la matriz orgánica ósea en mayor proporción que en el plasma, como la albúmina y la α 2-SH-glicoproteína, probablemente relacionadas a la incorporación del calcio en la matriz osteoide.

Los factores de crecimiento también forman parte de la matriz orgánica, como los polipéptidos sintetizados en el propio hueso o precedente de otros lugares, que intervienen en la diferenciación, proliferación y crecimiento de las células óseas.¹⁵

Fases del remodelado óseo:

El remodelado óseo consta de cinco fases, las cuales son:

- Fase quiescente: Es cuando el hueso está en reposo. Los factores que inician el proceso de remodelado no son conocidos aún.¹⁶
- Fase de activación: El primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de los osteoblastos maduros elongados que existen en la superficie del endostio; y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. Cuando queda expuesta la superficie mineralizada, se produce la atracción de los osteoclastos circulantes provenientes de los vasos próximos.¹⁶
- Fase de reabsorción: En esta fase los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es

terminado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, principalmente TGF- β (Factor de crecimiento transformante), PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas), IGF-I y II (Factor de crecimiento insulínico).¹⁶

- Fase de Formación: En las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de los precursores de los osteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberan de la matriz, y que actúan como quimiotácticos; y además estimulan su proliferación. Estos precursores de los osteoblastos sintetizan una sustancia sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPs (Proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados sintetizan la sustancia osteoide.¹⁶
- Fase de mineralización: Después de 30 días que ha sido depositado el osteoide comienza la mineralización, que tarda alrededor de 6 meses. Y de nuevo comienza la fase quiescente. ¹⁶

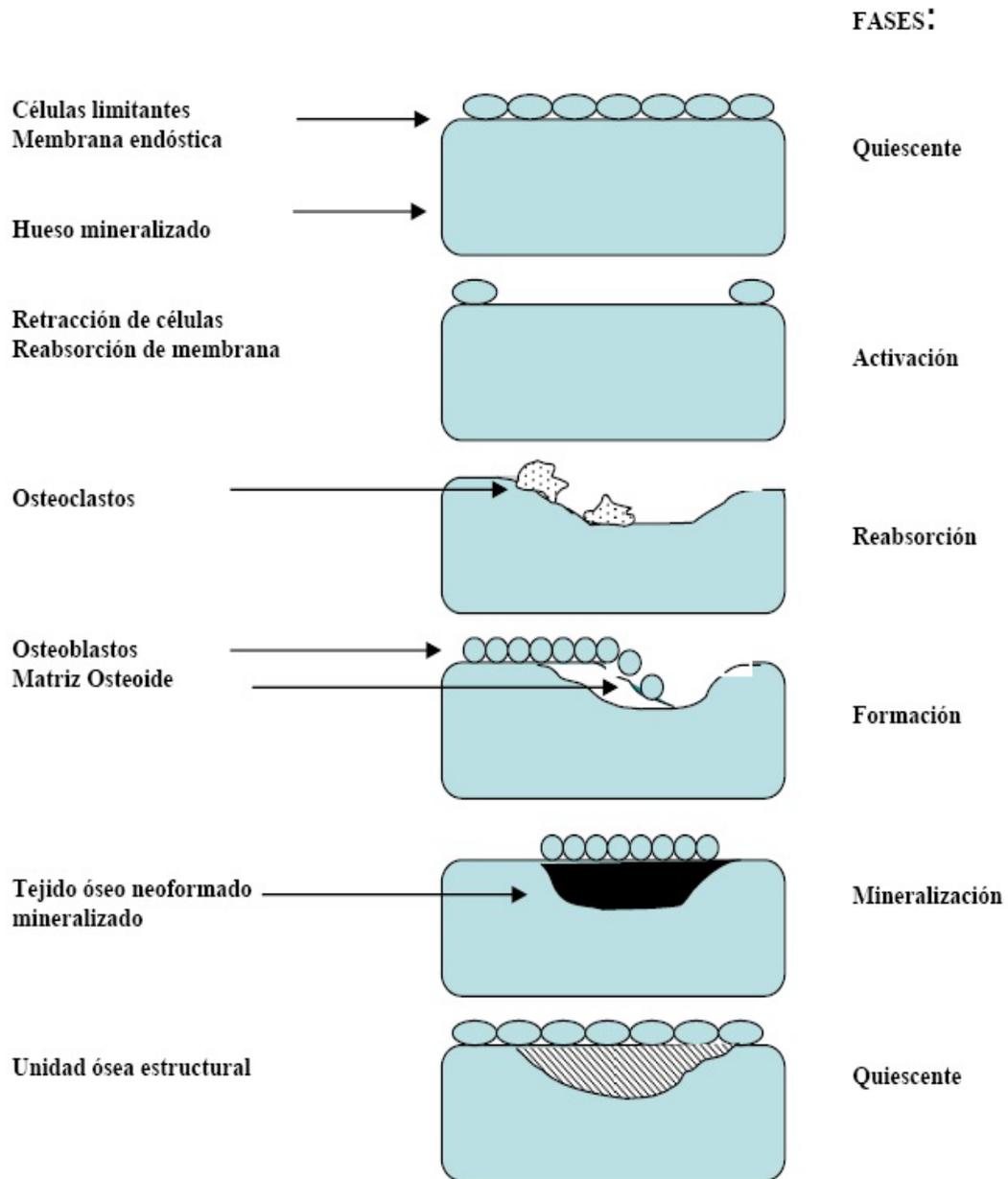


Fig. 5 Fases del remodelado óseo. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001; 81:419-47

4. BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son un tipo de medicamentos análogos de los pirofosfatos que tienen una gran capacidad de unión al hueso y se acumulan en la matriz mineralizada de este mismo.

Actualmente sus indicaciones son para el tratamiento de osteoporosis post-menopáusica e inducida por corticoesteroides, en la enfermedad de Paget, en hipercalcemia, hiperparatiroidismo, metástasis óseas de cáncer de mama y próstata, ontogénesis imperfecta y displasia fibrosa.³

El uso de estos medicamentos tiene beneficios como:

- Mejorar la morfología ósea
- Disminuir el dolor
- Reduce y previene la hipercalcemia
- Disminuye las complicaciones óseas
- Tienen efecto antitumoral

La introducción de estos nuevos compuestos ha permitido establecer una relación entre la estructura química y la actividad biológica. Sin embargo la secuencia P-C-P es responsable de su afinidad por el hueso y resistencia a la hidrólisis, la cual es necesaria para inhibir la reabsorción ósea. A esta molécula se le agregan dos cadenas laterales variables (R1 y R2), grupos radicales que le confieren las diferencias farmacológicas.¹⁷

P-C-P actúa como un ancla, lo que lo hace esencial para la unión a la hidroxiapatita y para la actividad biológica. Por otra parte, las sustituciones realizadas en R1 incrementan el potencial de unión a la hidroxiapatita y la

prevención del crecimiento. Las modificaciones en la cadena lateral R2 determina la potencia de reabsorción ósea del medicamento.^{17, 18}

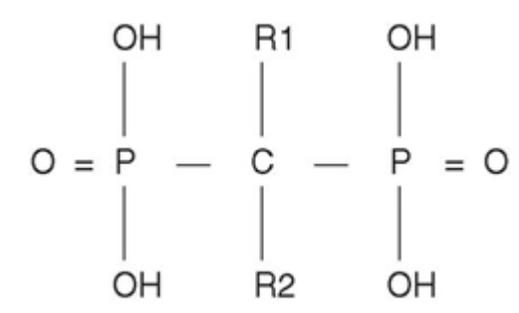


Fig.6 Estructura química genérica de los bifosfonatos. El grupo P-C-P es esencial para la actividad biológica. La cadena lateral R2 es responsable de la potencia del preparado. La presencia de un grupo OH en R1 incrementa la ligazón con la hidroxiapatita. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. Review Bone. 2006; 38:613-6.

Generaciones de bifosfonato de acuerdo a la época de síntesis:

- Primera generación: Etidronato y Tiludronato
- Segunda generación: Pamidronato y Clodronato
- Tercera generación: Alendronato, Ibandronato, Risedronato y Ácido zoledrónico

El Pamidronato y los de tercera generación poseen Nitrógeno (N) en su estructura, lo que los hace más potentes.¹⁹

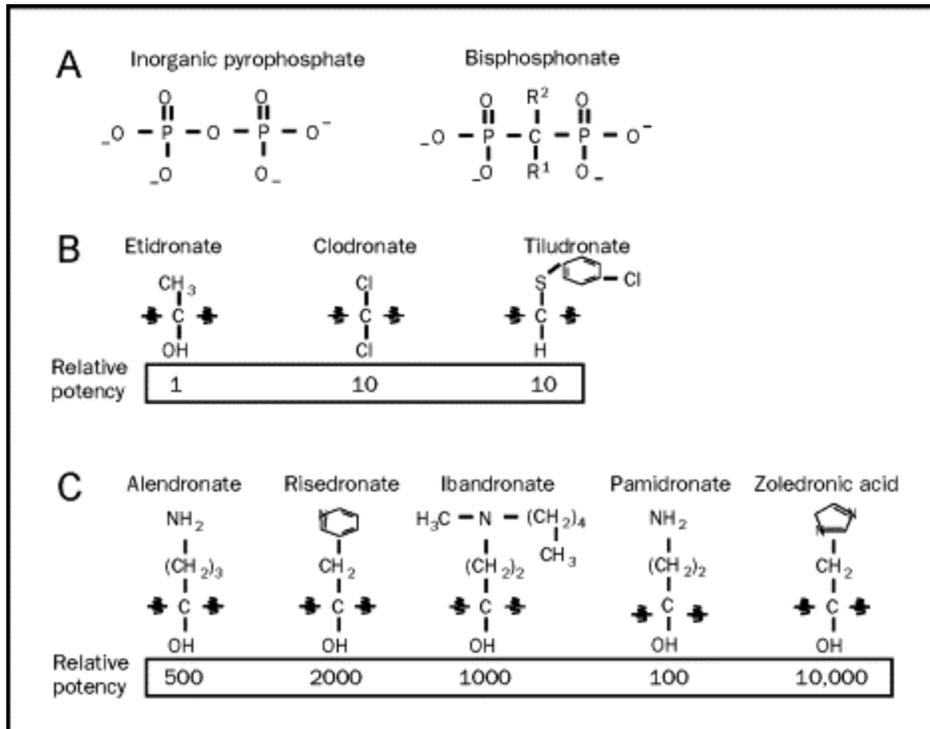


Fig. 7 Estructura de los Bifosfonatos y su potencia relativa sobre la inhibición de los osteoclastos. Matthew T. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. Mayo Clinic Proceedings. Volume 83, Issue 9, Pages 1032–1045, September 2008.

5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

Los Bifosfonatos se caracterizan por la gran afinidad que tienen hacia el hueso, y por inhibir la formación y agregación de los cristales de hidroxapatita. Su unión a la hidroxapatita puede realizarse de dos formas: bidentada, en el que un átomo de oxígeno de cada grupo fosfato se une al calcio de la hidroxapatita, o tridentada, en el cual, además de las dos uniones anteriores, se unen por el grupo hidroxilo (OH). La unión tridentada es más fuerte, lo que explica en parte las diferencias de potencias entre los bifosfonatos.^{17 18 19}

Los bifosfonatos actúan sobre los osteoclastos:

- Inhibiendo la formación de los osteoclastos por un mecanismo que impide su formación.
- Disminuye la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea.
- Reduce el tiempo de vida de los osteoclastos, por un aumento de la apoptosis.
- Inhibe la actividad de osteoclastos

Los de primera generación actúan en forma directa al ser metabolizados dentro del osteoclasto a productos tóxicos. Los nitrogenados actúan bloqueando enzimas específicas de los osteoclastos, disminuyendo su vida media, reclutamiento y funciones. Inhiben la apoptosis de osteoblastos y osteocitos; y a nivel experimental disminuyen la angiogénesis y proliferación endotelial.²⁰

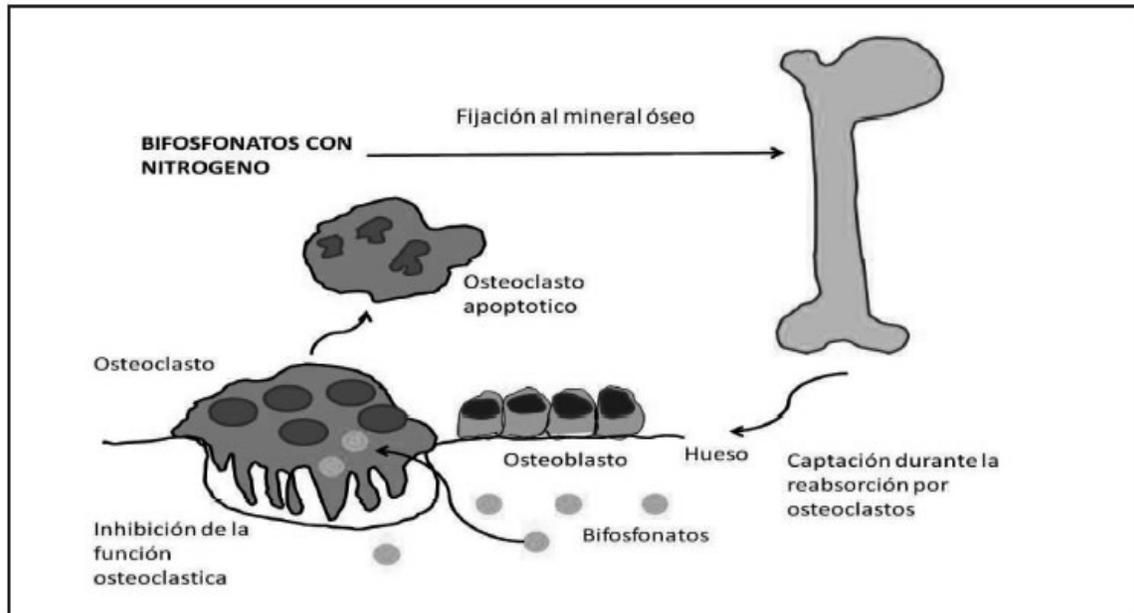


Fig.8 Mecanismo de acción de los bifosfonatos, fijación al hueso y captación celular. Augusto; Manjarrés, Gilberto, Controversia en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal, Acta Médica Colombiana, vol. 34, núm. 4, octubre-diciembre, 2009, pp. 176-184.

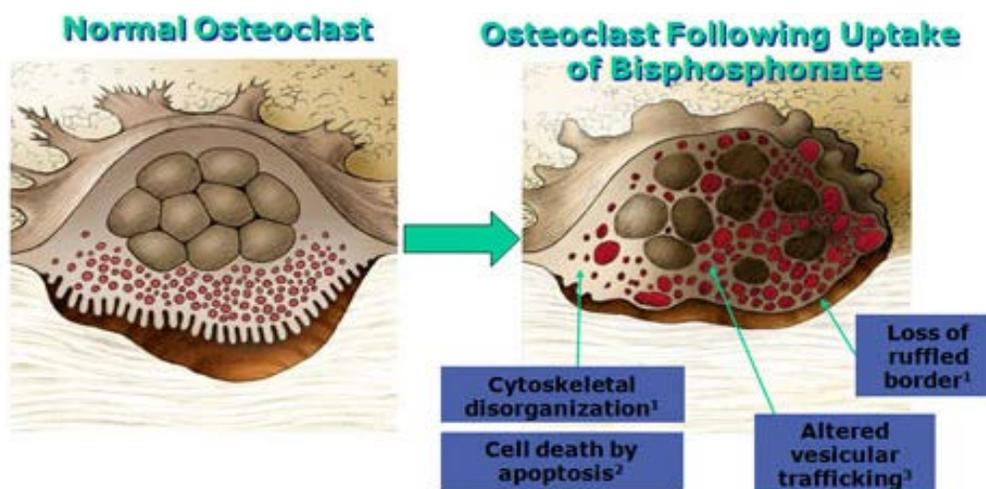


Fig. 9 Efecto de los bifosfonatos en la función de los osteoclastos. Sato M. et al. J Clin Invest. 1991; 88.

La acción fundamental de todos los bifosfonatos es inhibir la reabsorción ósea, por lo tanto también el recambio y renovación del hueso, reduciendo los niveles de calcio en suero.

Sin reabsorción ósea y con la liberación concomitante de proteínas inductoras óseas como la BMP e IGF-I y II; el hueso viejo no se reabsorbe, y por consiguiente no hay formación de nuevo material osteoide.²⁰

Los bifosfonatos alteran el metabolismo óseo a nivel tisular, celular y molecular. A nivel tisular el efecto principal es disminuir el recambio óseo. A nivel celular, alterando el reclutamiento, adhesión, actividad y apoptosis de los osteoclastos. A nivel molecular, alterando la función osteoclástica mediante la interacción con receptores de superficie o enzimas intracelulares.²¹

También puede actuar de forma indirecta, al estimular la formación de precursores de los osteoblastos, aumentando su número y diferenciación, de modo que favorece la liberación de sustancias inhibitoras de los osteoclastos.¹⁷

En el hueso, los bifosfonatos se encuentran unidos con gran afinidad a los cristales de hidroxapatita de la superficie ósea, inhibiendo su ruptura. Desde aquí se absorben rápidamente y se dirigen hacia áreas de remodelación activa, actuando como potentes inhibidores de la resorción ósea. Los bifosfonatos también impiden la formación de cristales de calcio.¹⁸

Los bifosfonatos, al no ser compuestos biodegradables, son absorbidos, almacenados, y excretados por el organismo sin metabolizarse. La biodisponibilidad del medicamento varía según la vía de administración: 100% de biodisponibilidad en una dosis vía intravenosa, mientras que para la vía oral es de 1-5%.^{18, 22}

La absorción es realizada por difusión en el estómago e intestino, y disminuye cuando el fármaco es administrado acompañado de alimentos u otras sustancias, principalmente con la presencia de calcio, por lo que se recomienda que la administración del producto sea al menos 30 minutos antes del desayuno, o bien, 2-3 horas después de la comida; y sólo con agua.²²

Aproximadamente el 50 – 80% del bifosfonato disponible en el organismo es captado por el hueso, el 30 – 50% restante se excreta sin ser metabolizado. La captación del bifosfonato por el hueso se incrementa cuando hay condiciones de alto remodelado óseo o de menor excreción renal. La vida media en el plasma es de 1-2 horas, sin embargo, se adhiere firmemente a la superficie ósea para reabsorberse hacia las zonas de remodelación activa. Y puede detectarse en hueso durante muchos años.²²

6. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS BIFOSFONATOS

En general son fármacos bien tolerados cuando se administran correctamente. Los más frecuentes son los efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo superior como erosiones y úlceras gástricas, describiéndose en algunos casos esofagitis o estenosis esofágica. Los administrados vía intravenosa pueden producir fiebre, reacciones en la zona de administración, síntomas pseudogripales, y disminución del filtrado glomerular.²³

Sin embargo, el aumento considerable en el uso de estos medicamentos ha permitido comprobar que su consumo a largo plazo puede traer consigo una serie de reacciones adversas, entre las que destacan: Osteonecrosis del maxilar o mandíbula, fracturas atípicas, oftalmitis, anemia, disfonía, dolor musculoesquelético y fibrilación auricular.

Últimos estudios han demostrado que la combinación del Pamidronato y *Fusobacterium nucleatum* causan la muerte de los fibroblastos gingivales, y por lo tanto, disminuye la producción del factor de crecimiento queratinocítico, esto sumado a que haya infección en un sitio de extracción dental, causa retraso en la cicatrización de heridas epiteliales.²³

7. OSTEONECROSIS MAXILO-MANDIBULAR

Se puede definir a la osteonecrosis como la muerte de células del hueso, de las células endoteliales y disminución de la vascularización, que da como resultado un impedimento en el flujo sanguíneo normal que se dirige al hueso. Se origina por radioterapia, osteomielitis, traumatismos, uso prolongado de corticoesteroides, y es a partir del 2003 cuando se comienza a relacionar con el uso de bifosfonatos.²⁴

La *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) recomienda el uso de la siguiente definición de osteonecrosis de los maxilares: “Un área de hueso expuesto que persiste más de 8 semanas en ausencia de radiación previa o metástasis en la mandíbula”. Sin embargo no hay una definición universalmente aceptada.

La American Academy of Oral Maxillofacial Surgery (AAOMS) maneja tres criterios de diagnóstico para la osteonecrosis causada por bifosfonatos.²⁵

De acuerdo a la AAOMS
Estar o haber estado bajo el tratamiento de Bifosfonatos
Exposición de hueso necrótico, en la región maxilofacial que persiste por más de 8 semanas
No hay historia de radioterapia

Tabla 1: Criterios de diagnóstico de acuerdo a la AAOMS

En España se recomiendan los siguientes criterios para el diagnóstico de osteonecrosis maxilo-mandibular:

1. Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenosos.
2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular. También pueden existir casos sin exposición ósea, con dolor o fistulas, que deben ser considerados como candidatos para realizar un estudio más detallado.
3. El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico
4. La lesión se presenta de forma espontánea o más frecuente, teniendo como antecedente una cirugía dento-alveolar (especialmente extracciones)
5. Ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos 6 semanas.

Tabla 2. Criterios de diagnóstico de osteonecrosis en España



Fig. 10 Exposición de hueso necrótico en zona mandibular. Marie-Helene Vieillard, Science direct, Agosto 31, 2007.



La patogenia de la osteonecrosis maxilo-mandibular se desconoce, pero la teoría se basa en la acción de los bifosfonatos sobre el metabolismo del calcio y fósforo; y los osteoblastos, que indirectamente inhiben la neo formación de vasos sanguíneos y dañan el endotelio de los pequeños vasos. Tanto en el maxilar como la mandíbula se encuentran sometidos a un estrés constante que produce micro fracturas, y el hueso se vuelve frágil e incapaz de reparar las micro fracturas. Y si además éstas se exponen en la cavidad oral, son infectadas por los microorganismos. ²⁵



8. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEONECROSIS POR BIFOSFONATOS

Robert Marx, en el 2003, realiza la primera publicación de casos de osteonecrosis de los maxilares. Donde se reportaron un total de 36 casos. Todos ellos recibieron bifosfonatos por vía intravenosa (pamidronato y zoledronato) en dosis elevadas. En todos existía una enfermedad base, neoplásica u osteoporosis.⁴

Un año después Ruggiero Salvatore, en el 2004 reporta un total de 63 casos, que hasta la fecha constituye una de las investigaciones más importantes, el 11.1% de los paciente tenían como enfermedad de base osteoporosis, el resto se trató de pacientes oncológicos.³

En la actualidad la prevalencia de osteonecrosis maxilar y mandibular inducida por bifosfonatos es del 1-5% para los administrados por vía intravenosa, y del 0.001-0.01% por vía oral. Así como de un 0.09 a 0.34% después de un tratamiento dental invasivo.⁶

Las estructuras más afectadas son la mandíbula en un 78% y el maxilar en un 16%. Sin embargo ambas estructuras pueden estar afectadas de un 2 al 5% de los casos. Y en el 52% de los reportes se presenta en pacientes con antecedentes de extracción dental.⁷



Fig. 11 Exposición de hueso necrótico después de una extracción dental en mandíbula. Marx, R. E. & Stern, D. Oral and maxillo-facial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. 1ª ed. Quintessence.

En el 2006 se reportó osteonecrosis de los maxilares secundaria al uso de alendronato, un bifosfonato por vía oral. El riesgo de padecer esta complicación aumenta con el uso de bifosfonatos nitrogenados, que son muy resistentes a la ruptura hidrolítica, se acumulan en la matriz ósea y su tiempo de vida es largo. De igual modo, el riesgo aumenta con la combinación del tiempo y la dosis.²⁶

Puede presentarse en pacientes que han tomado Bifosfonatos orales durante más de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años). En pacientes con Osteonecrosis en relación con los Bifosfonatos intravenosos puede ser inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato).²⁶

9. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la osteonecrosis maxilo-mandibular actualmente se desconoce, sin embargo existen una serie de factores que son asociados a este padecimiento, como:

- Alteraciones por la presencia de neoplasias:

Aproximadamente el 95% de los pacientes que presentan osteonecrosis maxilo-mandibular, existe una neoplasia como enfermedad de base. Una neoplasia por sí misma incrementa el riesgo de adquirir una infección, y altera la cicatrización de los tejidos. Por otra parte, los pacientes con alguna neoplasia suelen recibir medicamentos, inmunosupresores o corticoesteroides, que predisponen al desarrollo de osteomielitis y aumentan el riesgo de infecciones.²⁷

- Bajo Recambio óseo:

Se sugiere que el bajo recambio óseo puede ser un factor contribuyente en el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares, no obstante, es difícil consolidar una hipótesis en la que la reducción del recambio óseo predisponga a adquirir una alteración en la cicatrización de los tejidos blandos y duros después de una cirugía dental.

Aparecen nuevos medicamentos, como el Denosumab, indica que el bajo recambio óseo puede ser un factor etiopatogénico; ya que estos fármacos usados para el tratamiento de osteoporosis reducen de manera importante el recambio óseo, y se han asociado casos de osteonecrosis maxilo-mandibular a ellos.¹²

- **Compromiso Vascular:**

Se sabe que la reducción de la vascularización que existe en mayor o menor medida es una de las claves en la etiopatogenia de la osteonecrosis. Sin embargo, varios autores han informado de hallazgos de patrón vascular normal en biopsia de pacientes con osteonecrosis.

Debido a que en los pacientes con osteonecrosis máxilo-mandibular se producen úlceras en la mucosa, exponiendo el hueso en la mayoría de los casos, se ha investigado sobre el posible efecto de los bifosfonatos sobre la proliferación celular. Existe evidencia de que los bifosfonatos a dosis elevadas, como el Zoledronato, inhiben la proliferación de las células, pero es poco probable que por sí mismo este sea el principal factor etiológico.²⁵

- **Toxicidad de los bifosfonatos en hueso:**

La acción de los bifosfonatos es sobre el remodelado óseo, y logran esto inhibiendo la actividad de los osteoclastos. Por ello se piensa que la osteonecrosis de los maxilares podría constituir una manifestación ósea de la supresión del remodelado óseo, y más cuando se utilizan a dosis elevadas.

La osteonecrosis maxilo-mandibular se vincula en mayor grado a los bifosfonatos más potentes, usados vía intravenosa y en altas dosis; todo esto sumado a los hallazgos histológicos en los que se demuestra la presencia de lagunas vacías, osteocitos necróticos y algunas lagunas con osteocitos; permiten elaborar la hipótesis de toxicidad directa de estos medicamentos sobre el hueso. Sin embargo, no explica la mayor predisposición en maxilares.²⁸

- **Acción de los bifosfonatos sobre tejidos blandos:**

Los bifosfonatos no sólo actúan sobre el hueso, sino también sobre otras células. La reacción de fase aguda que ocurre habitualmente tras la administración vía

intravenosa de bifosfonatos produce inhibición de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa (FPP), que en los monocitos se encarga de inducir la activación de las células T, y se describen efectos similares en otras células, como macrófagos, células endoteliales y osteoblastos. Estos efectos se relacionan con la potencia del fármaco y el tiempo de exposición de las células, lo que indica que quizá se produzca una acumulación gradual del medicamento con el paso del tiempo. Lo anterior se respalda en estudios realizados, en los cuales la proliferación de osteoblastos presentes en el ligamento periodontal disminuye a medida que la concentración de Alendronato en el medio de cultivo aumentaba.²⁹

También se deben de tomar en cuenta los efectos secundarios que producen los bifosfonatos; como la esofagitis, úlceras e inflamación gastrointestinal, que se observan con mayor frecuencia cuando los bifosfonatos son administrados vía oral en toma diaria.²⁹

- Otros:

La diabetes puede ser un factor de riesgo para la osteonecrosis maxilo-mandibular, e incluso sugieren que la diabetes puede aumentar el efecto de los bifosfonatos.

Estos factores antes mencionados no se excluyen ente sí, de hecho puede considerarse que se trata de una enfermedad multifactorial. Y es muy importante destacar que en un alto porcentaje de los casos publicados, más del 70%, existe algún procedimiento invasivo en los pacientes, como extracciones, implantes o cirugías. El resto del porcentaje (30%) se observa sin manipulación ósea.²⁹

10. LOCALIZACIÓN DE LA OSTEONECROSIS

El hueso maxilar y la mandíbula son las zonas más susceptibles a presentar osteonecrosis, esto se fundamenta en que la tasa de recambio óseo del hueso alveolar es 10 veces mayor que en los huesos largos.³⁰

Se ha demostrado que la mandíbula tiene mayor predisposición que el hueso maxilar, esto es debido a que la tasa de recambio óseo en la cresta alveolar es 2 veces mayor en la zona del canal mandibular, y de 3 a 5 veces mayor que en la parte basal. Otro factor que influye es que las zonas que están sometidas a más compresión tiene un mayor recambio óseo, y debido a este estímulo se aumenta la actividad antiosteoclástica de los bifosfonatos. Como consecuencia de esta teoría la mandíbula tiene un alto grado de captación de bifosfonatos y acumula grandes cantidades de este medicamento; así como también tiene una mayor dependencia en los procesos de aposición, reabsorción y remodelado óseo, que cualquier otro hueso del organismo humano.³⁰

Se sabe que se ejerce una fuerza sobre la región apical y el área de bifurcación radicular, la cual provienen de las fuerzas normales de la masticación, así como de la fuerza que se ejerce sobre la lámina dura a través del ligamento periodontal. El proceso de remodelado óseo es la respuesta normal para contrarrestar estas fuerzas. No obstante, si el paciente ha absorbido y acumulado una cantidad suficiente de bifosfonatos, la lámina dura no puede llevar a cabo la remodelación ósea y se vuelve hipermineralizada. Este mismo tipo de aumento en la densidad ósea, se observa en el tratamiento con bifosfonatos en la osteoporosis. Esto explica el aumento en la esclerosis en la lámina dura y el ensanchamiento del ligamento periodontal.³¹

Si continúa la acumulación de bifosfonatos, junto con la demanda de remodelación ósea, el hueso alveolar no podrá dar respuesta, por lo que se presentaría la necrosis.³²

La mucosa que recubre la porción de hueso necrótico presenta disminución del aporte sanguíneo proveniente del hueso subyacente, lo cual provoca que clínicamente se observe una zona de hueso expuesto.

No obstante, la osteonecrosis por bifosfonatos no se limita únicamente a la región alveolar, sino también a los torus, sobre todo en pacientes edéntulos en las áreas de soporte de las prótesis totales. Los torus cuentan con un disminuido aporte sanguíneo, una alta tasa de recambio óseo y la mucosa que los recubre es muy delgada, lo que lo hace un sitio con predisposición a osteonecrosis.³²

11. FACTORES DE RIESGO

Existen diversos factores que predisponen drásticamente el riesgo de presentar osteonecrosis máxilo-mandibular, algunos de ellos son: ³³

- **Potencial del medicamento:** Es importante conocer qué medicamento se está administrando, la generación a la que pertenece o si es nitrogenado o no.
- **Tiempo de administración:** Cuanto tiempo el bifosfonato lleve de administrarse es un punto clave en este padecimiento. La osteonecrosis se presenta en pacientes que han tomado bifosfonatos por vía oral durante más de 3 años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años). En pacientes con osteonecrosis en relación con los bifosfonatos intravenosos puede ser menor a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato).³³
- **Vía de administración:** La vía intravenosa se relaciona directamente con mayor potencial del medicamento y una dosis alta en comparación con la vía oral.
- **Edad del paciente:** Gran parte de los casos reportados tienen incidencia en la quinta década de la vida y adultos mayores.
- **Género:** Existe una mayor predisposición por el género femenino, esto debido a que en los últimos años los bifosfonatos han sido prescritos sin regulación alguna a las mujeres que padecen osteoporosis.³³

- Tiempo de vida del medicamento: Los efectos de los bifosfonatos intravenosos sobre el hueso pueden persistir hasta por 10 años de haber suspendido el tratamiento.
- Enfermedad de base: Los pacientes con mieloma múltiple tienen el mayor riesgo de presentar osteonecrosis máxilo-mandibular, que se aumenta hasta en un 9% cada década de la vida; después de los pacientes con cáncer de mama, diabetes y alguna otra enfermedad de base importante.³³
- Procesos quirúrgicos dentoalveolares: En la osteonecrosis relacionada a los bifosfonatos intravenosos, los antecedentes de cirugía dentoalveolar multiplican por siete la probabilidad de presentar osteonecrosis, mientras que la presencia de patología inflamatoria, dental o periodontal, incrementa al mismo porcentaje esta posibilidad.³³
- Higiene oral: La limpieza que el paciente tenga juega un papel importante en el desarrollo de osteonecrosis, al haber un mayor número de microorganismos presentes en la cavidad oral, aumenta el riesgo de adquirir alguna infección o sobreinfección.³²
- Uso de Corticoesteroides: Los pacientes con tratamiento concomitante de corticoesteroides parecen tener un mayor riesgo de osteonecrosis.
- Presencia de torus o exostosis: Las excrescencias óseas en general son poco celulares, poco vascularizadas, su tasa de recambio óseo es alta y la mucosa que las reviste es muy delgada. En estas zonas incluso una reducción de hueso podría resultar en una osteonecrosis e invadir a los tejidos blandos.³²

- Presencia de prótesis removibles: En los pacientes edéntulos, el uso de las prótesis, o bien, la fuerza de masticación que se ejerce sobre el reborde alveolar, provoca una tasa de reabsorción ósea. También las prótesis mal ajustadas tiene un efecto de irritación constante sobre la zona de uso, lo cual podría ocasionar una osteonecrosis.³²
- Otros: La ingesta de alcohol y el consumo de cigarro pueden suponer un aumento en el riesgo de padecerla.³³

12. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula causada por bifosfonatos es de forma clínica en primera instancia. En estos casos la biopsia está contraindicada porque existe riesgo de progresión y exacerbación, pero el hueso obtenido por intervención quirúrgica debe ser enviado a estudio histopatológico. La imagenología brinda datos importantes para poder dar el diagnóstico.³⁴

Diagnóstico Clínico:

- Pacientes que han recibido, están recibiendo o recibieron bifosfonatos por vía intravenosa u oral, sin antecedentes previos de radioterapia en área de cabeza y cuello.²⁵
- Presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición de hueso tanto en maxilar como en la mandíbula, de más de ocho semanas de evolución.²⁵
- La exposición ósea puede ser asintomática y autolimitada, o bien acompañarse de dolor, mal delimitada y formación de secuestros óseos.³⁴
- Presencia de fístulas intraorales o extraorales y dolor sin haber exposición ósea franca.

Estudios Imagenológicos:

- Radiografía Convencional:

Las radiografías convencionales son las más empleadas como rutina imagenológica de evaluación; y proveen de suficiente información para dar un diagnóstico primario, y para monitorear la lesión. Aunque comparada con la tomografía computarizada la información que aporta es insuficiente.³⁵

La radiografía puede parecer normal cuando las lesiones son menores de 1 cm y son relativamente poco fiables en demostrar la extensión de la lesión o complicaciones como las fracturas. No obstante la radiografía puede mostrar lesiones más extensas de lo que clínicamente se observan.³⁵



Fig. 12 Ortopantomografía donde se aprecia zona osteolítica en la mandíbula.

<http://www.medicinaoral.com/libros/bisfosfonatos/capitulo.pdf>.

- Tomografía Computarizada

La apariencia de la osteonecrosis se observa de forma variable, incluye áreas hipodensas e hiperdensas, destrucción de la cortical, secuestros óseos, reacción del periostio o cambios escleróticos.³⁵

Los cambios óseos pueden ser mixtos, predominando las lesiones líticas o escleróticas. Las áreas líticas pueden presentar focos de infección bacteriana, las persistentes destrucciones alveolares han sido descritas de forma típica en el desarrollo de osteonecrosis.

Las fracturas en término patológico son un hallazgo frecuente. La reducción del espacio medular es una común manifestación en los estudios con tomografía computarizada. En algunos casos cuando el maxilar está involucrado, se pueden apreciar en los senos maxilares el engrosamiento mucoperiostico, puede dificultar la respiración o puede haber exudado purulento.³⁶



Fig. 13 Tomografía Computarizada corte coronal en donde se observa zona osteolítica. <http://www.medicinaoral.com/libros/bisfosfonatos/capitulo.pdf>.

- Cone Beam 3D:

La tomografía computarizada de haz cónico (Cone Beam) es una técnica computarizada que utiliza mucha menos radiación que la TC convencional y captura múltiples vistas de la paciente en una sola rotación de 360 °. La información así obtenida es procesada y reconstruida en diferentes planos y, si es necesario, reconstrucción tridimensional.³⁶

Al igual que en la tomografía computarizada se observa irregularidad de la cortical, fracturas, secuestros óseos y esclerosis. El Cone Beam muestra una mejor definición y una mayor extensión de los cambios óseos en comparación con la radiografía panorámica.³⁶

Así, el Cone Beam 3D ES capaz de caracterizar completamente las lesiones óseas y describir su extensión y afectación de estructuras vecinas.

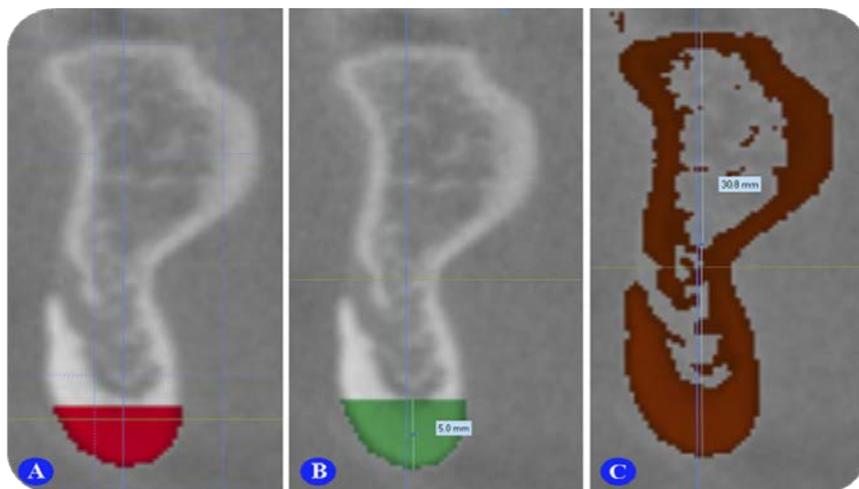


Fig. 14 Cone Beam 3D corte sagital, medición del hueso cortical. Torres S., Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.

OOOO.Mayo.2012.

- Resonancia Magnética:

La resonancia magnética es una técnica complementaria para valorar el hueso medular y partes blandas.

La ventaja que la resonancia magnética ofrece sobre la tomografía computarizada son los cambios que se presentan con la intensidad de la imagen y la extensión que abarca tanto en tejido duro como en blando.³⁵

La alteración en la intensidad de la señal puede involucrar, un patrón homogéneo que involucra la periferia de la lesión. Las lesiones pequeñas no muestran mucha información con este tipo de estudio.³⁵

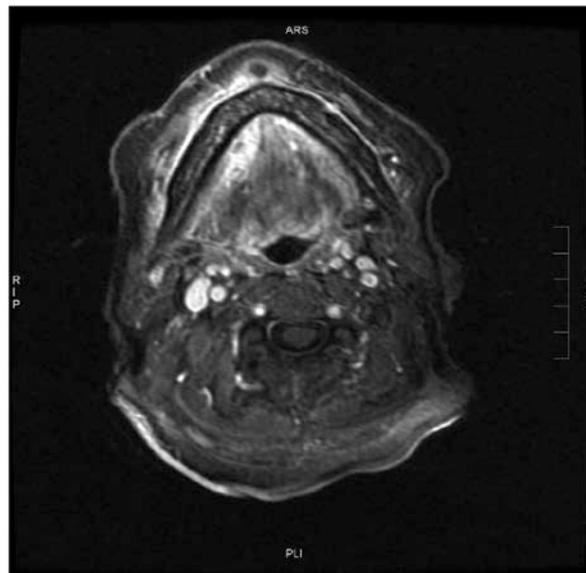


Fig. 15 Resonancia magnética nuclear (RMN) maxilofacial: alteración de señal en hemimandíbula derecha compatible con esclerosis ósea. Aumento de intensidad de la señal en partes blandas de la vertiente lingual y vestibular del cuerpo mandibular derecho. No se aprecia destrucción ósea. R. Alonso Estellés. Rev Clin Esp.2008;208:165-7 - Vol. 208 Num.3 DOI: 10.1157/13115828.

Estudio Histopatológico:

En esta patología, la lesión ósea por definición, es un área necrótica, por lo tanto, no hay presencia de células vitales.³⁷

Las biopsias tomadas del área afectada producen una serie de hallazgos, como el aumento de la actividad ósea. Se aprecia la colonización bacteriana en la superficie de la lesión, de forma común la presencia de actinomices. La biopsia del hueso expuesto se hará obligatoria ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología que promovió el uso de bifosfonatos, de modo primario o metastásico, especialmente si se trata de enfermos con antecedentes de mieloma múltiple.³⁷

En los pacientes con tratamiento de bifosfonatos orales, se deberá hacer una biopsia ante la mínima sospecha clínica de que se trate de un carcinoma epidermoide oral, de acuerdo con las indicaciones habituales en estos casos.³⁷

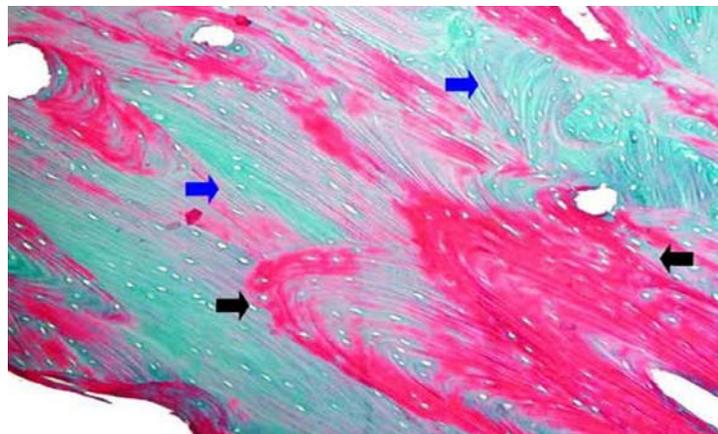


Fig. 16 Macro osteonas localizadas a gran distancia una de otra, con incremento de la separación de los canales de Havers. Tinción tricrómica de Masson. G.

Favia. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Bone 45, 2008.

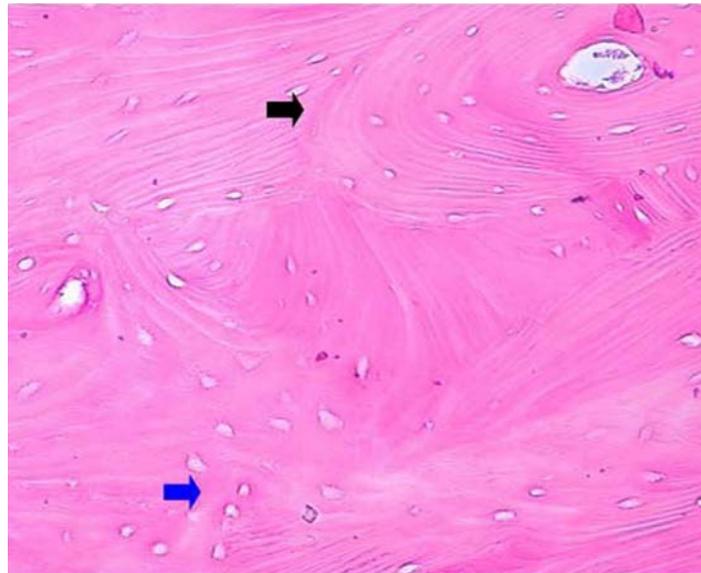


Fig. 17 Tinción H&E, Formación de hueso nuevo, mostrando diferentes grados de calcificación. G. Favia. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Bone 45, 2008.

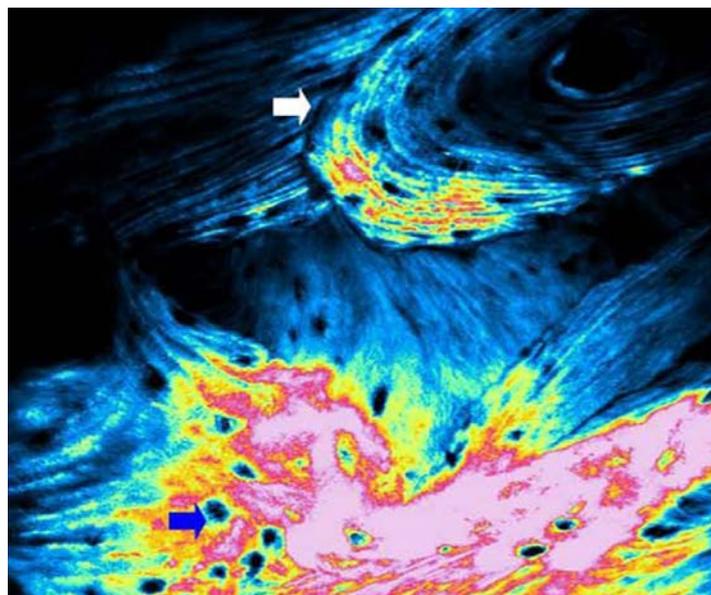


Fig. 18 Microscopía de luz polarizada, Hueso trabecular recién formado. G. Favia. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Bone 45, 2008.

Se pueden observar tres patrones histológicos:

- 1) Áreas no necróticas sin inflamación (sitios no afectados de pacientes o las zonas más profundas de los sitios afectados).
- 2) Áreas con inflamación activa aguda
- 3) Zonas con predominio de cambios necróticos (sitios afectados).³⁷

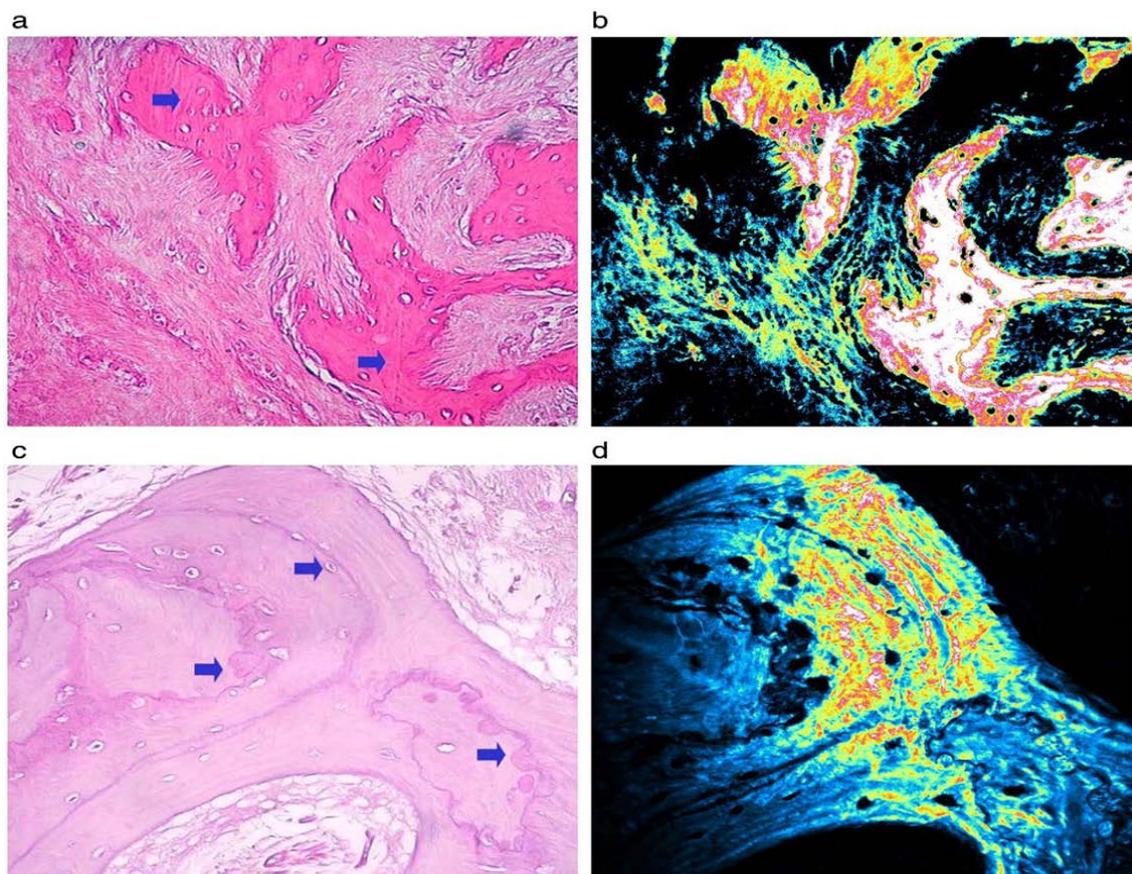


Fig. 19 Tinción H&E y Microscopía de luz polarizada, a y b) Tejido óseo reciente (flechas azules) que muestra un núcleo muy mineralizada rodeado por poca sustancia osteoide mineralizada; c y d) Tejido óseo maduro líneas basófilas (flechas azules) que dividen el hueso viejo y tejido más calcificado a partir del reciente y menos calcificado. G. Favia. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Bone 45, 2008.

Estudios de Laboratorio:

Se pueden hacer cultivos con el hueso necrótico obtenido, esto para identificar claramente que microorganismos son los involucrados. Una vez identificado los microorganismos, se puede realizar un antibiograma para saber que terapia antibiótica usar con el paciente.³⁸

En un estudio publicado por Marx, se determinó cual era el marcador bioquímico del remodelado óseo, el "telopéptido C-terminal de la colágena tipo I"(CTX) en suero y en ayunas. Observaron que existía una correlación entre sus niveles y la duración del uso de los bifosfonatos, sugiriendo que un incremento en los valores séricos de CTX indica una recuperación del remodelado óseo, lo cual se produce cuando el bifosfonato se suspende.³⁹

Además, estratificaron el riesgo de sufrir osteonecrosis máxilo-mandibular, de tal manera que los valores inferiores a 100 pg/ml. Representarían un riesgo elevado; entre 100 pg/ml – 150 pg/ml un riesgo intermedio, y los valores superiores a 150 pg/mg un riesgo bajo.

Los valores séricos del telopéptido CTX aumentan entre 25.9 pg/ml y 26.4 pg/ml por cada mes que el medicamento se suspende, indicando según los autores, una recuperación de remodelado óseo. Los valores séricos de CTX elevados a más de 150 pg/ml podrían usarse como guía para los procedimientos quirúrgicos orales, ya que con estos valores se observa una buena cicatrización de los tejidos orales, o de otra forma, como guía para no realizar procedimientos quirúrgicos cuando los valores son inferiores.³⁹

13. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Las principales patologías con las que podría ser confundida la osteonecrosis son cuatro:

1) Osteorradionecrosis:

La existencia de un antecedente previo de radioterapia cervico-facial hará siempre pensar un diagnóstico diferencial comprometido entre una osteonecrosis física, química o mixta. Es por eso que uno de los parámetros del diagnóstico de osteonecrosis por bifosfonato es no tener historia de radioterapia.²⁵

2) Osteomielitis:

Es una infección ósea casi siempre es causada por bacterias, pero también puede ser provocada por hongos u otros microorganismos. Puede empezar después de una cirugía del hueso. Este problema es más probable si la intervención se realiza después de una lesión o si se colocan placas de metal en el hueso.⁴⁰

3) Neoplasia Mandibular:

Los tumores malignos forman lesiones osteolíticas, por lo cual la clínica e imagen es un importante diagnóstico diferencial.

4) Traumatismo:

Un trauma, principalmente en la región mandibular puede desencadenar osteonecrosis, por eso es importante averiguar en la historia clínica del paciente si existe antecedente de traumatismo.⁴⁰

14. ESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON OSTEONECROSIS MÁXILO-MANDIBULAR INDUCIDA POR BIFOSFONATOS.

De acuerdo a la AAOMS se han descrito cuatro estadios clínicos de la osteonecrosis máxilo-mandibular, no obstante, Vicente Bagán subdivide al estadio número II en A y B.⁴¹

ESTADIO

Estadio 0: Historia de tratamiento con Bifosfonatos, pero no hay signos ni síntomas.

Estadio 1: Presencia de hueso expuesto necrótico, o bien una pequeña úlcera en la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico. Ambos serían asintomáticos y sin evidencia de infección

Estadio 2A: Presencia de hueso expuesto o necrótico o bien una pequeña úlcera de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos y hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.

Estadio 2B: Presencia de hueso expuesto o necrótico o bien una pequeña úlcera de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos y hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos de infección derivados de ella

Etapa 3: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes signos: Osteolisis que se extiende al borde inferior, fistula extra oral y puede haber fractura patológica.

Tabla 3. Estadios de la osteonecrosis inducida por bifosfonatos de acuerdo a la AAOMS y modificada por Bagán.



Fig. 20 Exposición del hueso necrótico en zona maxilar. Albu S. Osteonecrosis of the maxilla associated with the use of bisphosphonates. AAOHNSF, 2010.



Fig.21 Exposición de hueso necrótico. Marx, Cillo, and Ulloa. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg 2007.



Figs. 22, 23 y 24. Fístulas extraorales. Marie-Hélen Vieillard. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. Joint bone spine, 2008.

15. PROTOCOLO DE PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS.

Hasta ahora no se han publicado casos de menos de 6 meses de administración del fármaco. Por esto, se puede considerar que el hueso durante las primeras semanas de tratamiento se comporta como sano, con igual capacidad de regeneración.⁴²

Medidas de prevención antes y durante los tres primeros meses de la administración del medicamento vía intravenosa.

- Todos los especialistas tienen la responsabilidad de informar al paciente y su entorno sobre la importancia de mantener la salud oral con relación al tratamiento, y solicitar una evaluación del paciente por parte del odontólogo antes del inicio del tratamiento.⁴³
- El odontólogo deberá diagnosticar los focos infecciosos presentes y futuros, tanto dento-alveolares como periodontales, y debe recomendar y preceder al tratamiento inmediato de estos.⁴²
- Si fueran necesarias las extracciones dentales, el plan de tratamiento deberá comenzar con estas, con el objeto de generar un intervalo de tiempo prudente, de 15 a 20 días, entre las extracciones y la primera administración vía intravenosa del medicamento. Se recomienda la extracción de los dientes con pronóstico incierto, para evitar complicaciones posteriores.⁴³

- Respecto a implantes dentales, no se recomienda su colocación antes de la administración vía intravenosa de bifosfonatos ya que quizá no esté finalizado el periodo de osteointegración.⁴⁴
- El odontólogo deberá realizar todos los tratamientos no invasivos apropiados para alcanzar una buena salud oral, informando al paciente y a quienes lo rodean sobre la importancia de lo antes mencionado como principal medida de profilaxis.⁴³
- Se deberá evaluar y corregir la posible existencia de prótesis mal ajustadas, ya que pueden ser inductores del daño a los tejidos; la presencia de torus o exostosis óseas que puedan causar futuras complicaciones.⁴²
- Tanto el odontólogo como el especialista médico deben informar y concientizar al paciente sobre los riesgos relacionados con procedimientos invasivo, principalmente quirúrgicos, así como de la persistencia del riesgo de osteonecrosis durante un largo periodo de tiempo.⁴³

Medidas durante la administración del fármaco vía intravenosa o después de los primeros 3 meses de tratamiento.

- Se debe evitar realizar cualquier tipo de cirugía o colocar implantes. Los procedimientos quirúrgicos y la colocación de implantes dentales, deben ser considerados cuidadosamente.⁴⁴

- Si existe presencia de un foco infeccioso, se debe optar por tratamientos no invasivos, como el tratamiento de conductos, provocando poco trauma periapical y periodontal; así como valorar la antibioticoterapia.⁴⁵
- Se debe controlar el estado de salud oral del paciente. Se recomienda el control oncológico cada 3 a 6 meses.⁴³
- Debe de procurarse la cicatrización de primera intención de todas las heridas orales.⁴³
- Tener interconsultas continuas con el oncólogo.⁴²

Medidas después del tratamiento vía intravenosa.

- Se debe evitar el realizar cualquier tipo de procedimiento quirúrgico por lo menos en un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bifosfonato. Aunque en la literatura se demuestra que el ácido zoledrónico puede encontrarse hasta 12 años después de su última administración.⁴²
- El odontólogo deberá mantener un riguroso control sobre la salud oral del paciente durante un largo periodo de tiempo, y deberá motivar al paciente a seguir cada uno de los cuidados.⁴²

Medidas de prevención antes de la administración de bifosfonatos orales o intravenosos a una dosis anual durante tres años.

- Se debe considerar a todo paciente tratado con Bifosfonatos (especialmente intravenosos) como susceptible de presentar osteonecrosis en caso de someterse a procedimientos odontológicos invasivos o a cirugía ósea maxilar o mandibular.⁴²
- Cualquier especialista que prescriba el tratamiento de bifosfonato tiene la responsabilidad de informar y recomendar a sus pacientes valorar su salud oral antes del inicio del tratamiento. Así como dar las pautas para una correcta técnica de cepillado del paciente.⁴⁴
- El odontólogo cuenta con un plazo de 3 años para alcanzar el óptimo estado de la salud oral de su paciente. Durante este periodo se puede realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y de rehabilitación, iniciando siempre de los procedimientos más complicados (que tengan compromiso en el remodelado óseo) y terminando con los más sencillos.⁴²

Medidas de prevención durante la administración del fármaco vía oral.

Todas las recomendaciones referentes a esta vía de administración deberán ser actualizadas constantemente. La AAOMS asegura que el riesgo de una Osteonecrosis mandibular es improbable si el tratamiento oral de Bifosfonatos es menor a 3 años, y hay una buena observación clínica. En los pacientes con menos de 3 años de tratamiento y sin factores de riesgo aparente: ²⁵

- El odontólogo u especialista podrá realizar cualquier tipo de tratamiento que involucre en manejo de hueso con los debidos cuidados de él y su paciente.⁴⁴
- Procedimientos que incluyan manipulación de hueso, deben ser tratados por sextantes o pieza dentaria; tiempo de espera de 2 meses antes de continuar, y uso de enjuagues con clorhexidina al 0.12% o al 0.2% durante ese periodo de tiempo.⁴³
- Se debe obtener un consentimiento informado que añada los riesgos propios de cada procedimiento quirúrgico y la osteonecrosis en relación a la administración de bifosfonatos.⁴⁴
- Dar citas periódicas al paciente, cada 3 a 6 meses, o por lo menos anualmente en estos casos.⁴³

Medidas de prevención en pacientes con menos de 3 años de tratamiento, con presencia de factores de riesgo como la administración de corticoesteroides y edad por encima de los 70 años. Y pacientes con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo.

- Hacer interconsultas periódicas con el oncólogo
- Se recomienda, si el oncólogo lo permite, la suspensión del medicamento durante un periodo de 3 meses antes de realizar cualquier procedimiento que involucre la manipulación de hueso.⁴³

- La reincorporación del tratamiento de realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido. En casos de colocar implantes se recomienda un plazo mínimo de 3 meses.⁴³
- Realizar determinaciones sanguíneas en ayunas del telopéptido CTX, para conocer el riesgo y la necesidad de suspender el fármaco.
- Control periódico de la salud oral del paciente, cita cada 3 a 6 meses.⁴³

16. TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS MÁXILO-MANDIBULAR.

El tratamiento a seguir depende del estadio en el que se encuentre el paciente.

Estadio 0:

No hay tratamiento indicado. Debe haber educación del paciente sobre su salud oral e implementar una buena técnica de cepillado, y el uso de enjuagues e hilo dental.^{41 46}

Estadio 1:

- Se debe cuantificar en milímetros el tamaño de la lesión, y sugerir si es posible, la suspensión del bifosfonato por parte del especialista que los prescribió.⁴⁷
- Utilizar enjuagues con clorhexidina a, 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.⁴¹
- Tener un control evolutivo a los 15 días. Si hay igual o disminución de exposición que en el momento de diagnóstico se deberá mantener durante otros 15 días; si hay aumento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección, se deberá aplicar el tratamiento del estadio 2.^{41 46}
- Control evolutivo al mes. Si hay mejoría o resolución del caso, se debe sugerir al especialista la restitución del bifosfonato y aplicar rigurosamente las normas de prevención. Si hay aumento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección, se deberá aplicar el tratamiento del estadio 2.⁴⁶

Estadio 2:

- Se debe cuantificar en milímetros el tamaño de la lesión, y sugerir si es posible, la suspensión del bifosfonato por parte del especialista que los prescribió.⁴⁹
- Utilizar enjuagues con clorhexidina a, 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.⁴¹
- Administrar antibioticoterapia de manera empírica mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma. El antibiótico de primera elección es la amoxicilina con ácido clavulánico 2000/125 mg. Cada 12 horas durante 15 días. En los protocolos de Estados Unidos se usa amoxicilina 500 mg. cada 8 horas. En los pacientes alérgicos a la penicilina se administra Levofloxacino 500 mg cada 24 horas, metronidazol 500 mg cada 8 horas, doxiciclina 100 mg cada 24 horas o azitromicina 500 mg cada 24 horas^{41 50 51 52}
- En este estadio siempre se deberá contar con el estudio imagenológico.
- Administrar antiinflamatorios no esteroideos por vía oral. Nimesulida 50 mg 2 cápsulas c/12 h durante 15 días.⁵³
- Tener un control evolutivo a los 15 días. Si el tamaño de la exposición es menor, desaparece o hay mejoría del dolor y otros síntomas, se instaura el tratamiento del estadio 1. Si hay persistencia o se agrava, se debe mantener el tratamiento durante otros 15 días.^{46 48}

- Control evolutivo al mes. Si el dolor y los signos desaparecen se debe administrar el tratamiento del estadio 1; reincorporar el tratamiento de bifosfonatos y aplicar rigurosamente las normas de prevención. Si hay persistencia o se exacerba la sintomatología, se deberá implementar el tratamiento para el estadio 3. ^{46 48}

Estadio 3:

- Sugerir si es posible, la suspensión del bifosfonato por parte del especialista que lo prescribió. ⁵¹
- Utilizar enjuagues con clorhexidina y antibioticoterapia de acuerdo a la pauta antes mencionada. ⁴³
- Si es posible, bajo anestesia local, se debe eliminar el secuestro óseo, incluyendo la extracción de los dientes involucrados, si los hubiera; se debe irrigar el lecho quirúrgico con clorhexidina al 0,12% o 0,2%, y procurar que el cierre de las heridas sea de primera intención, con suturas reabsorbibles. ⁴³
- Tener control evolutivo a los 15 días: Si la evolución es favorable, se recomienda suspender la antibioticoterapia y AINES administrados. Mantener los enjuagues con clorhexidina y aplicar rigurosamente las normas de prevención, y citar en 15 días. Si la evolución es desfavorable, se debe mantener la antibioticoterapia, AINES y enjugues por otros 15 días. ^{46 48}

- Control evolutivo al mes. Si la evolución es favorable se debe reincorporar el tratamiento de bifosfonatos y aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre el hueso y dientes remanentes. Cuando la evolución es desfavorable se recomienda programar una nueva cirugía.^{46 48}
- Si hay presencia de fractura en terreno patológico, se debe realizar el legrado del tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción.⁵²
- En presencia de fístula extraoral, se realizará el desbridamiento, eliminando áreas de osteonecrosis que produzcan irritación en la mucosa.⁵²
- Cuando la osteonecrosis llega hasta el borde inferior de la mandíbula lo recomendado es realizar la resección en bloque y colocar placa de reconstrucción.⁵¹

Cuando las circunstancias son graves y hay fracaso de todas las medidas ya mencionadas, se pueden plantear situaciones complejas en las que pueden proponerse cirugías alternativas lo más conservadoras posibles.⁴³

El tratamiento odontológico de los pacientes que están tomando bifosfonatos o que iniciarán el uso de los mismos permitirá actuar de manera preventiva. Si el paciente manifiesta lesión, este será tratado dependiendo del estadio actual de la enfermedad. Actualmente, los diferentes trabajos de investigación en los cuales se toma como alternativa de tratamientos el empleo de factores de crecimiento como el plasma rico en plaquetas.⁵⁴

El plasma rico en plaquetas es un producto que se obtiene por centrifugación diferencial de sangre, logrando un producto concentrado de plaquetas que al

combinarse con la mezcla de activación de Trombina/Calcio constituye un "gel" que al ser aplicado localmente en forma tópica sobre la herida, aumenta los mecanismos de regeneración, de manera rápida y eficaz.⁵⁴

El plasma rico en plaquetas provee además de proteínas como la fibronectina (adhesina), factores de crecimiento como el PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF-B (factor de crecimiento transformador beta), FGF (Factor de crecimiento fibroblástico), VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular), IGF (Factor de crecimiento insulínico).

El uso de este tratamiento es para lograr una regeneración más rápida y de mejor calidad de los tejidos dañados. También la aplicación de plasma rico en plaquetas produce una disminución del dolor en el sitio y permite un proceso de recuperación más rápido.^{54 55}

17. DISCUSIÓN.

La eficacia clínica de los bifosfonatos orales para el tratamiento de la osteopenia, osteoporosis, mieloma múltiple, cáncer de próstata o mama, metástasis, enfermedad de Paget, etc. está muy bien establecida y se refleja en el hecho de que aproximadamente existen unos 190 millones de prescripciones en todo el mundo, ya que aumentan la supervivencia, reducen las complicaciones esqueléticas y el dolor asociado a las mismas, mejorando la calidad de vida del paciente.

Existen varios casos publicados de severa osteonecrosis máxilo-mandibular por estos fármacos, sin embargo, siguen siendo administrados sin control alguno, y sin dar informes sobre los riesgos a los que lleva su uso, o las medidas de prevención.

El suspender el tratamiento de bifosfonatos antes de realizar cualquier intervención dentoalveolar o periodontal, es un tema aún controversial, ya que la mayoría de los médicos o especialistas que los prescriben no lo permiten.

A pesar de todas recomendaciones expuestas en la literatura, el tratamiento óptimo de la osteonecrosis sigue siendo controvertido. Hay casos en que los antibióticos fracasan, posiblemente debido a la dificultad de alcanzar un blanco sometido a un entorno isquémico. En estos casos, si son leves, algunos autores, aconsejan hacer desbridamiento óseo y cierre con colgajos mucosos, siempre bajo cobertura antibiótica, No obstante en muchos de los casos el desbridamiento óseo ha fracasado y las lesiones han tenido recidiva.

Hay casos severos en los que la magnitud del área expuesta de hueso o la sintomatología obligan a realizar resecciones totales o subtotales del hueso afectado y reconstrucción secundaria usando tejidos viables. Sin embargo, esta actitud aumenta el riesgo de sufrir fracturas en terreno patológico así como nuevas áreas de osteonecrosis.

El oxígeno hiperbárico, no ha demostrado una eficacia uniforme, a diferencia de cuando es usado en la osteorradionecrosis.

Actualmente existen otros medicamentos como el Denosumab, que no es un bifosfonato sino un anticuerpo monoclonal, pero sus indicaciones de uso y mecanismo de acción son los mismos. Existen casos reportados de osteonecrosis máxilo-mandibular asociados al consumo de este fármaco, por lo que también se deberán de tomar las mismas medidas de prevención que para los bifosfonatos.

18. CONCLUSIÓN.

Los Bifosfonatos pueden llegar a tener efectos adversos como la cicatrización tardía de heridas, fatiga, reacciones gastrointestinales, oftalmitis, uveítis, episcleritis, reacciones de fase aguda, anemia, reacciones alérgicas, úlceras esofágicas, desordenes de la función renal y osteonecrosis.

Existen diferentes factores de riesgo para la osteonecrosis máxilo-mandibular inducida por bifosfonatos; como la potencia del medicamento, duración de la administración, edad del paciente, el género femenino, consumo de alcohol o tabaco, diabetes, enfermedad periodontal, procesos quirúrgicos dento-alveolares, presencia de torus y exostosis, y la mala higiene oral.

El manejo dental de los pacientes con tratamiento de Bifosfonatos debe ser muy cautelosos, requiriendo de un buen diagnóstico clínico ayudado de pruebas complementarias, como la ortopantomografía, tomografía computarizada, Cone Beam 3D, cultivos bacteriológicos y antibiograma.

Es ideal que los pacientes tengan evaluación oral para diagnosticar focos infecciosos presentes y futuros, tener los tratamientos dentales invasivos finalizados antes de comenzar el tratamiento de bifosfonatos, la educación sobre la necesidad de una buena higiene oral y revisiones dentales cada 3 a 6 meses. Las prótesis totales o parciales removibles deben ser evaluadas, ya que pueden ser inductores del daño a los tejidos.

Para los pacientes que están bajo el tratamiento de bifosfonatos se deben tomar distintas medidas de prevención. Antes de realizar cualquier tratamiento, el paciente deberá ser informado acerca de los riesgos de osteonecrosis, aunque



sea mínimo. Y se debe procurar que en ese momento los tratamientos dentales sean no invasivos.

Siempre se debe preguntar al paciente si toma algún medicamento como los bifosfonatos o parecido a ellos; de ser así, se tienen que informar sobre el riesgo y tomar las medidas preventivas necesarias para el tratamiento oral.

Hasta la fecha no existe argumento convincente para detener el tratamiento con este tipo de medicamentos.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. Geneser, F. Histología. Ed Médica Panamericana. 2000, 6ª ed.
2. Eynard. Embriología e Histología del ser Humano. 4ta Edición.
3. Marcin KOS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. JCMFS. 2010.
4. Marx R. Pamidronate and Zoledronate Induce Avascular Necrosis of the Jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61:1115-8.
5. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofacial Surg. 2007; 65: 369-76.
6. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies, J Oral Maxillofac Surg 2009; 67.
7. Wang EP, Kaban LB, Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous Bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:1328-133.
8. Shahi P, Díaz Muñoz de la Espada V. Bifosfonatos en Oncología. An Med Interna 2005; 22: 544-7.
9. Hellestein Jw. Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Bis-Phossy Jaw); Is this phossy jaw of the 21st Century. J Oral Maxillofacial Surgery 25; 63: 682-689.
10. Fleisch H. Mechanism of Calcification: Role of Collagen, Polyphosphates and phosphatase. Am J Physiol 1961;200 1:269-300
11. Jaimes M, Chaves Netto. Bifosfonatos Asociados a Osteonecrosis de los Maxilares. Int. J. Morphol. 2008. 26 (3): 681-688.
12. Laird H. American Dental Association Updates Osteonecrosis Guidelines. J Am Dental Assoc. 2011;142;1243-1251.

13. Roelofs Aj, Thompson K, Gordon S, Molecular Mechanism of Action of Bisphosphonates: Current Status. *Clinic Cancer Res* 2006; 12:6222-30
14. Roodman G. David. Mechanism of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004; 350:1655-64.
15. Yang X, Karsenty G. Transcriptions Factors in Bone: Developmental and Pathological Apects. *Trends Mol Med.* 2002; 8:3405.
16. Fernandez- Tresguerres-Hernandez-Gil I. Physiological bases of Bone Regeneration li. The Remodeling Process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:E151-7.
17. Rodan Ga, Reszka Aa. Bisphosphonate Mechanism of Action. *Curr Mol Med* 2002; 2:571-7
18. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Review Bone.* 2006; 38:613-6.
19. Matthew T. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings.* Volume 83, Issue 9, Pages 1032–1045, September 2008.
20. Kodama H, Nose M. Essential Role of Macrophage Colonystimulating Factor in the Osteoclast Differentiation Supported By Stromal Cells. *J Exp Med* 1991; 173:1291-4.
21. Rogers Mj. From Molds and Macrophages to Mevalonate: A Decade of Progress in Understanding the Molecular Mode of Action of Bisphosphonates. *Calcif Tissu Int.* 2004; 75:451-61.
22. Torregrosa J.V. Ramos A.M. Uso de Bifosfonatos en la Enfermedad Renal Crónica; *Nefrología* 2010; 30(3):288-96.
23. Mawardi H., G. Giro, M. Kajiya, K. Ohta, S. Almazrooa, E. Alshwaimi, et al. A Role of Oral Bacteria in Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res.* 2011. 90 (11). pp.1338-1345.
24. Kuijpers Sophie. Initial treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with bisphosphonates. *JCMFS.* 2011.

25. Mücke T., Haarmann S., Wolff K., Hölzle F. Bisphosphonate related Osteonecrosis of the jaw treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. *JCMS*. 2009. 37. pp. 291-297.
26. Kos M., Kuebler J., Luczak K., Engelke W. Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2010. 38. pp. 255-259.
27. Hansen T, Kunkel M, Weber A. Osteonecrosis of the Jaws in Patients Treated with Bisphosphonates – Histomorphologic Analysis in Comparison with infected Osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med*. 2006; 35:155-60.
28. Cardona Tortajada F. Osteonecrosis de los Maxilares. Un Efecto Secundario o una Complicación de los Bifosfonatos. *Bol Inf Farmacoter Navar*. 2009; 17 (5): 76-84.
29. Vescovi P., Merigo E., Meleti M., Fornaini C., Nammour S., Manfredi M. Nd: YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *BJOMS*. 2007. 47.
30. Marx R. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum Ctx Testing, Prevention and Treatment. *J Oral Maxillofacial Surg*. 2007; 65:2397-410.
31. Marx R. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws; Quintessence Publishing. 2007.
32. Yoav Morag, Md Michal Morag-Hezroni. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: A Pictorial Review; *Radiographics* 2009; 29:1971-1986.
33. Albu S. Dinu C. Osteonecrosis of the maxilla associated with the use of bisphosphonates. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010. 143. pp. 847-848.
34. Ruggiero SI, Fantasia J. Carlson E. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Background and Guidelines for Diagnosis, Staging and

- Management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006; 102:433-41.
35. Lo J.C., Gordon Np. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Oral Bisphosphonate Exposure J Oral Maxillofacial Surg. 2005:33.
 36. Torres S. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. OOOO.Mayo.2012.
 37. Favia G. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: An analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. Bone 45, 2008.
 38. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofacial Surgery. 2007; 65:369-76.
 39. Torre Salaberri I., Expósito Molinero R., Ucar Angulo E., et al. Utilidad del marcador de metabolismo óseo ctx en pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos, XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, 2006, pág. 11.
 40. Bagán J, Blade J, Cozar JM, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007;12: 336-340.
 41. Junquera L.M. Martín-Granizo R. Diagnosis, Prevention and Treatment of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Recomendation of the Spanish Society of Oral and Maxillofacial Surgery. Rev Esp Cir Oral y Maxillofac. 2008; 30 (3):145-156.
 42. Riccardo Bonacina, Umberto Mariani. Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients. J Can Dent Assoc. 2011; 77:B147.

43. Laird H. American Dental Association Updates Osteonecrosis Guidelines. J Am Dental Association. 2011. 142. pp. 1243-1251.
44. Bagán J.V, Diz Dios P, Gallego L, et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos, Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 May; 13(3); 161-167.
45. Guttenberg S.A. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008; 106 (6): 769-772.
46. Nubia Yadira Prado Bernal. Enrique Ensaldo Carrasco. Manejo Estomatológico del Paciente en Terapia Con Bifosfonatos. Revistan ADM. 2011.No 1.
47. G. Campisi, O. Di Fede, A. Bedogni, P. Vescovi, V. Fusco, L. Lo Muzio.
48. Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati, denosumab e farmaci anti-angiogenetici nei pazienti oncologici e osteoporotici: prevenzione dentale e sicurezza dei trattamenti odontoiatrici. Dental Cadmos, Volume 81, Issue 10, December 2013, Pages 634-649.
49. Li-Wan Lee, Sheng-Huang Hsiao, Li-Kai Chen. Clinical treatment outcomes for 40 patients with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws. Journal of the Formosan Medical Association, Volume 113, Issue 3, March 2014, Pages 166-172.
50. Ruggiero S.L, Dodson T. B, Leon A. Assael,. Suppl 1 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, Update. J Oral Maxillofac Surg, 2009; 67:2-12.
51. Pastor D, Garatea J, Martino R, et al. Osteonecrosis maxilar y bifosfonatos. Presentación de tres casos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:76-9.
52. Grötz K.A, Schmidt B.L, Walter C, et al. Bei welchen Bisphosphonat-Patienten darf ich eigentlich implantieren? Ein systematisches Review Deutscher Ärzte-Verlag , zzi, Z Zahnärztl Impl, 2010; 26 (2): 153-161.



-
- 53.J.V. Lobato. Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate. JPRAS 2008.
- 54.González Ossa S., Ortiz Orrego, G. Plasma Rico en Plaquetas: Una alternativa para acelerar el proceso de cicatrización ósea. CES Odontol. 2004; 17(1).
55. Anitua E. Un enfoque en la regeneración ósea. Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF). Editorial Puesta al día publicaciones. 2000; 37-92.